

# Klinická farmakologie a farmacie

2023

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

## EDITORIAL

Nejvýznamnější enzymy druhé fáze metabolismu léčiv:  
UDP-glukuronosyltransferázy a sulfotransferázy

## PŮVODNÍ PRÁCE

Analýza farmakoterapie Crohnovy choroby v pediatrickej a dospeljej populácii

## HLAVNÍ TÉMA – KARDIOVASKULÁRNÍ FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie hypertenze v těhotenství

Trastuzumabem indukovaná kardiotoxicita: přehled

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum

Rizika užívání opioidů u seniorů s perzistující bolestí

## KAZUISTIKY

Switch pacienta s ulcerózní kolitidou na subkutánní infliximab pro recidivující infekce horních cest dýchacích

Limitace účinnosti idarucizumabu při akutním renálním selhání – kazuistika

## EDITORIAL

- 49** Pavel Anzenbacher  
**Nejvýznamnější enzymy druhé fáze metabolismu léčiv: UDP-glukuronosyltransferázy a sulfotransferázy**

## PŮVODNÍ PRÁCE

- 52** Mária Kolesárová, Anita Vassová, Dana Marcinčáková, Ján Kyselovič, Andrea Gažová  
**Analýza farmakoterapie Crohnovej choroby v pediatrickej a dospeljej populácii**

## HLAVNÍ TÉMA – KARDIOVASKULÁRNÍ FARMAKOTERAPIE

- 59** Renata Cífková  
**Farmakoterapie hypertenze v těhotenství**
- 64** Marek Lapka  
**Trastuzumabem indukovaná kardiotoxicita: přehled**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 68** Robert Prosecký, Jiří Vítovec  
**Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum**
- 72** Marek Lapka  
**Rizika užívání opioidů u seniorů s perzistující bolestí**

## KAZUISTIKY

- 77** Michal Konečný  
**Switch pacienta s ulcerózní kolitidou na subkutánní infliximab pro recidivující infekce horních cest dýchacích**
- 81** Jitka Rychlíčková, Tomáš Trávníček, Tereza Jelínková, Jan Žák  
**Limitace účinnosti idarucizumabu při akutním renálním selhání – kazuistika**

## LAUDATIO

- 84 Prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc. – 90 let**

### Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 37, 2023, číslo 2, vychází 4x ročně

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

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

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, 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, PhD., 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:**  
JUDr. Klára Černošková  
cernoskova@solen.cz

**Grafická úprava a sazba:**  
Aneta Dřešňová, deresova@solen.cz

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

**Všechny publikované články  
procházejí recenzí.**

**Registrace MK ČR pod číslem E 7223.**

**Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.**  
**ISSN 1803-5353 (on-line)**

**Časopis je indexován v:**  
Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

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

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

Revoluce v léčbě mnohočetného myelomu\*

# MOŽNOST ZMĚNY JE VE VAŠICH RUKÁCH<sup>1</sup>

Pro široké spektrum pacientů s relabujícím  
a refrakterním mnohočetným myelomem,  
kteří již byli léčeni třemi třídami léčiv\*\*<sup>2,3</sup>

---

Ve své třídě první bispecifická protilátka  
proti BCMAxCD3 schopná přesměrování  
T-lymfocytů pro R/R MM<sup>2,3</sup>

BCMA, antigen zrání B-lymfocytů; CD, diferenciační skupina; R/R MM, relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem.

ZJISTIT VÍCE





## Vysoká účinnost<sup>3</sup>

ORR  
**63%**

mPFS  
**11,3**  
měsíce

mTTR  
**1,2**  
měsíce



**Zvládnutelný  
bezpečnostní profil<sup>3</sup>**



**Jednoduché,  
subkutánní podání<sup>2,3</sup>**

ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progresce; mTTR, medián času do první odpovědi.

### Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku a léčivé formy:** TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok, TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok. **Léčivá látka:** Teklistamab. **Indikace:** Přípravek indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4). Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže). Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 3 a bod 4.4). Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předchází step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4). Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpoždění dávek může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulka 1) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8). U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití. Starší osoby (65 let a starší) Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání. Více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, včetně tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávanou v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS), • pokud pacient dostal přípravek TECVAYLI poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TECVAYLI podány premedikační léčivé přípravky. Po léčbě přípravkem TECVAYLI se mohou objevit závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pacienti je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky neurologických toxicit a bezodkladně léčit. Pacienti je nutno poučit, aby v případě výskytu známk nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TECVAYLI vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno podávat profylaktické antimikrobiální látky. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Více viz SmPC. **Interakce:** S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí. Počáteční uvolnění cytokinů spojené s nasazením léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakcí se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první udržovací dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivého přípravku (např. cyklosporin). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. V klinických studiích pacienti (muži) s partnerkou ve fertilním věku používali během léčby a 3 měsíce po poslední dávce teklistamabu účinnou antikoncepci. O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu u těhotenství. Je známo, že lidský IgG prostupuje po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenesen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinémií, proto je nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů. Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojení nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacienty poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně tři měsíce po poslední dávce nekojily. O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv. V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienti je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhybali řízení dopravních prostředků a obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinémie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anémie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být nasazena příslušná léčba. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml), EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 18 měsíců. **Velikost balení:** 3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička, 1,7 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 153 mg teklistamabu (90 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022 **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznámte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

**ZJISTIT VÍCE**



SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: **Janssen-Cilag s.r.o.**, Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel.: +420 227 012 227; [www.janssen.com/czech](http://www.janssen.com/czech)

\* Přípravek TECVAYLI® je moderní imunoterapie nové generace pro léčbu mnohočetného myelomu<sup>4</sup>

\*\* Pacienti, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38,

a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění<sup>2</sup>

▼ Roztok připravený k použití pro subkutánní podání<sup>2</sup>

† Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Je proto důležité hlásit jakékoli podezření na nežádoucí účinky týkající se přípravku TECVAYLI®.

1. Kumar S et al. Blood Cancer J 2022; 12:98.

2. Souhrn údajů o přípravku TECVAYLI®

3. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.

4. Sunder-Plassmann V et al. Expert Opin Pharmacother 2022; doi:10.1080/14656566.2022.2101362

# Nejvýznamnější enzymy druhé fáze metabolismu léčiv: UDP-glukuronosyltransferázy a sulfotransferázy

Pavel Anzenbacher

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Děje, ke kterým dochází při metabolismu léčiv a obecně cizorodých látek, jsou součástí procesů, které spolurozhodují o farmakokinetice léčiva. Patří sem – Absorpce, Distribuce, Metabolismus a Exkrece, zkráceně ADME. Tato zkratka s velkými písmeny se používá často pro charakteristiku farmakokinetiky léčiva. Spolu s toxikologickým hodnocením tyto děje ovlivňují úspěšnost vývoje nových léčiv až z jedné poloviny.

V dalším textu si autor dovoluje na začátku stručně a velmi zjednodušeně uvést principy lékových interakcí a nejčastějších dějů při metabolismu léčiv; tento úvod je pravděpodobně pro většinu čtenářů zbytečný, nicméně prosím o trpělivost, protože je možné, že si čtenáři rádi osvěží některá fakta, která jsou úvodem do vlastní problematiky editoriale.

Poznání těchto dějů je jedním z úhelných kamenů moderní farmakologie (1). Důvodem je, že metabolismus léčiva má často zásadní úlohu při hodnocení lékových interakcí, které mohou být velmi významné pro volbu farmakoterapie. Interakce léčiv jsou zpravidla děleny na ty, které jsou relativně poznatelné a predikovatelné, tj. interakce léčiv na základě jejich podobného nebo stejného mechanismu účinku, tedy na základě farmakodynamických vlastností léčivých látek. Lékové inkompability jsou druhým pólem lékových interakcí, které lze také odhadnout nebo předpovědět se znalostí vlastností lékových forem. Třetím případem jsou interakce léčiv na farmakokinetickém základě. Ty jsou spolu s proteiny, které

se na nich podílejí (např. soutěží léčiv o aktivní místo nebo obecně vazebné místo proteinu – enzymu, či receptoru nebo transportující molekuly, případně jiným mechanismem) ve většině skryty už jen vzhledem k tomu, že je struktura většiny interagujících proteinů popsána teprve v posledních letech (2, 3). Rovněž podstata vazebných interakcí léčiv a proteinů je poznávána zhruba posledních padesát let a pro metabolické děje, zejména přeměny léčiv, to platí obzvláště.

Metabolismus léčiv probíhá ve většině tkání, typicky v játrech, ve kterých je zprostředkován enzymy. Cílem metabolismu, tedy chemických změn struktury látky, je připravit látku k její exkreci. S většinovým souhlasem odborné veřejnosti je metabolismus obvykle dělen na dvě fáze. V první fázi metabolismu je cizorodá látka nejčastěji (ve více než 75 % případů) hydroxylována. Nejpravděpodobnějším mechanismem (opět z více než 70 %) je, že atom kyslíku potřebný k hydroxylaci je poskytnut z molekuly O<sub>2</sub>, která je ovšem za účasti enzymů nazývaných cytochromy P450 aktivována, tj. rozštěpena na atom, vstupující do hydroxylace a na atom, tvořící molekulu vody. Je samozřejmě možné, že molekula léčiva již takto „volnou“ hydroxylovou skupinu ve struktuře obsahuje a může přímo vstoupit do spojení (konjugace) ve druhé fázi metabolismu. Přitom je pak „připravená“ molekula léčiva chemickou vazbou spojena s další, vysoce polární, molekulou, resp. zbytkem molekuly, který podstatně zvýší polaritu

vzniklého konjugátu a usnadní tak zásadně exkreci konjugovaného léčiva z organismu. Takovým polárním zbytkem molekuly může být řada reziduí, např. sulfát (zbytek kyseliny sírové), glukuronová kyselina (odvozená od glukosy), acetát, glutathion (polární peptid obsahující skupinu – SH) aj. (1).

V problematice poznání funkce, mechanismů a zejména klinického významu cytochromů P450 se odehrál od r. 1964 velmi významný pokrok. Lidský genom obsahuje 57 funkčních genů pro tyto enzymy, které mají spolu se syntézami NO analogický způsob vazby hemové skupiny na bílkovinnou část. Z uvedeného počtu se zhruba 10 až 12 proteinů významněji podílí na metabolických přeměnách léčiv a cizorodých látek. Nomenklaturní systém cytochromů P450 (zkráceně CYP z **C**ytochrome **P**450) vychází z podobnosti pořadí aminokyselin proteinové části CYPů všech organismů a dělí je na rodiny (s podobností zhruba 40 %), podrodiny (s podobností 55 %) a jednotlivé enzymy. Příkladem může být nejdůležitější CYP pro metabolismus léčiv u člověka (přeměňuje odhadem 40 % léčiv metabolizovaných touto cestou), CYP3A4, který patří do rodiny CYP3 a podrodiny CYP3A, kde je označen číslem 4. U člověka existují ještě formy CYP3A5, CYP3A7 a CYP3A43 (1–3).

Jako příklady klinicky významných lékových interakcí je možné vzpomenout opět u této formy CYP její indukovatelnost látkami obsaženými v třezalce tečkované a s tím související rejekce transplantátu u pacientů

užívajících cyklosporin A zvýšením aktivity CYP3A4 v důsledku indukce, a následným snížením hladiny cyklosporinu, typického substrátu CYP3A4. Příkladem interakcí na základě kompetice, tedy soutěže o aktivní místo tohoto enzymu, může být klasicky zmiňovaná interakce azolů (typicky ketokonazolu) se statiny (např. simvastatinem), vedoucí ke zvýšení plazmatických koncentrací statinu v důsledku obsazení aktivního místa CYP3A4 pevně vázaným azolem. Příkladem z poslední doby může být léková interakce antivirotik k léčbě onemocnění covid-19 (nirmatrelvir, ritonavir) s řadou léčiv (např. klopidogrel, warfarin, dabigatran, statiny, amlodipin, další antihypertenziva) (4).

V současné době se pozornost poučené farmakologické veřejnosti zaměřuje rovněž na procesy druhé fáze metabolismu léčiv, zejména na konjugace léčiv se sacharidovými strukturami (typicky UDP-glukuronovou kyselinou), se sulfátem, či glutathionem; stále připomínána je přítomnost pacientů s variantními alelami thiopurin S-methyltransferázy bránící v metabolismu imunosupresivních a protinádorových léčiv (jako 6-merkaptopurinu a azathioprinu) s důsledky v těžké myelosupresi.

Enzymy UDP-glukuronosyltransferázy (název říká, že glukuronová kyselina jako výsostně polární látka je konjugována s léčivem za spotřeby energie), zkráceně UGT, se ukázaly být podobně mnohotvárnými jako CYP. U člověka bylo nalezeno 22 funkčních genů pro tyto enzymy rozdělených do čtyř rodin. Ukázalo se, že enzymy dvou posledních rodin (UGT3 a UGT4)

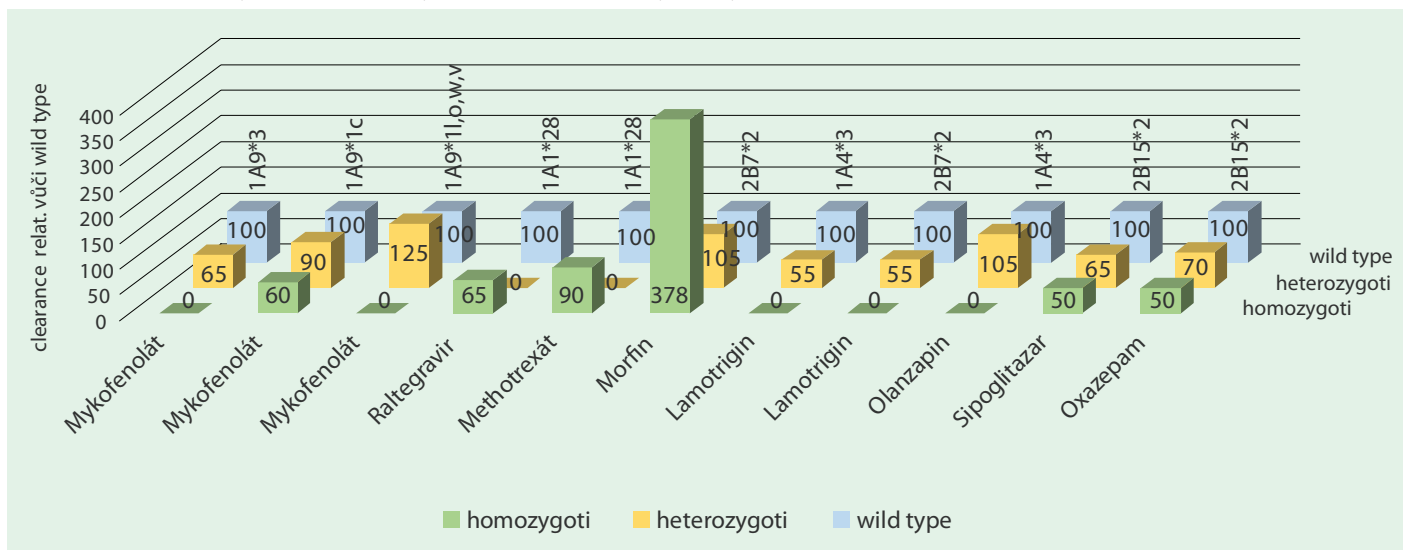
mohou přenášet při konjugaci i jiné sacharidové struktury než glukuronovou kyselinu, ale i jednoduché sacharidy jako glukosu, galaktosu aj. a že tedy správnější a obecnější název pro UGT jsou UDP-glykosyltransferázy (5). A opět, rozdělení podle primární struktury vede k definování rodin, podrodin, forem a charakterizaci variantních forem UGT (allozymů) vznikajících expresí těchto, často defektních alel s nižší, stejnou, vyšší nebo žádnou aktivitou. Na rozdíl od CYP je u UGT veliká substrátová promiskuita, tj. různé formy UGT konjugují (váží) ty samé substráty, např. lorazepam nebo mykofenolát a desvenlafaxin jsou substrátem pěti různých forem UGT, paracetamol nebo ethinylestradiol jsou substrátem šesti, a valproát dokonce sedmi forem (6). Přítomnost allozymů situaci dále komplikuje. Například, podobně jako u CYP2C9, kdy přítomnost variantních alel (CYP2C9\*2 a CYP2C9\*3) je příčinou tvorby allozymů s jinou, v tomto případě typicky nižší aktivitou při metabolismu warfarinu (1), vede u enzymu UGT2B7 přítomnost variantní alely CYP2B7\*2 tentokrát ke tvorbě allozymu několikanásobně aktivnějšího při glukuronidaci morfinu. S tím souvisí vysvětlení zvýšené toxicity kodeinu u nositelů této alely (zejména genotypu UGT2B7\*2/\*2 tj. s oběma variantními alelami) v důsledku vysoké hladiny 6-glukuronidu morfinu (6). Naproti tomu přítomnost alely 1A4\*2 vede k tvorbě allozymu jen s poloviční účinností při glukuronidaci lamotriginu (7). Při současném podání valproátu, metabolizovaného stejným enzymem, může dojít díky lékové interakci obou léčiv k dalšímu snížení tvorby

glukuronidu lamotriginu (a ke zvýšení hladiny samotného lamotriginu v krevní plazmě (6)). Známa je i skutečnost, že jedinci s Gilbertovým syndromem (snížená glukuronidace bilirubinu v důsledku varianty UGT1A1\*28) vykazují často nižší schopnost glukuronidovat řadu léčiv (6). Příklady vlivu genetických variant pro vybrané alozymy na clearanci některých léčiv jsou uvedeny na Obr. 1.

Ovlivnění metabolických pochodů enzymy UGT nemusí vždy vést ke komplikacím a nežádoucím účinkům příslušného léčiva. Příkladem může být skutečnost, že u konzumentů kávy, v důsledku indukce tj. vyšší hladiny UGT1A, dochází k redukci jaterní fibrózy (8).

Druhou „superrodinou“ genů a jimi regulovanou množinou enzymů, podílejících se na přeměnách léčiv v procesech druhé fáze metabolismu léčiv, jsou sulfotransferázy (SULT) (9). Jak název říká, jsou to enzymy přenášející zbytek kyseliny sírové, tj. sulfát na molekulu léčiva, resp. na zbytek této molekuly, která byla (ale nemusela) být v předcházejícím kroku (I. fázi metabolismu) upravena ke konjugaci se sulfátem např. hydroxylací za účasti enzymů CYP. U člověka bylo v genomu identifikováno osmnáct genů SULT, z toho třináct funkčních (pět je pseudogenů). Těchto třináct genů přísluší do čtyř genových rodin s podobností primární struktury přinejmenším 45% (a v rámci podrodin pak s podobností vyšší než 60%). Odpovídající enzymy mají podobnou prostorovou strukturu, nejvýznamnější je rodina SULT1 se čtyřmi zástupci podrodiny SULT1A. Pravděpodobně nejznámější je

Obr. 1. Vliv genového polymorfismu (resp. alozymů) na clearanci léčiva u významných variant genu pro UGT1A a UGT2B. Upraveno dle (6)



enzym SUL1A1, který je nejčetnější formou SULT v játrech a participuje na přenosu sulfátu z fosfoadenosin fosfosulfátu na paracetamol. Sulfatace paracetamolu (acetaminofenu) je druhou nejdůležitější cestou metabolismu paracetamolu po glukuronidaci.

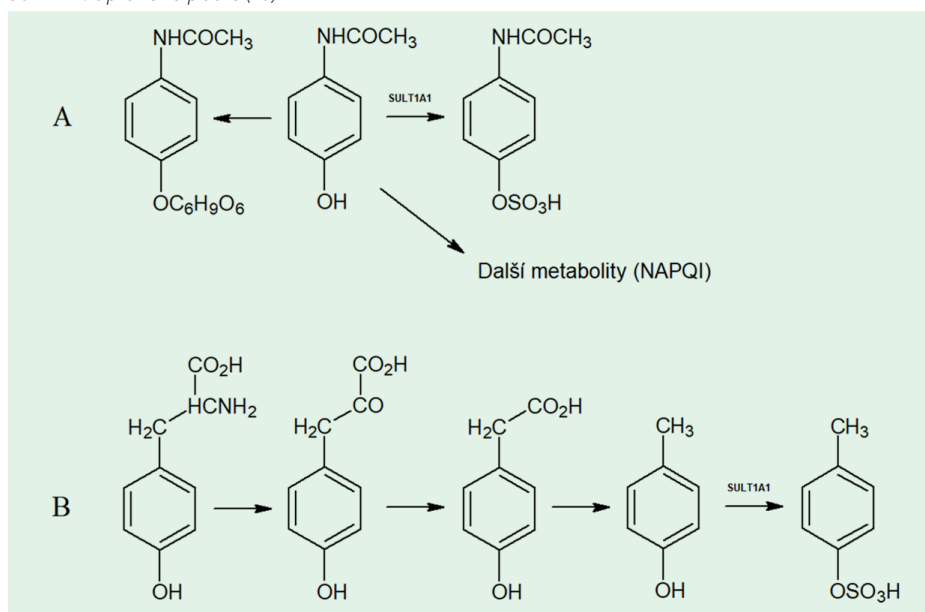
V této souvislosti je možné uvést zajímavé zjištění o souvislosti metabolismu léčiv s funkcí střevního mikrobiomu (10). Bylo ukázáno, že může docházet ke kompetici paracetamolu a metabolitu tyrosinu o SUL1A1 a v důsledku pak o snížení sulfatace paracetamolu. Tento děj byl prokázán u jedinců s aktivnější tvorbou p-kresolu (metabolitu tyrosinu) prostřednictvím mikrobiomu bohatého na bakterie rodu *Clostridium* (Obr. 2).

Formy enzymů SULT, stejně jako u forem CYP a UGT, mohou existovat v různých variantách (tedy allozymech), v závislosti na konkrétní variantě (alele) příslušného genu. Pro SUL1A1 platí, že neaktivnější je allozym SUL1A1\*1 (11). Typickým substrátem SUL1A1 je kromě paracetamolu naproxen (přesněji desmethyl naproxen) či tamoxifen (přesněji jeho hydroxylovaný derivát). Forma SUL1A2 je aktivní při sulfataci např. derivátů polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) či opět tamoxifenu, forma SUL1A3 sulfatuje např. metabolity tramadolu, nesteroidních protizánětlivých léčiv i paracetamolu. Forma SUL1B1 je mj. aktivní při metabolismu flavonoidů, lignanů a opět PAH. SUL1C2 participuje při metabolismu a detoxikaci zplodin hoření při kouření tabáku a cigaret i psychoaktivních látek. Vyskytuje se jako čtyři alloenzyme, liší se aktivitou. Do metabolismu tamoxifenu zasahuje rovněž SUL1E1 a SUL2A1 se svými allozyme. SUL2B1 preferuje jako substráty steroidy včetně cholesterolu. Příklady známých substrátů enzymů SULT lze nalézt v publikacích (9, 11).

## LITERATURA

1. Anzenbacher P, Chládek J. Farmakokinetika. In: Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M, editoři. Farmakologie. Praha: Grada. 2018; 35-96.
2. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet. 1997;32(3):210-268.
3. Guengerich FP. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by drugs – Molecular basis and practical applications. Biomol Ther (Seoul). 2022;30(1):1-18. doi: 10.4062/biomolther.2021.102.
4. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2022;80(20):1912-1924.
5. Meech R, Hu DG, McKinnon RA, et al. The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily: New members, new func-

**Obr. 2.** A: Metabolismus paracetamolu – vlevo tvorba glukuronidu, vpravo vznik sulfátu; B: tvorba kresolu a sulfátu kresolu z aminokyseliny tyrosinu. Obě sulfatace probíhají za účasti stejné formy, SUL1A1. Upraveno podle (10)



K lékovým interakcím u enzymů SULT dochází podle stejného principu jako u CYP a UGT při kompetici léčiv o aktivní místo enzymu; podobně jako u enzymů a proteinů uvedených výše, může docházet i zde k lékovým interakcím v důsledku indukce některých forem enzymu látkami jako u SUL1A1 fenobarbital, derivát benzenu TCPOBOP (aktivací receptoru CAR), u SUL2A1 prostřednictvím rifampicinu, ale i vlivem látek z třezalky tečkované (hyperforin) anebo polychlorovanými bifenyly (cestou receptoru PXR), ale i fibráty (přes receptory PPARalfa) a deriváty vitamínu D (via VitD receptor, VDR).

V poslední době se zájem o enzymy metabolismu léčiv, a to platí v současnosti o enzymy UGT a SULT, rozšiřuje o hledání souvislostí aktivit těchto enzymů s progresí onkologických onemocnění. Ukazuje se, že aktivity enzymů determinují jak schopnost

látky metabolizovat (včetně eliminace léčiv), tak i ovlivňovat průběh onkogenních procesů a vstupovat do regulace hladin steroidů a bioaktivních lipidů (9, 12). Je zřejmé, že je stále poznání těchto dějů a role uvedených enzymů neúplné a nedostatečné a možnosti k rozšíření těchto znalostí, včetně aplikací umělé inteligence k vyhledávání souvislostí, jsou otevřené.

I když je zde jistý a oprávněný optimismus, je snad na místě připomenout slova prof. Chodounského, autora první české učebnice farmakologie z r. 1903, že „...vysvítá jasně z podaných všeobecných údajů, v jak intinním jest poměru chemická povaha látek s účinkem fyziologickým a vzpomeneme-li na mnohotvárné jejich fyzikální vlastnosti a uvážíme-li mezery našeho vědomí, neodvážíme se pronášeti jakoukoliv hypotézu o nějakých jednotných zákonech...“ (13).

6. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. Pharmacol Therap. 2014;141:92-116.
7. Petreanaite V, Öhmann I, Jantzen FPT, et al. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. Epilepsy Res. 2022;182:106897.
8. Landerer S, Kalthoff S, Strassburg CP. UDP-glucuronosyltransferases mediate coffee-associated reduction of liver fibrosis in bile duct ligated humanized transgenic UGT1A mice. Hepatobiliary Surg Nutr. 2021;10(6):766-781.
9. Kurogi K, Rasool M, Alherz FA, et al. Sult genetic polymor-

- phisms: physiological, pharmacological and clinical applications. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;20(21):767-784.
10. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabolic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. Proc Natl Acad Sci US. 2009;106(34):14728-14733.
11. Isvoran A, Peng Y, Ceauranu S, et al. Pharmacogenetics of human sulfotransferases and impact of amino acid exchange on Phase II drug metabolism. Drug Discovery Today. 2022;27(11):1-13.
12. Allain EP, Rouleau M, Lévesque E, et al. Emerging roles for UDP-glucuronosyltransferases in drug resistance and cancer progression. Br J Cancer. 2020;122:1277-1287.
13. Chodounský K. Farmakologie. Praha: Bursík a Kohout. 1905;30.

# Analýza farmakoterapie Crohnovej choroby v pediatrickej a dospeljej populácii

Mária Kolesárová<sup>1</sup>, Anita Vassová<sup>1</sup>, Dana Marcinčáková<sup>1</sup>, Ján Kyselovič<sup>1,2</sup>, Andrea Gažová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice, Slovenská republika

<sup>2</sup>V. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

Crohnova choroba (MC – *morbus Crohn*) je chronické zápalové ochorenie gastrointestinálneho traktu neznámeho pôvodu charakterizované obdobiami relapsu a remisie.

Cieľom štúdie bola analýza farmakologickej terapie MC u dospelých a pediatrických pacientov prostredníctvom preskripcí na Slovensku za rok 2021.

Údaje boli získané z Národného centra zdravotníckych informácií Slovenskej republiky. Počet preskripcí predstavoval 21 834 preskripčných záznamov (PZ), z ktorých 988 (4,53 %) bolo pre pediatrických pacientov (do 18 rokov) a 20 846 (95,47 %) pre dospelých pacientov. Zo získaných PZ boli vyhodnotené vek a pohlavie pacientov, predpísané liečivá na liečbu MC u dospelých a pediatrických pacientov vrátane biologických liečiv.

Z vyhodnotených výsledkov preskripcie vyplýva, že MC na Slovensku najčastejšie postihuje mužskú populáciu. Najčastejší výskyt MC sa zaznamenal v pediatrickej populácii od 11 do 17 rokov a u mladých dospelých do 45 rokov. Farmakologická analýza ukázala, že v terapii MC bol preferovaný konvenčný terapeutický prístup vo forme aminosalicylátov, imunosupresív a kortikosteroidov v pediatrickej aj dospeljej populácii pacientov. Biologická liečba bola predpisovaná v pediatrickej populácii na úrovni 10,83 % a u dospelých pacientov na úrovni 14,91 %. Z biologických liečiv sa najčastejšie aplikovali liečivá ako adalimumab a infliximab ako u detí, tak aj u dospelých pacientov. Preskripciu liečiv mohli ovplyvniť viaceré faktory, medzi ktoré patrí aktivita a rozsah ochorenia, dostupnosť liečiva a jeho spôsob podávania, preferencie a compliance pacienta či finančná náročnosť liečby.

**Kľúčové slová:** Crohnova choroba, terapia, detská populácia, dospelá populácia.

## Analysis of Crohn's disease pharmacotherapy in the child and adult population

Crohn's disease (MC – *morbus Crohn*) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract of unknown origin characterized by periods of relapse and remission.

The aim of the study was the analysis of pharmacological therapy of MC in adults and pediatric patients through prescription in Slovakia for the year 2021.

The data were obtained from the National Center for Health Information of the Slovak Republic. The number of prescriptions represented 21 834 prescription records (PZ), of which 988 (4.53 %) were PZ for pediatric patients (up to 18 years) and 20 846 (95.47%) for adult patients. Information such as the age and gender of the patients, the drugs prescribed for the treatment of MC in adults and pediatric patients, including biological drugs in the therapy of MC, were evaluated from the obtained PZ.

The evaluated prescription results show that MC in Slovakia most often affects the male population. The most frequent occurrence of MC was recorded in the pediatric population from 11 to 17 years old and in young adults up to 45 years old. Pharmacological analysis showed that the conventional therapeutic approach in the form of aminosalicylates, immunosuppressants and corticosteroids was preferred in the therapy of MC in both pediatric and adult patient populations. Biological treatment was prescribed in the pediatric population at the level of 10.83 % and in adult patients at the level of 14.91 %. Of the biological drugs, drugs such as adalimumab and infliximab were most often used in both children and adult patients.

The prescription of drugs could be influenced by several factors, among which are the activities and extent of diseases, the availability of drugs and its method of administration or patient preferences and compliance, or the financial year of treatment.

**Key words:** Crohn's disease, therapy, pediatric population, adult population.

## Úvod

Crohnova choroba (MC – *morbus Crohn*) patrí spolu s ulceratívnou kolitídou (UC – *ulcerative colitis*) medzi chronické zápalové choroby gastrointestinálneho traktu (IBD – *inflammatory bowel diseases*), ktoré sú charakterizované obdobiami remisie a relapsu (1, 2). MC je typická fokálnym, nepravidelným, transmurálnym či granulomatóznym zápalom, ktorý môže zasiahnuť ktorúkoľvek časť tráviacej trubice. Najčastejšie postihuje terminálne ileum a hrubé črevo (3). V 20. storočí sa IBD vyskytovali hlavne v západných krajinách Severnej Ameriky, Európy a Oceánie. Od roku 1990 bola incidencia IBD v západných krajinách stabilizovaná, ale prevalencia zostala vysoká. Týmto ochorením trpí 2,6 miliónov ľudí v Európe a 1,2 milióna ľudí v Severnej Amerike (1). Avšak v 21. storočí sa IBD stáva globálnym ochorením so zvyšujúcou sa incidenciou v nových industrializovaných krajinách Ázie, Južnej Ameriky a Afriky. Z toho vyplýva, že zvyšujúca sa globálna incidencia IBD prináša nové výzvy pre systémy zdravotnej starostlivosti na celom svete, keďže ide o zložité a nákladné ochorenie (4). Toto ochorenie postihuje aj detí, aj dospelých. V priemere 25% pacientov s IBD je diagnostikovaných pred 18. rokom (1). MC sa v detstve vyskytuje dvakrát častejšie ako UC na rozdiel od dospelých pacientov, u ktorých je častejšie diagnostikovaná UC. Deti majú zvýšené riziko extraintestinálnych prejavov ochorenia, ako sú neskorší rast, strata telesnej hmotnosti, anémia a kĺbové postihnutie. MC u detí do 15 rokov sa častejšie vyskytuje u chlapcov ako u dievčat (5). Včasná diagnostika MC a dosiahnutie skoršej remisie má pozitívny vplyv na normálny rast a vývoj dieťaťa (1). Súčasná etiologické dôkazy naznačujú, že MC môže vzniknúť z komplexnej súhry medzi genetickou predispozíciou, poruchami črevného imunitného systému a faktormi prostredia vrátane fajčenia, cvičenia, stravovania, dojčenia, liekov a hygieny, avšak príčina choroby zostáva neznáma (6, 7). Predpokladá sa, že tieto faktory menia funkciu epitelovej bariéry, ktorá narúša vrodenný aj adaptívny imunitný systém a črevnú mikroflóru. Diagnostika MC sa zakladá na anamnéze a fyzikálnych vyšetreniach, dominantne na kolonoskopii, zobrazovacích metódach vrátane magnetickej rezonancie, endoskopii, histológii a laboratórnych vyšetreniach (8).

Súčasná liečba zápalových ochorení čriev zahŕňa užívanie kortikosteroidov, aminosalicylátov, imunomodulačných a biologických liekov (9). Aminosalicyláty sú liekom prvej voľby na vyvolanie a udržanie remisie pri ľahkej až stredne ťažkej MC. Do tejto skupiny liečiv patria sulfasalazín a mesalazín (10). Kortikosteroidy sa aplikujú na liečbu akútnych exacerbácií stredne ťažkej až ťažkej MC. Bežne používanými kortikosteroidmi sú prednizón, hydrokortizón, metylprednizolón, a budezonid. Kortikosteroidy zmiernujú zápal a môžu viesť k indukciu remisie aktívnej MC. Obvykle sa predpisujú, keď sú zlúčeniny kyseliny 5-aminosalicylovej (ASA) neúčinné (10). Medzi klasické imunosupresívne liečivá na liečbu MC patrí azatioprín (AZA), 6-merkaptopurín (6-MP), metotrexát (MTX), cyklosporín-A a takrolimus. Metotrexát sa naďalej využíva na indukciu a udržanie remisie pri MC, azatioprín sa často indikuje na udržanie remisie pri MC aj UC. Vzhľadom na oneskorený nástup účinku sa využívajú hlavne ako udržiavacia terapia (11). Neadekvátna odpoveď na konvenčnú terapiu vrátane kortikosteroidov a imunomodulátorov indukuje predpisovanie biologických látok. Podľa miesta zásahu v zápalovej kaskáde môžeme rozdeliť biologické preparáty používané v liečbe MC do štyroch skupín: anti-TNF $\alpha$  liečivá, inhibítory adhezívnych molekúl, anti-IL-12/IL-23 monoklonálne protilátky a inhibítory intracelulárnych cytoplazmatických tyrozínkinázových enzýmov Janus kinázy (JAK) (12, 13).

Anti-TNF $\alpha$  liečivá sú monoklonálne protilátky blokujúce prozápalový cytokín *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), ktorý je výrazne zvýšený v *lamina propria* v tenkom a hrubom čreve pacientov s MC (14). Do tejto skupiny liečiv patrí infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol. Uvedené liečivá sa ukázali ako účinné v terapii pacientov s aktívnou MC s indukciou trvalej klinickej a endoskopickej remisie bez steroidov (15). Na Slovensku sú anti-TNF $\alpha$  látky IFX a ADA, schválené FDA alebo EMA, v súčasnosti jedinými biologickými látkami, ktoré sa využívajú na liečbu MC u detí a dospievajúcich.

Pri MC dochádza k chronickému zápalu gastrointestinálneho traktu v dôsledku migrácie zápalových mediátorov do cieľových orgánov. Je charakterizovaný infiltráciou lymfocytov v intestinálnej *lamina propria*

a proces migrácie lymfocytov pri MC je regulovaný interakciou niekoľkých integrínov s tkanivovo špecifickými adhéznymi molekulami. Preto boli ako nové možnosti terapie MC vyvinuté liečivá so zameraním na adhéziu s lymfocytmi (16). Do tejto skupiny liečiv patrí plne humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vedolizumab (VDZ), ktorá selektívne inhibuje interakciu medzi  $\alpha 4\beta 7$  integrínom a adhezívnou molekulou bunkovej adhézneho molekuly-1 (MAdCAM-1). Zabraňuje translokácii lymfocytov z krvi do zapáleného črevného tkaniva, čo vedie k zníženiu lokálneho zápalu (17). Účinnosť a bezpečnosť VDZ sa hodnotila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC a MC. Podľa dostupných štúdií môže byť VDZ účinnou liečbou u pediatrických pacientov s IBD, ktorí nereagujú, netolerujú alebo u ktorých nastáva strata účinnosti pri iných terapiách vrátane antagonistov TNF- $\alpha$  (18).

Keďže dráha interleukínu IL-23 zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze MC podporovaním patologickej reakcie Th17, zacielenie na IL-23 je pri tomto ochorení terapeuticky účinné (19). Do využívanej skupiny biologických liečiv patrí ustekinumab, ktorý je monoklonálnou protilátkou zameranou na podjednotku p40 IL-12/IL-23. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej MC u dospelých (19).

Medzi inhibítory JAK patrí napr. upadacitinib a tofacitinib. Inhibícia JAK vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede (20). Tofacitinib, inhibítor JAK, preukázal účinnosť pri UC a bol schválený na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC. Naopak, štúdie u pacientov s MC boli sklamaním, pretože nebolo možné dosiahnuť klinickú remisiu v príslušných klinických štúdiách fázy II. Následne bol klinický vývoj tofacitinibu pri MC prerušený (21). Upadacitinib je selektívny inhibítor JAK-1 schválený na liečbu reumatoidnej artritídy a nedávno aj UC. Štúdie fázy II dokázali, že upadacitinib vyvoláva endoskopickú remisiu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou MC. Chýbajú však reálne údaje. V skupine medicínsky refraktérnych pacientov s MC viedla liečba upadacitinibom k subjektívnej a objektívnej odpovedi u 25% pacientov a 42% pacientov. Dokonca aj pri dávkach, ktoré sa považujú za nižšie, ako sa v súčasnosti skúmajú pre MC, sa upadacitinib spájal s priaznivým pomerom prínosu a rizika (13).

## Ciele práce

Cieľom štúdie bola analýza preskripcie liečiv v terapii MC v dospeléj a pediatrickej populácii za rok 2021 na Slovensku.

## Metodika práce

Výsledky boli získané z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) Slovenskej republiky. NCZI poskytlo všetky záznamy o preskripcii liekov na diagnózu K50–K50.9 Crohnova choroba podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10) za rok 2021, čo predstavovalo 21 834 preskripcii. Pojem preskripcia predstavuje 1 preskripčný záznam (PZ). Z 21 834 PZ bolo 988 preskripcii pre pediatrických pacientov (do 18 rokov) a 20 846 preskripcii pre dospelých pacientov.

Zo získaných PZ pre MC za rok 2021 boli vyhodnotené informácie ako vek a pohlavie pacientov, predpísané liečivá na liečbu MC u dospelých a pediatrických pacientov vrátane biologických liečiv používaných na terapiu MC. Pri spracovaní informácií boli dodržané všetky zásady o ochrane osobných údajov pacientov.

Informácie získané z NCZI sa zaznamenali do tabuľkového procesora Microsoft Excel 2017, v ktorom boli jednotlivé PZ spracované do tabuliek a následne z nich vytvorené grafy s percentuálnym vyhodnotením výsledkov.

## Výsledky

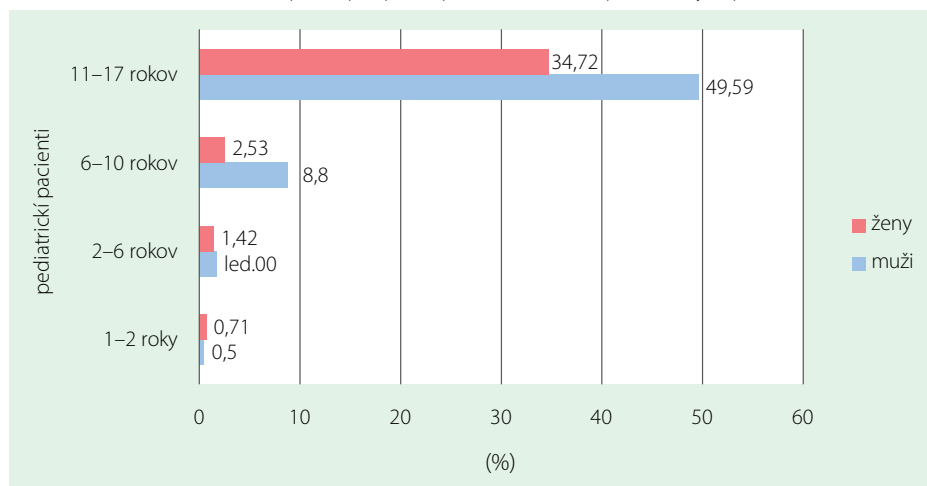
### Vek a pohlavie pacientov

Celkový počet preskripcii pri diagnóze K50–K50.9 Crohnova choroba podľa MKCH 10 bol v roku 2021 na Slovensku 21 834. Z celkového počtu preskripcii bolo 988 (4,53 %) predpísaných pre pediatrickú populáciu a 20 846 (95,47 %) pre dospelých pacientov. MC najčastejšie postihuje mužské pohlavie vo všetkých pediatrických vekových kategóriách (Graf 1). U dospelých vo vekovej kategórii od 18 do 55 rokov sa MC sa vyskytovala prevažne u mužov. Nad 56 rokov bola častejšia prevalencia MC u žien. Najviac preskripcii na MC bolo vo veku 36 až 45 rokov (Graf 2).

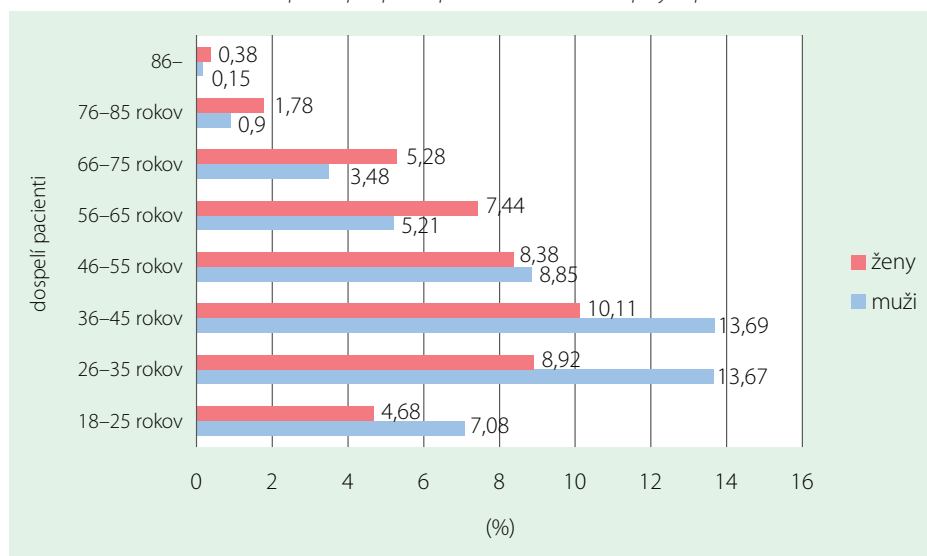
### Analýza farmakoterapie

Z 988 PZ na MC pre pediatrických pacientov boli najčastejšie predpisované imunosupresíva (22,27 %) a aminosalicyláty (17 %) (Graf 3). Okrem terapie na MC boli u pacientov

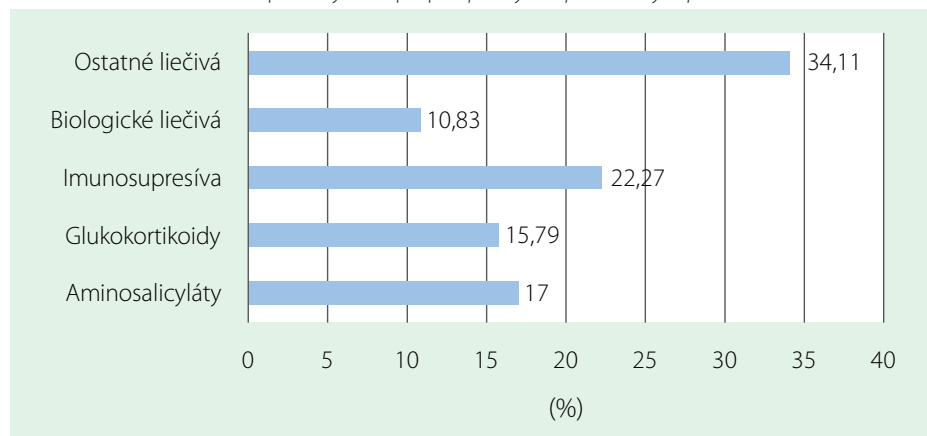
**Graf 1.** Percentuálne zloženie preskripcii podľa pohlavia a veku u pediatrických pacientov MC



**Graf 2.** Percentuálne zloženie preskripcii podľa pohlavia a veku u dospelých pacientov MC

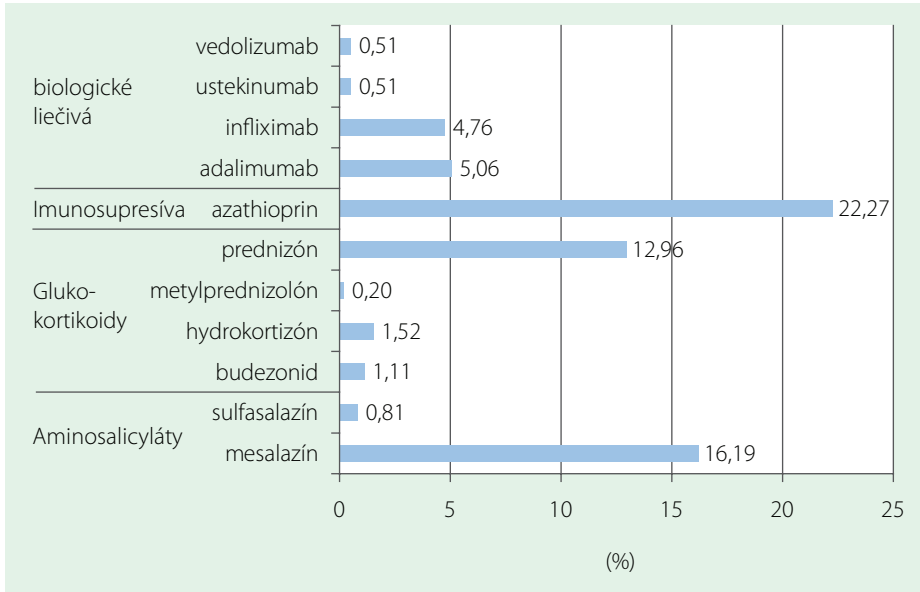
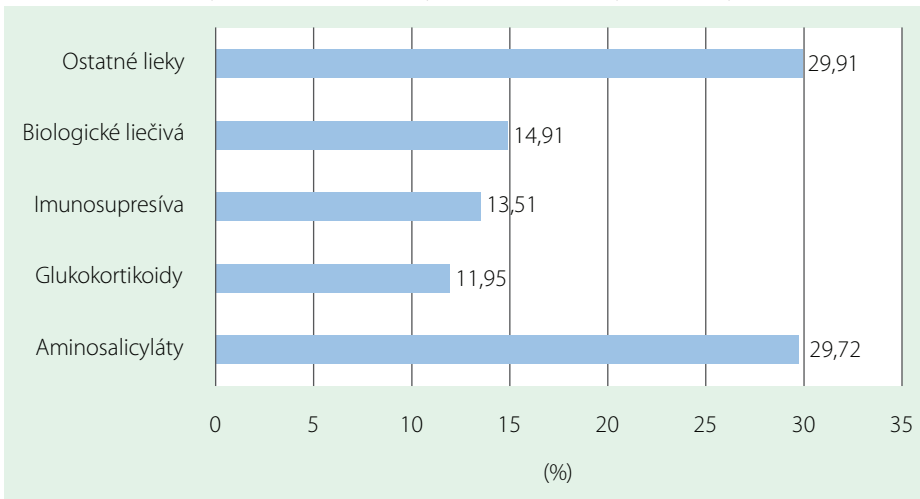
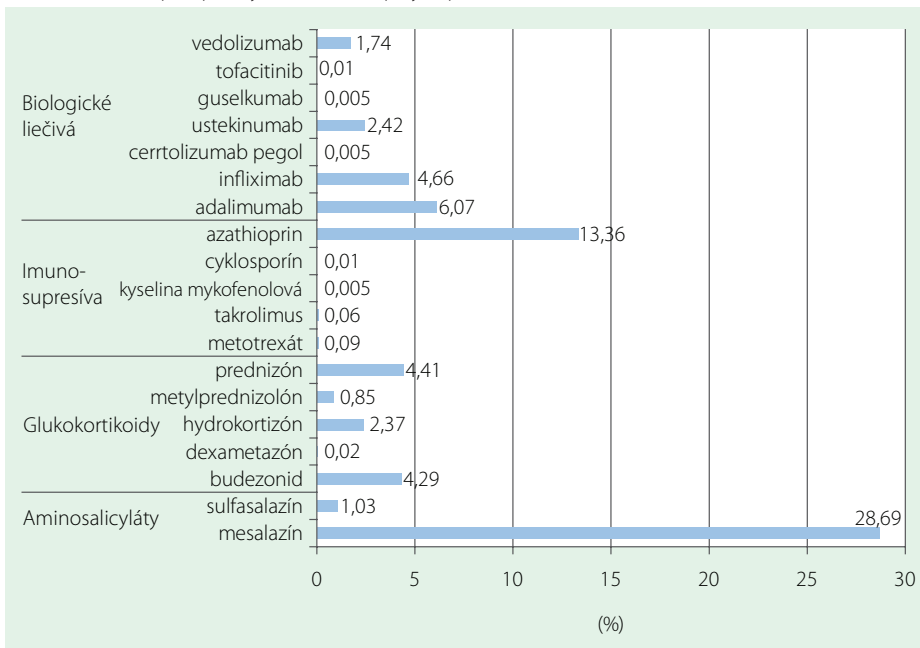


**Graf 3.** Prehľad farmakoterapeutických skupín predpísaných u pediatrických pacientov s MC



predpisované aj ostatné liečivá (34,11 %), ktoré zahŕňali antibiotiká, antimykotiká, antihistaminiká, laxatíva, inhibítory protónovej pumpy, spazmolytiká, prokinetiká, antianemiká, multienzymy, minerálne doplnky, antidiaroidné mikroorganizmy, erytrocyty a plazma, parasimpatomimetiká, hepatoprotektíva.

Z konkrétnych liečiv bol v terapii MC u detí najčastejšie predpísaným liečivom azatioprín (22,27 %) a mesalazín (16,19 %), z glukokortikoidov hlavne prednizón (12,96 %). V prípade biologickej liečby sa najčastejšie predpisoval IFX (4,76 %) a ADA (5,06 %) (Graf 4).

**Graf 4.** Prehľad predpísaných liečiv u pediatrických pacientov s MC**Graf 5.** Prehľad hlavných farmakoterapeutických skupín predpísaných u dospelých pacientov s MC**Graf 6.** Prehľad predpísaných liečiv u dospelých pacientov s MC

V terapii MC v dospeljej populácii boli najčastejšie predpisované aminosaliciláty v 29,72% a biologické liečivá v 14,91% (Graf 5). Z ostatných liečiv (29,91%) boli u pacientov predpisované antibiotiká, antimykotiká, antivirotiká, antiparazitiká, opioidné analgetiká, analgetiká-antipyretiká, laxatíva, antihistaminiká, inhibítory protónovej pumpy, spazmolytiká, prokinetiká, antianemiká, multienzymy, vitamíny, nesteroidné antiflogistiká, minerálne doplnky, antidiaroidné mikroorganizmy, erytrocyty a plazma, parasymptomimetiká, hepatoprotektíva, antiemetiká, cytokíny, roztoky na parenterálnu výživu.

Najčastejšie predpisovaným liečivom v terapii MC bol mesalazín (28,69%), azathioprin v (13,36%) a z glukokortikoidov hlavne prednizón (4,41%). V prípade biologickej liečby išlo najčastejšie o IFX (4,66%) a ADA (6,07%) (Graf 6).

## Diskusia

Cieľom štúdie bola analýza farmakoterapie MC v dospeljej a pediatrickej populácii prostredníctvom preskripcie.

Celkový počet preskripcií získaných z NCZI na diagnózu MC podľa MKCH 10 za rok 2021 bol 21 834 receptov. Vyhodnotený výsledky preskripcie ukazujú, že incidencia MC v populácii v priebehu roka 2021 bola vyššia u dospelých pacientov (95,47%) oproti pediatrickej populácii (4,53%). Aj keď je podiel výskytu MC oveľa nižší v pediatrickej populácii, malnutícia sprevádzajúca MC má oveľa väčší dopad na rastúce dieťa ako na dospelého pacienta. Strata hmotnosti sa prejavuje u 40–90% detí, taktiež býva pozorovaná sekundárna amenorea u pacientok s úbytkom hmotnosti (5).

V súbore detských pacientov sa MC častejšie manifestovala u chlapcov (59,89%), čo koreluje aj so štúdiami, ktoré potvrdzujú, že MC u detí do 15 rokov sa častejšie vyskytuje u chlapcov ako u dievčat (5). Výsledky výskumu ukazujú, že väčšina pediatrických pacientov bola vo veku 11–17 rokov (84,31%). Podobné výsledky zaznamenávajú aj iné štúdie, z ktorých vyplýva, že približne 10% pacientov s MC je diagnostikovaných pred dovŕšením 17. roku života (22). Iná štúdia uvádza, že najvyšší výskyt potvrdennej diagnózy MC je medzi 12. a 25. rokom života (23).

V porovnaní s výsledkami u pediatrických pacientov postihovala MC v dospelosti takisto

častejšie mužov, hlavne vo vekovej kategórii 18–55 rokov. Nad 56 rokov sa MC častejšie vyskytovala u žien, čo môže byť spôsobené dlhším priemerným vekom u žien. V prípade MC v dospeljej populácii bolo najviac receptov predpísaných pre vekovú kategóriu 36–45 rokov (23,80 %).

Vzhľadom na kľúčovú úlohu cytokínov pri rozvoji črevného zápalu sa všetky súčasné terapie IBD zameriavajú na následné mechanizmy v zápalovej odpovedi hostiteľa (24). Základ farmakologickej terapie MC tvoria aminosalicyláty (mesalazín a sulfasalazín), kortikosteroidy, imunomodulátory (tiopuríny a metotrexát) a antibiotiká (9). V posledných troch desaťročiach sa v terapeuticknej stratégii MC využívalo viacero biologických liečiv vrátane látok proti TNF- $\alpha$  (infiximab, adalimumab a certolizumab), antiintegrínových látok (vedolizumab) a anti-IL-12/IL-23 liečiv (ustekinumab) (25).

Súčasným cieľom v starostlivosti o pacientov s IBD pre všetky vekové kategórie je dosiahnutie hojenia sliznice čreva (26). Zvlášť u detí je docielenie skorej remisie veľmi žiaduce, lebo má pozitívny vplyv na normálny rast a vývoj dieťaťa, kvalitu jeho života, čím sa znižuje aj psychická záťaž (27). IBD ochorenie u detí má agresívnejší priebeh, preto by sa v terapii mali najčastejšie používať imunomodulátory a biologiká (27). Mnohé štúdie a ich dôkazy poukazujú na to, že včasné zavedenie imunomodulátorov a biologických terapií („zhora nadol“) vedie k hlbokjej remisii u vysokorizikových pediatrických pacientov, ktorí napr. nereagujú na štandardnú liečbu, majú spomalený rast alebo oneskorenú pubertu. Hlboká remisia charakterizuje stav pacienta, u ktorého je liečba schopná vyvolať a udržať endoskopické hojenie sliznice čreva, čo má pozitívny vplyv na priebeh ochorenia, znižuje počet klinických relapsov, hospitalizácií a chirurgických výkonov (28). Zatiaľ čo konvenčný „step up“ terapeutický prístup, ktorý sa zakladá na aminosalicylátoch, kortikosteroidoch a imunomodulátoroch, sa u vysokorizikových pediatrických pacientov s MC javí čoraz zastaralejší (29, 30).

Na Slovensku boli v roku 2021 v terapii MC v pediatrickej populácii predpisované imunosupresíva (22,27 %) a aminosalicyláty (17 %), po nich boli v terapii indikované glukokortikoidy (10,83 %) a biologiká v 10,83 %, čo

môže poukazovať na konvenčný terapeutický prístup alebo menší výskyt vysokorizikových pediatrických pacientov.

U dospelých pacientov boli najčastejšie predpisované aminosalicyláty (29,72 %), biologiká (14,91 %), imunosupresíva (13,51 %) a kortikosteroidy boli indikované v 11,95 % prípadov.

Z imunosupresív bolo u detí predpisované jediné liečivo azatioprin. V prípade dospelých pacientov sa zo skupiny imunomodulátorov okrem azatioprínu (13,36 %) využívali aj ďalšie liečivá, ako napr. metotrexát, takrolimus, cyklosporín a kyselina mykofenolová. Azatioprin patrí medzi tiopuríny, čo sú purínové analógy používané na udržanie remisie ochorenia u pacientov s MC a UC (31, 32). Azatioprin sa neenzymaticky rozkladá na 6-MP, ktorý sa potom metabolizuje na svoju aktívnu zložku 6-tioguanín nukleotid (6-TGN) (33). 6-TGN inhibuje proliferáciu T a B lymfocytov, čo vedie k zníženiu počtu cytotoxických T buniek a plazmatických buniek (33). Tieto liečivá sú schopné blokovať rýchlu proliferáciu buniek podieľajúcu sa na zápalových procesoch, čo vedie k imunosupresii (32). Tiopuríny sú látky šetriace steroidy a prejavili sa ako účinná udržiavacia liečba u pediatrických pacientov s IBD. Štúdie potvrdili výrazne nižšie kumulatívne dávky steroidov a mieru relapsov po 18 mesiacoch u detí liečiacich sa 6-MP v porovnaní s placebom (9 % oproti 47 %), ako aj zníženú potrebu operácie pri MC (26, 34).

Napriek tomu, že sa používanie aminosalicylátov v terapii MC už veľmi neodporúča pre ich obmedzenú účinnosť, v našom súbore pediatrických a dospelých pacientov sa predpisovali často (1). Lekári uprednostňovali konkrétne liečivo mesalazín, ktorý pôsobí lokálne na sliznicu tráviaceho traktu, s minimálnym systémovým účinkom. Napriek tomu, že presný mechanizmus účinku ešte nie je komplexne pochopený, medzi mechanizmy, o ktorých je známe, že sa podieľajú na antiflogistickom účinku, patrí blokáda produkcie IL-1 a receptora TNF- $\alpha$ , inhibícia cyklooxygenázy a 5-lipoxigenázy a blokáda prozápalového prostaglandínu E2 a leukotriénov. Okrem inhibície viacerých zápalových dráh a supresie jadrového faktora kapa B (NF-kappa B)

majú aminosalicyláty tiež silné antioxidačné vlastnosti (35). Úspešnosť liečby mesalazínom v dávke 4 g denne sa v jednej štúdií vyhodnotila len ako o málo vyššia od placebo, ale bola štatisticky významná. Kým iné systematické štúdie, metaanalýzy účinnosť mesalazínu nepotvrdili. Z toho vyplýva, že dôkazy o účinnosti vysokých dávok mesalazínu v liečbe MC sú nejednoznačné (35, 36, 37).

Súčastou terapie MC u detí aj dospelých boli tiež kortikosteroidy, ktoré sa používajú ako liečba prvej línie na navodenie remisie pri MC (38). Naše výsledky ukázali, že za rok 2021 boli na Slovensku predpisované u detí s MC na úrovni 15,79 % a u dospelých v 11,95 %. Mechanizmus účinku kortikosteroidov spočíva v inhibícii syntézy a transkripcie proteínov, čo v konečnom dôsledku vedie k down-regulácii prozápalových cytokínov, ako sú NF-kappa B, TNF- $\alpha$ , IL-1 a IL-6 (39). Miera klinickej remisie MC je až 80 % (1). Kortikosteroidy síce rýchlo a účinne zlepšujú príznaky a symptómy ochorenia pri MC, ale nie sú vhodné na udržiavaciu liečbu (29). Systémové kortikosteroidy sú spojené s nežiaducimi účinkami, ako je mesačkovitá tvár, akné, hypertenzia, diabetes mellitus, osteoporóza, sivý zákal, glaukóm a zlyhanie rastu u detí, preto sa v terapii používajú čo najkratší možný čas (40). Napriek tomu sú kortikosteroidy základom liečby akútneho vzplanutia MC u detí aj dospelých. Keďže miera relapsov MC je vysoká, niektorí pacienti sa môžu stať závislými od kortikosteroidov alebo rezistentnými na kortikosteroidy. Uvádza sa, že miera závislosti od steroidov je oveľa vyššia u detí ako u dospelých (45 % vs. 8 %) (41). Z tejto farmakoterapeutickej skupiny bol u detí najčastejšie predpisovaný prednizón (12,96 %), u dospelých takisto prednizón (4,41 %) a lokálne pôsobiaci kortikosteroid budezonid (4,29 %). Budezonid sa javí ako účinná liečba ohraničenej luminálnej MC najmä v ileocekálnjej oblasti (42). Taktiež aj v prípadoch stredne ťažkej aktivity MC lokalizovanej v ileocekálnjej oblasti bol budezonid ekvivalentnou alternatívou oproti systémovým kortikosteroidom, ale s nižším rizikom nežiaducich účinkov (39).

Zavedenie biologickej liečby zacielenej proti prozápalovému cytokínu TNF- $\alpha$  zmenilo stratégiu a ciele liečby MC a významne prispie-

lo k zlepšeniu dlhodobej prognózy pacientov. Rozhodovanie o nasadení biologickej liečby závisí predovšetkým od rozsahu postihnutia, od stupňa aktivity choroby a od odpovede na predchádzajúcu liečbu (43).

Za akcelerovanú terapiu sa považuje začatie biologickej liečby (najčastejšie v kombinácii s imunosupresívami) v krátkom odstupe od stanovenia diagnózy u pacientov, ktorí majú nepriaznivú prognózu priebehu ochorenia (3). Tento postup je vhodný u pacientov, ktorí majú nižší vek, perianálne postihnutie, extenzívne postihnutie tenkého čreva a hornej časti tráviaceho traktu, ktoré progreduje do komplikácií spôsobených penetrujúcou formou MC (3). Výber liečiva závisí od dostupnosti, preferencie pacienta, spôsobu podávania, compliance a ceny (45, 46).

V súčasnosti sú na Slovensku pre deti a dospievajúcich schválené len dve biologické látky, IFX a ADA (47). Zo získaných preskripcií vyplýva, že v liečbe pediatrickej MC sa aplikovali obe biologické liečivá – ADA (5,06 %) a IFX (4,76 %). Používanie VDZ a ustekinumabu v pediatrii je naďalej mimo schválenej indikácie (off-label) a údaje o bezpečnosti a účinnosti sú stále obmedzené. Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a kolitídu (ECCO) a Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) odporučili VDZ pre MC u pediatrických pacientov, ktorí nedosiahli alebo neudržali klinickú remisiu pomocou anti-TNF- $\alpha$  liečiv aj napriek optimalizácii dávky (41). Z našich výsledkov vyplýva, že v roku 2021 sa v niektorých prípadoch využívali na

liečbu pediatrickej MC tzv. liečivá nad rámec povolenia (off-label) VDZ (0,51 %) a ustekinumab (0,51 %).

V prípade biologickej liečby MC dospelých boli najčastejšie predpisované liečivá ADA (6,07 %), IFX (4,66 %), ustekinumab (2,42 %), VDZ (1,74 %) a tofacitinib (0,01 %). Dokázalo sa, že pacienti naivní voči terapii anti-TNF- $\alpha$  majú pri podaní VDZ alebo ustekinumabu vyššiu úspešnosť liečby v navodení alebo udržaní remisie oproti pacientom, u ktorých liečba anti-TNF- $\alpha$  zlyhala v minulosti (48, 49). Napriek tomu, že sa klinický vývoj tofacitinibu pri MC prerušil, na Slovensku bol tofacitinib za rok 2021 na terapiu MC u dospelých (21) predpísaný trikrát.

Neustále sa zvyšujúca prevalencia MC, ktorá sa čoraz častejšie vyskytuje v skupine mladších jedincov, vedie k domnienke, že adekvátna úprava stravy môže podporiť farmakologickú liečbu a zlepšiť klinický stav pacientov (9). Nutričné nedostatky sú pri MC bežné a prejavujú sa až u 85 % osôb. Až 60 % novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s MC má podvýživu. Pacienti s MC často trpia nedostatkom zinku, niacínu, medi, kyseliny listovej, vitamínu D, vápnika, železa, horčíka a vitamínu C. Taktiež sú dokumentované nižšie hladiny vitamínu B1, vitamínu K a selénu. Preto sa pri zohľadnení zápalového procesu čoraz viac venuje osobitná pozornosť pozitívnemu vplyvu výživy, najmä výhodám konzumácie takzvaných nutraceutických výrobkov v skupine pacientov s MC. Dlhodobá zdravá strava v súlade s princípmi racionálnej výživy znižuje hladinu

IL-6, čo má výrazný vplyv na priebeh zápalovej reakcie (50).

## Záver

Z vyhodnotených výsledkov vyplýva, že aj na Slovensku sa MC vyskytuje hlavne v pediatrickej populácii 11–17-ročných a u mladých dospelých do 45 rokov. MC postihuje prevažne mužské pohlavie. V liečbe MC v pediatrickej aj v dospeljej populácii prevažoval konvenčný terapeutický prístup v podobe aminosalicylátov, kortikosteroidov a imunosupresív.

Biologická liečba bola častejšie predpísaná u dospelých, čo môže korelovať aj s väčším výskytom ochorenia v dospeljej populácii. Z biologík boli pacientom najčastejšie indikované IFX a ADA. V terapii MC sa využívali aj novšie biologické liečivá, ako VDZ a ustekinumab. Biologická liečba aj napriek zaznamenaným nežiaducim účinkom jednoznačne zlepšuje zdravotný stav pacientov, navodzuje klinickú remisiu, čím znižuje výskyt relapsov a rôznych komplikácií ochorenia. Preskripciu liečiv v terapii MC mohla ovplyvniť jednak aktivita ochorenia, jej rozsah, dostupnosť liečiva, spôsob podávania, preferencie a compliance pacienta a v neposlednom rade aj finančné náklady na terapiu.

Okrem indikovanej farmakoterapie treba pozornosť pacientov upriamiť aj na pozitívny vplyv výživy, hlavne na konzumáciu takzvaných nutraceutických výrobkov, pretože dlhodobá racionálna, zdravá výživa znižuje hladinu IL-6, čo má výrazný vplyv na priebeh zápalovej reakcie.

## LITERATÚRA

- Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: current and new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2017;23(30):5469-5485.
- Koller T, Tóth J, Hlavatý T, et al. Pracovná skupina pre IBD SGS. Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby. *Gastroent Hepatol.* 2018;71(1):27-40.
- Kuzela L, Zakuciová M. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 53. metodický list racionálnej farmakoterapie. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR. Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax. 2012;15(5-7).
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-2778.
- Lukáš K, Hoch J. Nemoci střev. Grada Publishing; 2018.
- Wilson DC, Russel RK. Overview of paediatric IBD. In *Semin Pediatric Surg.* 2017;26(6):344-348.
- Chen Y, Wang Y, Shen J. Role of environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease: a critical review. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(12):2023-2034.
- Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1304-1310.
- Kikut J, Konecka N, Maciej Ziętek M, et al. Diet supporting therapy for inflammatory bowel diseases. *Eur J Nutr.* 2021;60(5):2275-2291.
- Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus.* 2020;12(5):e8351.
- Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(5):269-278.
- Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, et al. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(5):357-367.
- Traboulsi C, Ayoub F, Silfen A, et al. Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences.* 2023;68:385-388.
- Conrad MA, Kelsen JR. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(36):1-9.
- Armuzzi A, Pugliese D. Biologic Therapy of Crohn's Disease: Certolizumab. In *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.* 2<sup>nd</sup> ed. Springer; 2017. p.351-356.
- Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(6):579-94.
- Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: from randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol.* 2018;24(23):2457-2467.
- Schneider A, Weghuber D, Hetzer B, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- $\alpha$  antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. In *BMC gastroenterology.* 2018;18(140):1-7.
- Almradi A, Hanzel J, Sedano R, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *BioDrugs.* 2020;34(6):713-721.

20. SPC Xeljanz 1 mg/ml perorální roztok. Databáza Európskej liekovej agentúry, ŠUKL. 2023.
21. Rogler G. Efficacy of JAK inhibitors in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(Supplement\_2):S746-S754.
22. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;171-194.
23. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:783-792.
24. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1353-1360.
25. Shen JL, Zhou Z, Cao JS, et al. Biologic therapy for Crohn's disease over the last 3 decades. *World J Clin Cases*. 2022;10(2):594-606.
26. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, et al. BSPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016;101:475-480.
27. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1337-1345.
28. Grover Z, Burgess C, Muir R, et al. Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1159-1164.
29. Grossi V, Hyams JS. The safety of treatment options for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1383-1390.
30. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:5-12.
31. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903.
32. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD000067.
33. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD010233.
34. Stocco G, Cuzzoni E, De Ludicibus S, et al. Thiopurine metabolites variations during co-treatment with aminosaliclates for inflammatory bowel disease: effect of N-acetyl transferase polymorphisms. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3571-3578.
35. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870.
36. Moja L, Danese S, Fiorino G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1055-1065.
37. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalazine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(2):425-434.
38. Benchimol El, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD006792.
39. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007698.
40. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, et al. Budesonide for the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis for the Cochrane Collaboration. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(4):159-173.
41. Fang S, Song Y, Zhang C, Wang L. Efficacy and safety of vedolizumab for pediatrics with inflammatory bowel disease: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):175.
42. Dignass A, Stoynev S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: A double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):970-980.
43. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3<sup>rd</sup> European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
44. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterol*. 2008;135(5):1493-1499.
45. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):91-96.
46. Calvet X, Panés J, Alfaro N, et al. Delphi consensus statement: Quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units. *J Crohns Colitis*. 2014;8(3):240-251.
47. Choi SY, Kang B. Adalimumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front. Pediatr*. 2022;10:852580.
48. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterol*. 2014;147(3):618-627.
49. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med*. 2016;375(20):1946-1960.
50. Kaenkumchorn T, Kesavan A. Dietary Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food*. 2019;22(11):1092-1099.

# 23. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

7.–9. září 2023

Teoretické ústavy  
LF UP v Olomouci



# Farmakoterapie hypertenze v těhotenství

Renata Cífková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>2</sup>II. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Hypertenze je nejčastější neporodnickou komplikací postihující zhruba 10% těhotenství. Hypertenze v těhotenství je klasifikována buď jako preexistující (chronická) nebo gestační, rozvíjející se po 20. týdnu těhotenství a obvykle ustupující do 6 týdnů po porodu. Systolický krevní tlak  $\geq 170$  mmHg nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mmHg jsou považovány za emergentní situaci a je indikována hospitalizace. Výběr antihypertenziva a cesta podání závisí na hodnotách krevního tlaku, gestačním stáří a předpokládaném termínu porodu. Podle současných evropských a českých guidelines je doporučeno zahájit farmakologickou léčbu hypertenze při hodnotách krevního tlaku  $> 140/90$  mmHg u gestační hypertenze (nezávisle na přítomnosti proteinurie), u gestační hypertenze nasedající na preexistující hypertenzi nebo u hypertenze provázené orgánovým poškozením zprostředkovaným hypertenzí nebo symptomy kdykoliv v těhotenství. Ve všech ostatních případech je možno medikamentózní léčbu zahájit až při dosažení hodnot krevního tlaku  $150/95$  mmHg. Metyldopa, labetalol a blokátory kalciových kanálů (zvláště nifedipin) jsou léky volby. Hypertenze v těhotenství je provázena vyšším rizikem rozvoje hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění v pozdější fázi života.

**Klíčová slova:** klasifikace hypertenze v těhotenství, práh pro iniciaci farmakologické léčby hypertenze, metyldopa, labetalol, blokátory kalciových kanálů, hypertenze v těhotenství a následné kardiovaskulární riziko.

## Drug treatment of hypertension in pregnancy

Hypertension is the most frequent non-obstetric complication effecting about 10% of pregnancies. Hypertension in pregnancy is classified as either pre-existing (chronic) or gestational, developing after 20 weeks of gestation and usually resolving within 6 weeks postpartum. Systolic blood pressure  $\geq 170$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 110$  mmHg are considered an emergency and hospitalization is indicated. The selection of antihypertensive drugs and the way they are administered depend on blood pressure values, gestational age and the estimated time of delivery. According to the current European and Czech guidelines, initiation of drug treatment is recommended at values  $> 140/90$  mmHg in women with gestational hypertension (with or without proteinuria), with pre-existing hypertension with the superimposition of gestational hypertension and with hypertension complicated by hypertension mediated organ damage or symptoms at any time during pregnancy. In all other cases, drug treatment may be postponed until blood pressure reaches  $150/95$  mmHg. Methyldopa, labetalol, and calcium antagonists (nifedipine in particular) are the drugs of choice. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with a higher risk of developing hypertension later in life as well as cardiovascular disease.

**Key words:** classification of hypertension in pregnancy, threshold for initiating drug treatment of hypertension in pregnancy, methyldopa, labetalol, calcium antagonists, hypertension in pregnancy and subsequent cardiovascular risk.

Hypertenze v těhotenství je nejčastější neporodnickou komplikací, která provází přibližně 10% těhotenství. Vzhledem k nárůstajícímu věku a obezitě těhotných žen je pravděpodobný její nárůst. Definice hyper-

tenze v těhotenství je stejná jako definice hypertenze mimo těhotenství, tj. systolický krevní tlak (TK)  $\geq 140$  mmHg či diastolický TK  $\geq 90$  mmHg (1, 2). Vyšší hodnoty TK je třeba naměřit opakovaně, ideálně při dvou

různých příležitostech, v případě závažné hypertenze min. v odstupu 15 min. V porodnické literatuře je závažná hypertenze obvykle definována jako hodnoty TK  $\geq 160/110$  mmHg (1).

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha  
renata.cifkova@ftn.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(2):59-63

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2023

## Klasifikace hypertenze v těhotenství

Klasifikace hypertenze v těhotenství je uvedena v Tab. 1. (1, 2). Nejdůležitějším úkolem klasifikace hypertenze je rozlišit, zda hypertenze předchází těhotenství (tzv. preexistující hypertenze), nebo zda se jedná o stav specifický pro těhotenství (tzv. gestační hypertenze).

### Preeklampsie

Preeklampsie komplikuje zhruba 5 % těhotenství a u žen s preexistující hypertenzí může být přítomna až ve 25%. Preeklampsie patří i nadále mezi tři nejčastěji uváděné příčiny úmrtí matky.

Podle evropských doporučení je preeklampsie definována jako gestační hypertenze provázená významnou proteinurií (exkrece proteinu ve 24hodinovém vzorku moče > 0,3 g/den nebo poměr albumin/kreatinin v náhodném vzorku moče ≥ 30 mg/mmol). Mezinárodní společnost pro studium hypertenze v těhotenství (ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) rozšířila definici hypertenze, podle níž není přítomnost proteinurie pro definici preeklampsie podmínkou, nicméně bývá přítomna v 75 % případů (3).

Navzdory úsilí výzkumných týmů celého světa, hlavní mechanismy přispívající k patofyziologii preeklampsie nebyly dosud dostatečně objasněny (4). První odchylky u preeklampsie se objevují již v časně fázi těhotenství, kdy řada žen ještě neví, že jsou těhotné, a dlouho před tím než se preeklampsie manifestuje. Preeklampsie začíná abnormální invazí trofoblastu, který nepronurůstá do všech kapilár. Spirální arterie se nepřeměňují v kapacitní cévy, nýbrž zůstávají rezistenčními cévami malého kalibru.

Rozlišuje se časná a pozdní preeklampsie. Časná preeklampsie je definována jako porod s preeklampií do 34. týdne těhotenství, rozvíjí se jako důsledek abnormální placentace a placentární dysfunkce, je spojena s výrazně vyšším rizikem komplikací pro těhotnou ženu i plod. Pozdní preeklampsie je definována jako porod s preeklampií od 34. týdne těhotenství, vzniká jako důsledek kardiovaskulární dysfunkce těhotné ženy, je spojena s nižším rizikem komplikací než časná preeklampsie.

Ačkoliv zatím jedinou definitivní léčbou preeklampsie je porod, od roku 2010 je do-

Tab 1. Klasifikace hypertenze v těhotenství (16)

A. Preexistující hypertenze
Hypertenze předcházející graviditu nebo diagnostikovaná před 20. týdnem těhotenství většinou přetrvává déle než 42 dní po porodu. Může být provázena proteinurií: 1. esenciální, 2. sekundární.
B. Gestační hypertenze
Hypertenze vzniká v průběhu těhotenství, nejčastěji po 20. týdnu těhotenství, ve většině případů vymizí do 42 dnů po porodu. Může být provázena proteinurií.
C. Preeklampsie
Gestační hypertenze provázená významnou proteinurií (exkrece proteinu ve 24hodinovém vzorku moče > 0,3 g/den nebo poměr albumin/kreatinin v náhodném vzorku moče ≥ 30 mg/mmol) nebo dysfunkcí jiného orgánu matky: <ul style="list-style-type: none"> <li>akutní poškození ledvin (kreatinin ≥ 90 μmol/l,</li> <li>poškození jater (zvýšení ALT nebo AST &gt; 67 μkat/l +/- bolest v pravém horním kvadrantu břicha nebo v epigastriu),</li> <li>neurologické komplikace (eklampsie, změna duševního stavu, oslepnutí, cévní mozková příhoda nebo častěji hyperreflexie provázená klonickými křečemi, silnými bolestmi hlavy a přetrvávajícími scotomy),</li> <li>hematologické komplikace (trombocytopenie – počet destiček &lt; 150 000/μl, diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolýza),</li> <li>uteroplacentární dysfunkce (restrikce růstu plodu, abnormální Dopplerovské signály v umbilikální tepně nebo odumření plodu).</li> </ul>
D. Preexistující hypertenze + „naroubovaná“ gestační hypertenze s proteinurií
Pre-existující hypertenze provázená dalším vzestupem TK a exkrecí proteinu ve 24hodinovém vzorku moči > 3 g/den po 20. týdnu těhotenství.
E. Hypertenze neklasifikovatelná před narozením
Pokud byl krevní tlak měřen poprvé po 20. týdnu těhotenství, je nutné ověření 42. den nebo po 42. dnu po porodu. Pokud hypertenze vymizí, pak je nutná reklasifikace jako gestační hypertenze s proteinurií nebo bez proteinurie; pokud hypertenze přetrvává, je nutná reklasifikace jako preexistující hypertenze.

Tab 2. Léčba hypertenze v těhotenství podle doporučení různých odborných společností

Doporučení/země; rok	Prahová hodnota TK pro zahájení léčby, mmHg	Cílová hodnota TK, mmHg
ESC/ESH, 2018	≥ 150/95	není definována
NICE, 2019	≥ 140/90	135/85
Německo, 2013 Irsko, 2016/2019	≥ 150/100	< 150/80–100
ISSHP, 2018	≥ 140/90	110–140/85
ACOG, 2019	≥ 160/110	< 160/110
Kanada, 2018	≥ 140/90	žádné doporučení/85
SOMANZ, 2014	≥ 160/110	< 160/110
Queensland, 2020	≥ 140/90	< 140/90
Brazílie, 2016	≥ 150/100	130–150/80–100

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists; ESH/ESC – European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension; ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SOMANZ – Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

poručeno preventivní podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ASA) u žen s vysokým rizikem rozvoje preeklampsie (hypertenze v předchozím těhotenství, chronické ledvinné onemocnění, autoimunitní onemocnění jako např. lupus erythematosus nebo antifosfolipidový syndrom, diabetes 1. nebo 2. typu, preexistující hypertenze). Nově bylo zjištěno vysoké riziko rozvoje preeklampsie u všech těhotenství počatých metodami asistované reprodukce, riziko je obzvláště vysoké v případě transferu zmrazeného embrya (5). Nízká dávka ASA je také doporučena ženám se středním rizikem rozvoje preeklampsie (s více než jedním faktorem středního rizi-

ka rozvoje preeklampsie: první těhotenství, věk ≥ 40 let, interval mezi těhotenstvími > 10 let, BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> při prvním vyšetření v těhotenství, výskyt preeklampsie v rodině, vícecetné těhotenství). Podávání nízké dávky ASA (100–150 mg) je třeba zahájit od 12. týdne těhotenství a pokračovat do 36.–37. týdne těhotenství (1, 2). U žen s gestačním diabetem může metformin snížit riziko rozvoje gestační hypertenze a preeklampsie (6).

Na základě doporučení Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (FIGO) má být všem ženám v prvním trimestru (v 11.–13. týdnu) proveden kombinovaný screening preeklampsie, který zahrnuje faktory mater-

nální, biofyzikální (hodnota středního arteriálního tlaku těhotné ženy a hodnota pulzatilního indexu v děložních tepnách při dopplerovském ultrazvukovém vyšetření) a faktory biochemické (hodnota placentárního růstového faktoru, PIGF) (7). U žen se zvýšeným rizikem preeklampsie má být zahájeno podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové.

## Farmakologická léčba hypertenze v těhotenství

Léčba hypertenze v těhotenství závisí na hodnotách krevního tlaku, gestačním stáří a přítomnosti dalších rizikových faktorů u matky a plodu. U všech antihypertenziv bylo prokázáno nebo se předpokládá, že procházejí placentou a vstupují do fetálního oběhu. U žádného z rutinně podávaných antihypertenziv nebyl prokázán teratogenní účinek, ale inhibitory ACE a AT<sub>1</sub>-blokátory jsou fetotoxické, proto je jejich podávání v těhotenství striktně kontraindikováno (1, 2).

Většina stávajících doporučení pro léčbu hypertenze v těhotenství není podložena důkazy z velkých klinických studií, nýbrž se jedná o názor expertů (expert committee opinion).

### Kdy zahajovat farmakologickou léčbu hypertenze v těhotenství

Existuje konsenzuální shoda, že závažná hypertenze (hodnoty TK  $\geq 160/110$  mmHg) má být medikamentózně léčena. Systolický krevní tlak  $\geq 170$  mmHg či diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mmHg u těhotných musí být považován za závažnou situaci s nutností hospitalizace.

Klinické studie u mírné až středně závažné hypertenze (TK 140–169/90–109 mmHg) v těhotenství nejčastěji zahrnuly relativně malý počet pacientek a s výjimkou jediné studie s methylodopou chybí longitudinální sledování (8, 9). Opakovaně provedené systematické analýzy (Cochrane Database of Systematic Reviews) (10–13) prokázaly snížení rizika rozvoje závažné hypertenze zhruba o 50%. Ostatní sledované parametry jako je rozvoj preeklampsie, úmrtí plodu nebo novorozence, narození dítěte small-for-gestational age nebo předčasný porod (do 37. týdne těhotenství) nebyly ovlivněny. Poslední metaanalýza zahrnující 72 studií a 6 923 žen s nezávažnou hypertenzí (140–169/90–109 mmHg) ukázala, že obvykle předepisovaná antihypertenziva

**Tab 3.** Zahájení medikamentózní léčby hypertenze (1, 2)

<b>Okamžitě</b>
STK > 170 mmHg nebo DTK > 110 mmHg s příznaky
<b>Po 1–2 hodinách observace</b>
STK > 170 mmHg nebo DTK > 110 mmHg bez příznaků
<b>Po 24–48 hodinách observace</b>
STK > 140 mmHg nebo DTK > 90 mmHg kdykoliv v těhotenství u
■ gestační hypertenze (nezávisle na proteinurii)
■ preexistující hypertenze s „naroubovanou“ gestační hypertenzí
■ hypertenze s orgánovým poškozením nebo symptomy (bolest v epigastriu, poruchy vidění nebo silné bolesti hlavy) kdykoliv v těhotenství
STK > 150 mmHg nebo DTK > 95 mmHg za všech ostatních okolností

v těhotenství snižují riziko závažné hypertenze a že labetalol může navíc snížit proteinurii, riziko preeklampsie a úmrtí plodu nebo novorozenců (14).

Nedostatek důkazů pro stanovení prahové hodnoty TK pro iniciaci antihypertenzní léčby odráží Tab. 2. Zatímco některé odborné společnosti doporučují zahájit medikamentózní léčbu hypertenze při hodnotách TK  $\geq 140/90$  mmHg, jiné až při hodnotách TK  $\geq 160/110$  mmHg (15).

Současná evropská (1, 2) i česká guidelines (16) doporučují zahájit farmakologickou léčbu hypertenze při prahových hodnotách systolického krevního tlaku 140 mmHg nebo diastolického krevního tlaku 90 mmHg za těchto situací:

- gestační hypertenze (nezávisle na přítomnosti proteinurie),
- gestační hypertenze nasedající na preexistující hypertenzi,
- hypertenze v přítomnosti doprovodných onemocnění,
- hypertenze provázená orgánovým poškozením zprostředkovaným hypertenzí nebo za přítomnosti symptomů (bolest v epigastriu, poruchy vidění nebo silné bolesti hlavy) kdykoliv v těhotenství.

Za všech ostatních situací je doporučováno zahájit medikamentózní léčbu hypertenze při prahových hodnotách systolického krevního tlaku 150 mmHg nebo diastolického krevního tlaku 95 mmHg (Tab. 3).

V dubnu 2022 byla publikována otevřená multicentrická randomizovaná studie Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP), jejímž cílem bylo zhodnotit přínos a bezpečnost antihypertenzní léčby u mírné pre-existující hypertenze v těhotenství (17). Do studie bylo zařazeno 2 408 žen, které byly

náhodným způsobem zařazeny buď do skupiny aktivně léčené (s cílem dosáhnout TK < 140/90 mmHg) nebo do kontrolní skupiny, ve které byla antihypertenzní medikace snížena nebo zcela vysazena při randomizaci; léčba byla znovu zahájena v případě závažné hypertenze (TK  $\geq 160/105$  mmHg). Primární sledovaný parametr zahrnoval preeklampsii provázenou závažnými příznaky, předčasný porod (do 35. týdne těhotenství), abrupci placenty nebo úmrtí plodu nebo novorozence. Primárním bezpečnostním parametrem byla růstová retardace plodu. Mezi sekundární sledované parametry bylo zařazeno úmrtí matky nebo závažné komplikace. Pacientky byly zařazeny do studie do 23. týdne těhotenství a ženy, které užívaly více než jedno antihypertenzivum nesplňovaly kritéria pro zařazení. Upřednostňovanými léky byly labetalol nebo nifedipin XL. Průměrný rozdíl v hodnotách TK mezi oběma skupinami byl sice relativně malý 3,1/2,3 mmHg, ale byl provázen 18 % snížením primárního sledovaného parametru v aktivně léčené skupině. Závažná hypertenze se rozvinula méně často v aktivně léčené skupině, nedošlo k rozvoji cévní mozkové příhody v žádné z obou skupin.

Studie CHAP je natolik významná, že American College of Obstetrician and Gynecologists vydala praktický návod, kterým na základě výsledků studie CHAP doporučuje iniciovat léčbu chronické hypertenze v těhotenství při prahových hodnotách 140/90 mmHg ve srovnání s dříve doporučovanými 160/110 mmHg. Pacientky, které na počátku těhotenství užívají antihypertenziva, tak mohou v léčbě pokračovat. Je velmi pravděpodobné, že výsledky studie CHAP sníží prahovou hodnotu pro iniciaci léčby preexistující hypertenze v těhotenství

i v nových Evropských doporučeních, která budou představena na Evropském kongresu hypertenze v červnu letošního roku v Miláně.

### Antihypertenziva doporučená v těhotenství

U nepřilíží závažné hypertenze je základem léčby metyldopa, labetalol nebo blokátory kalciových kanálů (Tab. 4). Labetalol v perorální formě není v současné době v ČR a řadě jiných evropských zemí dostupný. Atenolol nemá být pro svou fetotoxicitu v těhotenství podáván vůbec. Metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství (léky druhé volby) Tab. 5. Dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů jsou považovány za bezpečné, pokud se současně nepodává magnézium sulfát, u něhož může potenciální synergismus navodit těžkou hypotenzi. Krátkodobě působící nifedipin navozuje však významné snížení krevního tlaku během 10–20 minut po perorálním podání. Byly popsány fatální a nefatální kardiovaskulární příhody po podání krátkodobě působícího nifedipinu, zvláště u starších osob (18).

Inhibitory ACE, blokátory angiotenzinu II na úrovni receptorů (sartany), přímé inhibitory reninu a antagonisté aldosteronu (spironolakton, eplerenon) jsou v těhotenství kontraindikovány. Magnézium sulfát je vhodný k prevenci a léčbě křečí.

U žen s preexistující hypertenzí se doporučuje pokračovat v dosavadní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a blokátorů angiotenzinu II na úrovni AT1-receptorů. U preeklampsie je snížen plazmatický volem, a proto není diuretická terapie na místě, není-li přítomna oligurie.

### Hypertenze po porodu

Krevní tlak obvykle těsně po porodu klesá a následně stoupá tak, že nejvyšších hodnot TK je dosahováno 3.–6. den po porodu. Hypertenze v období po porodu je častá. Některé ženy, které měly hypertenzi v těhotenství, mohou být po porodu normotenzní a jejich tlak může následně stoupat v prvním týdnu po porodu. Nutnost úpravy krevního tlaku může oddálit propuštění z porodnice. Metyldopu po porodu je nutno podávat s opatrností pro riziko poporodní (laktační) deprese.

Všem ženám, které měly hypertenzi v těhotenství, by měl být změřen TK 6 týdnů po porodu. V případě přetrvávajících vyšších hodnot

Tab 4. Antihypertenziva užívaná v těhotenství (1, 2)

Ženám s preexistující hypertenzí je doporučeno pokračovat v jejich stávající medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a AT1-blokátorů, přímých inhibitorů reninu (aliskiren) a antagonistů aldosteronu (spironolakton, eplerenon)	
<b>Centrální alfa-agonisté</b>	lékem volby je <b>metyldopa</b>
<b>Alfa-i betablokátor</b>	<b>labetalol</b> má účinek srovnatelný s methyldopou, v případě těžké hypertenze může být podán i parenterálně
<b>Blokátory Ca kanálů</b>	Nifedipin p.o. nebo isradipin i.v. může být podán u emergentních stavů. Potenciální synergismus s magnéziem sulfátem může vyvolat prudkou hypotenzi

Tab 5. Antihypertenziva kontraindikovaná v těhotenství nebo užívaná s opatrností (1, 2)

<b>Inhibitory ACE, blokátory angiotenzinu II na úrovni receptorů, přímých inhibitorů reninu (aliskiren) a antagonistů aldosteronu (spironolakton, eplerenon)</b>	Mohou navodit fetální abnormality včetně úmrtí plodu, v těhotenství jsou kontraindikovány
<b>Diuretika</b>	Jsou doporučována u preexistující hypertenze, pokud byla podávána i před těhotenstvím; jsou doporučována u sůl-senzitivních pacientek a <b>nepodávat u preeklampsie</b>
<b>Přímá vazodilatancia</b>	<b>Hydralazin</b> již není lékem volby v parenterálním podání (pro závažné nežádoucí účinky, zejména hypotenze u matek)
<b>Betablokátor</b>	<b>Atenolol není pro svou fetotoxicitu doporučován a metoprolol je bezpečný</b> a účinný v pozdější fázi těhotenství

TK je doporučeno provést 24hod. monitoraci TK. Součástí vyšetření má být i analýza moče. Všechny ženy s hypertenzí ve věku do 40 let mají být podrobněji vyšetřeny se zaměřením na vyloučení sekundárních příčin hypertenze (19).

### Hypertenze a laktace

Kojení nezvyšuje krevní tlak matky. Bromocryptin, který se používá pro potlačení laktace, může navodit hypertenzi. Všechna antihypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka. Většina z nich se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích, výjimku představují propranolol a nifedipin, které se vyskytují v obdobných koncentracích jako v plazmě matky. Kojení zásadně nepřerušujeme, v případě betablokátorů monitorujeme i tepovou frekvenci novorozence. Při výskytu bradykardie snížíme dávku betablokátoru podávaného matce, případně provedeme záměnu za jiný lék. V tabulce 6 jsou uvedena antihypertenziva, která jsou kompatibilní s kojením. Většina doporučení uvádí jako léky první volby pro kojící matky labetalol, nifedipin a enalapril. Inhibitory ACE lze podávat kojícím matkám, pokud se nejedná o předčasně narozeného novorozence nebo novorozence s renálním selháním. Nejvíce zkušeností v této indikaci je s enalapilem, který je zvláště vhodný pro léčbu peripartální kardiomyopatie. Diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid a spironolakton) mohou snižovat tvorbu mateřského mléka a nepříznivě ovlivňovat jeho chuť, proto

Tab 6. Antihypertenziva obvykle kompatibilní s kojením (19)

<b>Inhibitory ACE</b>
■ benazepril ■ kaptopril ■ enalapril ■ chinapril
<b>Blokátory kalciových kanálů</b>
■ diltiazem ■ nifedipin ■ verapamil
<b>Betablokátor</b>
■ labetalol ■ metoprolol ■ nadolol ■ oxprenolol ■ propranolol ■ timolol
<b>Diuretika</b>
■ furosemid ■ hydrochlorothiazid ■ spironolakton
<b>Ostatní</b>
■ klonidin ■ hydralazin ■ metyldopa ■ minoxidil

u kojících matek dáváme přednost jiným antihypertenzivům (19, 20).

V případě gestační hypertenze a preeklampsie se u většiny pacientek normalizuje TK do 3 měsíců po porodu. Je vhodné měření TK v domácích podmínkách.

### Riziko hypertenze v následujících těhotenstvích

Ženy, u kterých se objeví hypertenze v jejich prvním těhotenství, mají zvýšené ri-

ziko i v těhotenství následujícím. Čím dříve v prvním těhotenství se hypertenze objeví, tím větší je riziko rekurence. Podle současných doporučení mají i vyšší riziko rozvoje preeklampsie a je u nich indikováno podávání nízké dávky ASA (1, 2)

## Dlouhodobé kardiovaskulární důsledky gestační hypertenze

Ženy, u kterých se objeví gestační hypertenze nebo preeklampsie, mají vyšší riziko hyper-

pertenze a cévní mozkové příhody v pozdějším životě. Existují důkazy, že ženy s preeklampií nebo s izolovanou intrauterinní růstovou retardačí mají vyšší morbiditu a mortalitu na ischemickou chorobu srdeční (21). Proto je nesmírně důležité, aby u všech žen s gestační hypertenzí byl měřen krevní tlak alespoň v ročních intervalech.

U jinak zdravých žen s anamnézou gestační hypertenze byla zjištěna endoteliální dysfunkce a časné poruchy glukózového a lipidového

metabolismu. Tyto odchylky společně s relativním hyperandrogenismem by mohly alespoň částečně vysvětlit zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění v pozdější fázi života.

Naproti tomu ženy, u nichž se v průběhu těhotenství nevyvine hypertenze, mají snížené riziko hypertenze v pozdější fázi života ve srovnání s ženami, které nebyly nikdy těhotné. Těhotenství tak představuje určitý zátěžový test, který může vypovídat o kardiovaskulárním riziku v pozdější fázi života (22).

## LITERATURA

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
4. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-1702.
5. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, et al. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):449.
6. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374(5):434-443.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33.
8. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2(7989):753-756.
9. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647-649.
10. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd002252.
11. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd002252.
12. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd002252.
13. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):Cd002252.
14. Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, et al. Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. *Hypertension*. 2022;79(3):614-628.
15. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):66.
16. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2022;(12), suppl.:1-25.
17. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781-1792.
18. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *Jama*. 1996;276(16):1328-1331.
19. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):384-393.
20. Podmow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):70-85.
21. Jónsdóttir LS, Arngrímsson R, Geirsson RT, et al. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(10):772-776.
22. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1233-1238.

# Trastuzumabem indukovaná kardiotoxicita: přehled

**Marek Lapka**

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Trastuzumab se stal v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky nebo hormonální léčbou vysoce účinnou léčbou HER2 pozitivního karcinomu prsu a žaludku. Jeho klinické benefity znevažuje řada nežádoucích účinků, z nichž jako významná vystupuje do popředí trastuzumabem způsobená kardiotoxicita (TZK). Jedná se o známý účinek poškození srdce způsobené užíváním této cílené protinádorové molekuly. Článek si dává za cíl diskutovat mechanismus, významné rizikové faktory a management nežádoucí reakce. Na závěr přináší možnosti minimalizace tohoto rizika a možné způsoby jeho prevence nebo léčby.

**Klíčová slova:** trastuzumab, kardiotoxicita, nežádoucí účinek, nežádoucí reakce, management.

## Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review

Trastuzumab has become a highly effective treatment for HER2-positive breast and gastric cancer in combination with other chemotherapeutic agents or hormone therapy. Its clinical benefits are counterbalanced by a number of adverse effects, of which trastuzumab-induced cardiotoxicity (TZK) is a prominent one. This is a known effect of cardiac damage caused by the use of this targeted anti-cancer molecule. This article aims to discuss the mechanism, important risk factors and management of the adverse reaction. Finally, it presents options to minimize this risk and possible ways to prevent or treat it.

**Key words:** trastuzumab, cardiotoxicity, adverse effect, adverse reactions, management.

## Úvod

Trastuzumab je monoklonální protilátka, která se používá v léčbě rakoviny prsu a žaludku. Látka se zaměřuje na receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2), který je v některých typech buněk rakoviny prsu a žaludku nadprodukován. Trastuzumab se podává intravenózně a obvykle se podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky nebo hormonální léčbou. Trastuzumab je vysoce účinnou léčbou HER2 pozitivního karcinomu prsu a žaludku a bylo prokázáno, že zvyšuje přežití u pacientů s těmito onemocněními. Je však účinný pouze u lidí s HER2-pozitivními nádory a nedoporučuje se používat u lidí s HER2-negativními nádory.

Trastuzumabem způsobená kardiotoxicita (TZK) je forma poškození srdce způsobená užíváním cílené protinádorové léčby.

Jedná se o dobře známý nežádoucí účinek léčby. Látka se dokáže vázat na buňky srdeční tkáně skrze protein HER2 a způsobit jejich poškození. Toto poškození se klinicky projevuje snížením ejekční frakce, nebo snížením funkce levé srdeční komory a městnavým srdečním selháním. Kardiotoxicita se může projevit i bolestí na hrudi, dušností a závratěmi. V přelomové studii Slamona et al. (1) se u 27 % pacientů léčených kombinací trastuzumabu a antracyklinů, dalších chemoterapeutik používaných v léčbě rakoviny prsu, rozvinula srdeční dysfunkce a u 16 % symptomatické srdeční selhání, zatímco u pacientů užívajících antracykliny bez trastuzumabu to bylo 8 %, resp. 3 %. Režimy bez společného podávání trastuzumabu a doxorubicinu toto riziko snížily, ale neodstranily (1). Značného pokroku bylo dosaženo v detekci predispozičních faktorů a predikčních modelů TZK. Slibné jsou metody prevence, i když nadále přetrvává nejistota ohledně nejlepšího managementu a léčby TZK. Tento přehled shrnuje tuto problematiku (2).

Žily, ale neodstranily (1). Značného pokroku bylo dosaženo v detekci predispozičních faktorů a predikčních modelů TZK. Slibné jsou metody prevence, i když nadále přetrvává nejistota ohledně nejlepšího managementu a léčby TZK. Tento přehled shrnuje tuto problematiku (2).

## Mechanismus toxicity

Kardiotoxicita trastuzumabu se liší od toxicity antracyklinů. Není totiž závislá na dávce, nevyskytuje se u všech pacientů a je obvykle reverzibilní. Trastuzumab snižuje odolnost kardiomyocytů vůči jiným stresorům tím, že zasahuje do „signálů přežití“. Trastuzumab blokuje funkci neuregulinu, který je vylučován endotelem a je nezbytný pro normální růst a udržení srdeční tkáně. Neuregulin se váže

na dimery receptorů HER2-ErbB4 na plazmatické membráně myocytů a aktivuje efekty, které jsou kritické pro ochranu před buněčnou smrtí vyvolanou oxidativním stresem včetně fosfatidylinositol-3-kinázy-AKT, mitogenem aktivované proteinkinázy a Janusovy kinázy/STAT3. V důsledku toho trastuzumab podporuje škodlivé účinky oxidačního stresu, což vede k poškození DNA a indukci mitochondriální apoptotické dráhy. Úbytek myocytů v čase je nejdůležitějším mechanismem vedoucím k srdečnímu selhání v souvislosti s užíváním trastuzumabu. Změny v signalizaci ErbB vedou také k remodelaci levé komory srdeční a rozvoji dilatační kardiomyopatie (3).

V prvních studiích trastuzumabu byla zaznamenána až 27% incidence kardiální dysfunkce související s trastuzumabem při současném podávání antracyklinu. Následně klinické studie sekvenčního podávání uváděly výskyt symptomatické srdeční dysfunkce spojené s trastuzumabem přibližně 4%. Jiné studie však naznačují, že po 1 roce léčby trastuzumabem se dysfunkce levé komory rozvine až u 25% pacientů s předchozí expozicí antracyklinu a u 10% pacientů bez předchozí expozice antracyklinů. Proto je rozhodnutí, zda dát režim založený na antracyklinech nebo bez, spojeno s významným dopadem na riziko TZK (4).

## Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory pro vznik HER2-cílené kardiomyopatie patří věk, předchozí expozice antracykliny, ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes, kouření, nízká výchozí EF a obezita v anamnéze. Předchozí užívání antracyklinů se zdá být nejvýznamnějším rizikovým faktorem. Četné studie srovnávající kardiotoxicitu kombinací trastuzumabu a chemoterapie s antracykliny a bez nich ukázaly, že pokles LVEF je významně častější u pacientů dostávajících antracykliny (5).

Autorský kolektiv Ezaz et al. (6) vypracovaly přesný model stratifikace pacientů na pacienty s nízkým, středním a vysokou pravděpodobností TZK na základě délky užívání chemoterapie, (ne)přítomnosti diabetu, věku, ischemické choroby srdeční, selhání ledvin, fibrilace/flutteru síní nebo předchozí expozice chemoterapie (6). Tento model použili další autoři na souboru 90 104 pacientek v 10letém sledování (7).

**Tab. 1.** Rizikové faktory související s rizikem trastuzumabem vyvolané kardiotoxicity

Faktory spojené s pacientem	Faktory spojené s léčbou
Věk > 65 let	Předchozí/sériová léčba antracykliny
Obezita (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	Předchozí vysokodávkovaná radioterapie hrudníku
Kouření (stávající/předchozí)	Předchozí kardiotoxicita trastuzumabu
Hypertenze (HTN)	
Hyperlipidemie	
Diabetes mellitus	
Onemocnění koronárních tepen/předchozí infarkt myokardu	
Nízký LVEF	
Závažné onemocnění chlopní	

Kumulativní dávka trastuzumabu má vliv na riziko kardiotoxicity. Některé studie naznačují, že delší trvání léčby je spojeno s vyšší mírou kardiální toxicity. Na rozdíl od časných stadií karcinomu prsu, u nichž se trastuzumab obvykle podává po dobu 12 měsíců, pacientky s metastazujícím onemocněním vyžadují léčbu po dobu až několika let. Delší expozice může vysvětlovat vyšší riziko kardiotoxicity pozorované ve studiích s trastuzumabem u pacientek s metastázami (8).

## Biomarkery

Sérové biomarkery včetně troponinů, NT-pro-BNP a dalších byly navrženy jako prediktory srdeční dysfunkce u pacientů podstupujících chemoterapii. Troponin I (cTnI) může předpovídat snížení LVEF a nežádoucí srdeční příhody u pacientů léčených trastuzumabem, zejména u těch, kteří předtím dostávali antracykliny. Studie prokázaly, že zvýšené hladiny cTnI ( $\geq 0,08$  ng/ml) identifikují jedince s rizikem vzniku TZK (HR = 2,29) a s rizikem závažných následků (HR = 2,88). Nedávná rozsáhlejší studie zjistila, že zvýšené hladiny vysoce citlivého (hs)-cTnT > 14 na konci léčby antracykliny znamenaly 2× vyšší riziko následné TZK. Změny troponinů reflektují existující nebo probíhající srdeční poškození jako předstupeň TZK, a mohou tak identifikovat pacienty vyžadující pečlivou kontrolu při léčbě trastuzumabem. Důležité je, že většina výzkumů troponinů hodnotí trastuzumab v kombinaci s antracykliny nebo po jejich použití a že je třeba provést další studie bez antracyklinů. NT-pro-BNP prokázal užitečnost v predikci kardiotoxicity po antracyklinech, nicméně data naznačují nižší prediktivní sílu u trastuzumabu (9–11).

## Prevence a minimalizace TZK

Pro minimalizaci rizika TZK je mimo jiné důležité během léčby a po ní pravidelně monitorovat srdeční funkce. Tento monitoring může zahrnovat pravidelné echokardiografické vyšetření nebo jiné testy k posouzení srdeční funkce. V některých případech může být nutné k minimalizaci rizika upravit dávku nebo délku léčby trastuzumabem. Stav kardiovaskulárního systému před léčbou je důležitým prognostickým ukazatelem budoucí TZK. Proto je důležité optimalizovat a pečlivě monitorovat komorbidní kardiovaskulární rizikové faktory před léčbou a během ní (12).

## Krevní tlak

U již existující HTN by se měl cíl léčby krevního tlaku řídit současnými doporučeními ACC/AHA, tedy méně než 130/80 mmHg. Optimální medikace krevního tlaku u pacientů s preexistující HTN při léčbě trastuzumabem není dobře stanovena. Existují však omezené údaje u pacientů na trastuzumabu léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) a vybranými betablokátory (BB), které naznačují přínos v prevenci kardiotoxicity. Studie MANTICORE-101, randomizovaná primární preventivní studie perindoprilu, bisoprololu nebo placebo u 94 pacientů dostávajících trastuzumab, zjistila, že skupiny s perindoprilem a bisoprololem měly ve srovnání s placebem méně kardiálních dysfunkcí souvisejících s protinádorovou léčbou a méně přerušené léčby. Riziko remodelace levé komory způsobené trastuzumabem však tato léčba nezabránila. Největší randomizovaná studie hodnotící primární prevenci u karcinomu prsu hodnotila lisinopril, karvedilol nebo placebo u 468 žen, které měly 12 měsíců trastuzumab s/bez antracyklinů. Zatímco

lisinopril a karvedilol zabránily kardiotoxicitě ve skupině s trastuzumabem a sériovým užíváním antracyklinů, přínos lisinoprilu nebo karvedilolu ve skupině s trastuzumabem nebyl pozorován (13).

## Lipidy

V rámci léčby lipidů je třeba se řídit současnými doporučeními ACC/AHA pro osoby s klinickým aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s jeho zvýšeným rizikem. Doporučení však nezohledňují dopady kardiovaskulárních rizikových faktorů v prostředí kardiotoxické medikace, proto se toto riziko posuzuje individuálně. Existují údaje, které naznačují, že léčba statiny může být prospěšná pro prevenci kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu a nasazenými antracykliny. Nedávno byla ukončena prospektivní randomizovaná studie, která zhodnotila protektivní efekt atorvastatinu během léčby antracyklinů u pacientek s karcinomem prsu (14). Metaanalýza z roku 2021 popisuje stejný závěr (15).

## Životní styl

Americká onkologická společnost doporučuje pacientům s rakovinou 150 min cvičení střední intenzity nebo 75 min cvičení silné intenzity týdně. Velká prospektivní observační studie žen s nemetastazujícím karcinomem prsu popsala, že dodržení cvičení doporučeného v pokynech ( $\geq 9$  MET-h/týden) bylo spojeno s upraveným 23% snížením rizika kardiovaskulárních příhod, a to i u starších pacientek a pacientek s již existujícími rizikovými faktory. Expertní společnosti doporučují rozvoj multimodálních kardiioonkologických rehabilitačních programů a poskytnout strukturovaný přístup k cvičení a životnímu stylu (16).

## Management rizika kardiotoxicity

Původní pokyny doporučovaly zastavit podávání trastuzumabu, pokud LVEF klesne o  $\geq 10\%$  pod výchozí hodnotu a pod dolní hranici normy (LLN) nebo pokud LVEF klesne o  $\geq 16\%$  oproti výchozí hodnotě. Retrospektivní observační analýza pacientů s trastuzumabem a asymptomatickým poklesem LVEF na  $< 50\%$  (medián LVEF 43%) nezjistila žádný rozdíl v konečné LVEF (medián sledování 633 dní) mezi skupinami s pokračujícím nebo přerušeným trastuzumabem.

Studie SCHOLAR, nedávná prospektivní studie fáze I s 20 pacienty s mírnou TZK (asymptomatický pokles LVEF mezi 40% a LLN nebo  $\geq 15\%$  oproti výchozí hodnotě) léčených ACE-I a/nebo BB zjistila, že 90% účastníků bylo schopno dokončit všechny plánované dávky trastuzumabu bez rozvoje kardiální toxicity (definované jako kardiovaskulární smrt, LVEF  $< 40\%$  s jakýmkoliv příznaky srdečního selhání nebo LVEF  $< 35\%$ ). Studie SAFE-HEaRt, prospektivní studie 31 pacientů s LVEF mezi 40 a 49% užívajících terapii cílenou na HER2 a kardioprotektivní léky (BB, ACE-I, ARB), zjistila, že 90% pacientů dokončilo plánovanou terapii bez rozvoje kardiální příhody (kardiovaskulární příhoda, infarkt myokardu, arytmie, srdeční smrt) nebo asymptomatického zhoršení srdeční funkce (pokles LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na  $\leq 35\%$ ). K lepšímu pochopení rizika pokračování v podávání trastuzumabu v případě asymptomatické mírné kardiotoxicity související s trastuzumabem jsou zapotřebí další randomizované studie (17, 18).

U asymptomatických pacientů užívajících trastuzumab s poklesem LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo s poklesem  $\geq 40\%$ , ale  $< 50\%$ , ESMO doporučuje zahájit podávání kardioprotektivních léků a doporučuje uvážit další terapii s trastuzumabem. Při vysazení trastuzumabu by mělo být za 3–6 týdnů provedeno vyhodnocení LVEF a opětovně podán trastuzumab, pokud se LVEF vrátí na  $> 50\%$  (19, 20).

Na kardiotoxicitě chemoterapeutik se podílí i poškození DNA a ferroptóza. Vzhledem k zavedení léčby inhibitory SGLT2 v klinické kardiologii se studie snažila vyhodnotit vliv empagliflozinu na TZK. Dospělým myším C57BL/6 byl po dobu 6 týdnů podáván T2M (10 mg/kg/týden, i. p.) nebo fyziologický roztok a hodnocený empagliflozin (10 mg/kg, i. p.). *In vivo* data odhalila, že by mohl být vhodným kandidátem na léčbu a prevenci TZK (21).

## Kardiotoxicita jiných terapií zaměřených na HER2

Další nevyřešenou otázkou je, zda lze u pacientů s rizikem TZK bezpečně podávat i jiná terapeutika se stejným mechanismem účinku. Zatím bylo schváleno 5 biosimilars trastuzumabu, které vykazují podobnou míru

kardiotoxicity jako referenční originální přípravek. Dostupná klinická data ukazují, že další schválené terapie karcinomu prsu zaměřené na HER2 včetně pertuzumabu, trastuzumab emtansinu, lapatinibu a neratinibu způsobují menší kardiotoxicitu než trastuzumab a mohou být bezpečnější u pacientů s kardiovaskulárními riziky (22, 23).

Na základě dat ze studie SAFE-HEaRt, rozsáhlých observačních studií a konsenzuálních doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii je vhodné zvážit před zahájením léčby trastuzumabem u pacientů s vysokým rizikem podání BB a/nebo ACEI. Včasné odeslání ke specialistovi je vhodné u pacientů, u nichž dojde k asymptomatickému poklesu LVEF, a nezbytné u pacientů se symptomatickým srdečním selháním. Nové pokyny ESMO doporučují pokračovat v podávání trastuzumabu a zahájit podávání ACEI/ARB/BB, pokud u pacienta dojde k asymptomatickému poklesu LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na LVEF 40–50%. Pokud je nutné léčbu trastuzumabem ukončit, je třeba LVEF znovu vyšetřit za 3–6 týdnů a v případě, že EF přesáhne 50%, může dojít k opětovnému podání trastuzumabu (4, 24).

Zdá se, že novější terapie monoklonální protilátky proti HER2 (pertuzumab, margetuximab), konjugáty (ado-trastuzumab, fam-trastuzumab) a perorální inhibitory tyrozinkinázy (lapatinib, neratinib, tucatinib) nemají tak vysoké riziko kardiotoxicity jako trastuzumab (25).

## Závěrem

Díky rostoucímu počtu důkazů o prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientek užívajících anti-HER2 terapii mohou lékaři účinněji zavádět strategie snižování těchto rizik. Před zahájením anti-HER2 terapie by mělo být u pacientek s karcinomem prsu provedeno individuální základní hodnocení kardiovaskulárního rizika. Management asymptomatické kardiotoxicity související s anti-HER2 se rychle vyvíjí a vyžaduje úzkou spolupráci kardiologů, onkologů, lékařů primární péče, farmaceutů, dietologů a fyzioterapeutů. Kardiotoxicita vyvolaná trastuzumabem je nežádoucí účinek léčby, který může vést ke změnám srdeční funkce a městnavému srdečnímu selhání. Je důležité pravidelně sledovat srdeční funkce

během léčby trastuzumabem a po ní, aby se toto riziko minimalizovalo. Všechny pacientky vhodné k léčbě trastuzumabem, a zejména ti, kteří byli dříve léčeni antracyklíny a cyklofosfamidem, by měli podstoupit základní kardiologické vyšetření včetně anamnézy a fyzikálního vyšetření, elektrokardiogramu, echokardiogramu a/nebo vyšetření vícená-

sobné akvizice (MUGA) nebo magnetické rezonance. Hodnocení srdeční činnosti provedené na začátku léčby by se mělo opakovat každé 3 měsíce během léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby až do dosažení 24 měsíců od ukončení léčby.

Zdá se, že ostatní terapie zaměřené na HER2 mají mnohem menší riziko kar-

diotoxicity než trastuzumab a mohou být bezpečně používány u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Kvůli celé řadě nezodpovězených otázek je však třeba provést další studie s těmito přípravky, protože HER2 léčba má zásadní význam na výsledky léčby pacientek s HER2-pozitivním karcinomem prsu.

## LITERATURA

- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949; PMCID: PMC3268553.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-3752. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25332249; PMCID: PMC4226805.
- Lin M, Xiong W, Wang S, et al. The Research Progress of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:821663. doi: 10.3389/fcvm.2021.821663. PMID: 35097033; PMCID: PMC8789882.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. PMID: 31959335; PMCID: PMC8019325.
- Leung HW, Chan AL. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in elderly women with HER-2-positive breast cancer: a meta-analysis of real-world data. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1661-1671. doi: 10.1517/14740338.2015.1089231. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26461271.
- Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472. PMID: 24584736; PMCID: PMC3959671.
- Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3913-3920. doi: 10.1093/eurheartj/ehz460. PMID: 31318428.
- de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2159-2165. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9288. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24912899.
- Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916. Epub 2016 Oct 23. PMID: 28199174.
- Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):631-638. doi: 10.1007/s10549-017-4628-3. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280043; PMCID: PMC5843537.
- Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31959034; PMCID: PMC7033834.
- Tang GH, Acuna SA, Sevic L, et al. Incidence and identification of risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: an audit of a single „real-world” setting. *Med Oncol.* 2017;34(9):154. doi: 10.1007/s12032-017-1018-y. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28779423.
- Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):54-65. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.006. Epub 2019 Sep 24. PMID: 33083790; PMCID: PMC7571368.
- U.S. National Institutes of Health, National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Preventing anthracycline cardiovascular toxicity with statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>. Staženo 31.01.2023.
- Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021;32(12):1395-1405. doi: 10.1007/s10552-021-01487-1. Epub 2021 Aug 18. Erratum in: *Cancer Causes Control.* 2021 Sep 17; PMID: 34406595; PMCID: PMC8541988.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679. PMID: 30955352; PMCID: PMC7603804.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-1684. doi: 10.1056/NEJMoa052122. PMID: 16236738.
- Jafari L, Akhter N. Heart failure prevention and monitoring strategies in HER2-positive breast cancer: a narrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;186(2):295-303. doi: 10.1007/s10549-021-06096-9. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481134; PMCID: PMC7820093.
- Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):595-603. doi: 10.1007/s10549-019-05191-2. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30852761; PMCID: PMC6534513.
- Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115243.
- Min J, Wu L, Liu Y, et al. Empagliflozin attenuates trastuzumab-induced cardiotoxicity through suppression of DNA damage and ferroptosis. *Life Sci.* 2023;312:121207. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121207. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36403642.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
- Huang W, Xu R, Zhou B, et al. Clinical Manifestations, Monitoring, and Prognosis: A Review of Cardiotoxicity After Antitumor Strategy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:912329. doi: 10.3389/fcvm.2022.912329. PMID: 35757327; PMCID: PMC9226336.
- Choksey A, Timm KN. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity-A Metabolic Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):441. doi: 10.3390/ijms23010441. PMID: 35008867; PMCID: PMC8745714.

# Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum

Robert Prosecký<sup>1</sup>, Jiří Vítovec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup>I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Tirzepatid je lék vyvinutý společností Eli Lilly and Company pro léčbu diabetu mellitu 2. typu. Jde o syntetický peptid, který působí jako duální agonista jak receptoru glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1), tak receptoru glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP). Jeho farmakologické vlastnosti pramení z jeho schopnosti současně aktivovat tyto dva receptory, které hrají důležitou roli při regulaci metabolismu glukózy a sekrece inzulinu. V klinických studiích SURPASS prokázal dobrou účinnost na snížení glykovaného hemoglobinu tak na redukci váhy. Jeví se tedy jako perspektivní lék jak v léčbě DM 2. typu tak obezity.

**Klíčová slova:** tirzepatid, obezita, DM 2. typu, SURPASS.

## Tirzepatid – a new hope in the treatment of obesity and a new antidiabetic drug

Tirzepatid is a drug developed by Eli Lilly and Company for the treatment of type 2 diabetes mellitus. It is a synthetic peptide that acts as a dual agonist of both the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor. Its pharmacological properties stem from its ability to simultaneously activate these two receptors, which play an important role in the regulation of glucose metabolism and insulin secretion. In clinical studies, SURPASS has shown good efficacy in reducing glycated hemoglobin and reducing weight. It therefore appears to be a promising drug both in the treatment of type 2 DM and obesity.

**Key words:** tirzepatide, obesity, type 2 DM, SURPASS.

## Úvod

Podle studie INTERHEART v zemích Evropské kardiologické společnosti (ESC) je průměrná prevalence obezity 34% (36% pro ženy a 32% pro muže) (1). Obezita se stává obrovským problémem jak evropským, tak celosvětovým. Je spojena s velkým množstvím komplikací včetně kardiovaskulárních (2, 3) a se zkrácením dožití (4). Kombinace s diabetem mellitem 2. typu (DM), která je v rámci metabolického syndromu rovněž pravidlem, pak ke komplikacím obezity přidává ještě komplikace diabetu mellitu. Situace se po epidemii covidu-19 nepochybně ještě zhoršila. Svědčí o tom například u nás studie na dětech s prudkým nárůstem obezity v postcovidovém období (5). Můžeme se tedy

připravovat na zvýšené množství komplikací obezity a DM 2. typu při stárnutí této populace. Konzervativní terapie změnou životního stylu často selhává nebo je nedostatečně účinná. Proto je každá novinka v léčbě obezity nebo DM 2. typu vítaným přínosem. Takovým přínosem je vysoce účinná molekula tirzepatid. Molekula využívá toho, že obdobná struktura GIP polypeptidu a působí jak na receptor GLP-1, tak receptor GIP. Primární vlastnosti jej řadí do skupiny GLP-1 agonistů avšak obohacené o další vlastnosti plynoucí z GIP stimulace.

## Mechanismus účinku

Tirzepatid je syntetický peptid, který působí jako duální agonista jak receptoru glu-

kagonu podobného peptidu-1, tak receptoru glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu.

Jde o 39-aminokyselinový lineární polypeptid, kde je konjugován k C20 lysinu. Sumární vzorec je  $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ . Je také znám pod názvem LY3298176.

Některé klíčové farmakologické vlastnosti tirzepatidu zahrnují:

Duální agonistická aktivita: duální agonistický účinek tirzepatidu na receptory GLP-1 a GIP je navržen tak, aby poskytoval lepší kontrolu glykemie a úbytek hmotnosti ve srovnání s agonisty s jedním receptorem. Toto dvojí působení má za následek zvýšenou sekreci inzulinu, sníženou sekreci glukagonu a zpomalené vyprazdňování žaludku, což spo-

MUDr. Robert Prosecký, PhD., MPH

II. interní klinika FN u sv. Anny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno  
robert.prosecky@gmail.com

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(2):68-71

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2023

lečně přispívá k lepší kontrole glukózy v krvi. Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 ~ 5× slabší než nativní GLP(6).

Zlepšená citlivost na inzulín: aktivací receptorů GLP-1 a GIP tirzepatid zlepšuje citlivost na inzulín v periferních tkáních, jako jsou kosterní svaly a tuková tkáň. Tato zlepšená citlivost pomáhá usnadnit vychytávání a využití glukózy a dále přispívá k lepší kontrole glykémie u pacientů s diabetem 2. typu.

Regulace chuti k jídlu: působení tirzepatidu na receptor GLP-1 podporuje sytost a snižuje chuť k jídlu, což vede ke snížení příjmu potravy, zpomaluje pasáž stravy a podporuje hubnutí. Receptory pro GLP-1 jsou i v mozku což vysvětluje centrální působení GLP-1 agonistů.

## Forma podávání a farmakokinetika

Podávání léku je snesitelné i pro pacienty, kteří obecně nepreferují injekční podávání. Aplikace léku subkutánně je totiž nutná pouze 1× týdně. Specifické vlastnosti tirzepatidu, které přispívají k jeho trvalému působení po dobu jednoho týdne, zahrnují:

- **Prodloužená absorpce:** po subkutánní injekci se tirzepatid pomalu vstřebává do krevního řečiště. Pomalá rychlost absorpce umožňuje léčivu udržovat účinné koncentrace po delší dobu, čímž se snižuje frekvence požadovaného dávkování.
- **Vazba na albumin:** tirzepatid má vysokou afinitu k vazbě na albumin, ke kterému se váže z 99 %. Vazba k albuminu pomáhá prodloužit poločas léčiva tím, že jej chrání před rychlou degradací a clearancí.

Biodostupnost je 80 %. Střední poločas rozpadu je 116,7 hodin (kolem 5 dní).

Time to peak (čas, za který je dosaženo maximum koncentrace) se pohybuje od 8 až k 72 hodinám. Clearance 0,061 l/hod. Distribuční objem  $V_{ds}$ : ~ 10,3 l.

Odolnost vůči degradaci: struktura tirzepatidu je navržena tak, aby byla méně náchylná k degradaci proteolytickými enzymy. Tato odolnost vůči degradaci pomáhá udržovat stabilitu tirzepatidu v těle a prodlužuje dobu jeho působení. Proteolýzou je degradováno peptidové jádro, beta oxidací podléhá zbytek

molekuly se strukturou mastné diacylkyseliny a amidový zbytek podstupuje hydrolyzu.

Tyto farmakokinetické vlastnosti tirzepatidu umožňují trvalé hladiny léčiva a umožňují dávkování jednou týdně. Toto prodloužené trvání účinku je pro pacienty výhodné, protože může zjednodušit léčebné režimy a potenciálně zlepšit adherenci k léčbě.

Plazmatické koncentrace tirzepatidu se nemění u lidí s renální nebo jaterní poruchou funkce.

## Klinické studie

Program klinických studií SURPASS: jedná se o sérii klinických studií fáze 3. navržených k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu ve srovnání s jinými léky snižujícími hladinu glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. V programu klinické studie SURPASS byl tirzepatid zkoumán v různých dávkách, jako je 5 mg, 10 mg a 15 mg, podávaných jednou týdně subkutánní injekcí. Program klinických studií SURPASS, poskytuje určitý pohled na účinnost léku po delší období, typicky kolem 52 týdnů pro základní studie. Tyto studie ukázaly, že tirzepatid významně zlepšuje kontrolu glykémie a snižuje hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu. Program se skládá z několika samostatných protokolů:

**SURPASS-1:** placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako monoterapie u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykémie pouze dietou a cvičením.

**SURPASS-2:** studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu se semaglutidem, agonistou receptoru GLP-1, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykémie metforminem.

**SURPASS-3:** studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu s inzulínem degludec, dlouhodobě působícím inzulínem, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykémie se stabilními dávkami bazálního inzulínu a metforminu.

**SURPASS-4:** studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu s inzulínem glargin, dalším dlouhodobě působícím inzulínem, u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykémie se stabilní dávkou bazálního inzulínu a až dvěma dalšími perorálními antidiabetiky.

**SURPASS-5:** studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako přídatné terapie k inzulínu glargin s metforminem nebo bez něj u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají adekvátní kontrolu glykémie bazálním inzulínem a metforminem.

Klíčové výsledky ze zkoušek SURPASS zahrnují:

**SURPASS-1 (7):** tirzepatid během 40 týdnů vedl k významnému snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem. Zlepšení byla závislá na dávce, přičemž vyšší dávky tirzepatidu obecně vedly k většímu snížení HbA1c a tělesné hmotnosti. Pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c byl v rozsahu od 20,80–23,10 mmol/mol proti placebo  $P < 0,0001$  a redukce váhy od 6,3 do 8,8 kg (7).

**SURPASS-2 (8):** tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c (-2,01 %  $P < 0,02$ , -2,24 %  $p < 0,001$ , -2,30 %  $p < 0,001$ ) a úbytek hmotnosti ve srovnání se semaglutidem (podle dávky -1,9 kg, -3,6 kg, a -5,5 kg,  $p < 0,0001$ ), přičemž vyšší dávky tirzepatidu vykazovaly nejpodstatnější zlepšení.

**SURPASS-3 (8):** studie zjistila, že tirzepatid vedl k významně většímu snížení HbA1c (-1,93 %, 2,20 %, 2,37 % pro vše  $p < 0,01$ ) a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulínem glargin (-9,8, -13,0, -15,2 pro vše  $p < 0,001$ ). Dílčí studie studie SURPASS-3 využívající zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) prokázala, že tirzepatid byl také schopen významně snížit obsah tuku v játrech, objem viscerální tukové tkáně a abdominální podkožní tukovou tkáň (6).

**SURPASS-4 (9):** tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulínem degludec. Rozdíl v % HbA1c byl -0,99 % celkem, -0,8 pro tirzepatid 10 mg a -1,14 % pro tirzepatid 15 mg. Tirzepatid prokázal lepší výsledky v testování na superioritu oproti inzulínu degludec  $p < 0,001$  pro všechny síly.

**SURPASS-5 (10):** tirzepatid jako přídatek k inzulínu glargin prokázal lepší snížení HbA1c -2,40 % pro 10 mg tirzepatid, -2,34 % pro 15 mg tirzepatid oproti placebo  $p < 0,001$  pro obojí). Snížení hmotnosti ve srovnání s placebem -5,4 kg pro 5 mg tirzepatid, -7,5 kg pro 10 mg tirzepatid, -8,8 kg pro 15 mg tirzepatid  $p < 0,001$  pro vše.

Další klinická studie věnující se tirzepatidu je studie, ze které byly vyloučeni diabetici, jedná se tak čistě studii na redukci váhy.

SURMOUNT-1 (11): je to 72týdenní multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2 539 dospělých bez diabetu, ale s nadváhou (index tělesné hmotnosti BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) s alespoň jednou komplikací související s hmotností (hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe nebo kardiovaskulární onemocnění), nebo obézní (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Primárním cílem bylo prokázat superioritu nad placebem v procentuálním poklesu váhy a v procentu účastníků, kteří dosáhnou poklesu více nebo rovno 5 % tělesné hmotnosti. Průměrná tělesná hmotnost a BMI na začátku byly 105 kg a 38 kg/m<sup>2</sup>. Průměrné změny hmotnosti v 72. týdnu byly 15 % (95 % CI 14,2–15,9 %), 19,5 % (18,5–20,4 %), 20,9 % (19,9–21,8 %) a 3,1 % (1,9–4,3 %) s 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebem, v daném pořadí,  $p < 0,001$  pro všechny síly. V 72. týdnu mělo 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o  $\geq 20$  % ve srovnání s 3 % s placebem.

## Kardiovaskulární metaanalýza

Kardiovaskulární metaanalýza zahrnovala všechny randomizované kontrolované studie SURPASS. Předem definovaným primárním cílem této metaanalýzy bylo srovnání doby do prvního výskytu potvrzených čtyřsložkových závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE-4; kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizovaná nestabilní angina pectoris) mezi sdruženými skupinami s tirzepatidem a kontrolní skupiny. Byla analyzována data od 4 887 účastníků léčených tirzepatidem a 2 328 kontrolních účastníků. Celkově 142 účastníků, 109 ze studie s vysokým kardiovaskulárním rizikem a 33 ze šesti studií s nižším kardiovaskulárním rizikem, mělo alespoň jednu příhodu. HR porovnávací tirzepatid versus kontroly byly 0,80 (95 % CI, 0,57–1,11) pro MACE-4; 0,90 (95 % CI, 0,50–1,61) pro kardiovaskulární úmrtí; a 0,80 (95 % CI, 0,51–1,25) pro smrt ze všech příčin. Tirzepatid nezvyšoval riziko závažných kardiovaskulárních příhod u účastníků s T2D oproti kontrolám (12). Plánována je studie SURMOUNT-MMO

zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

## Možné interakce

Duální mechanismus působení tirzepatidu může vést k potenciálním interakcím s jinými léky, které ovlivňují metabolismus glukózy nebo mají podobné mechanismy účinku:

- Jiné antidiabetické léky: při použití v kombinaci s jinými antidiabetickými léky, jako je inzulin nebo deriváty sulfonylmočoviny, může tirzepatid zvýšit riziko hypoglykemie (nízká hladina cukru v krvi). Pokud je tirzepatid přidán ke stávajícímu antidiabetickému léčebnému režimu, může být nutné upravit dávkování jiných léků, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie.
- Léky, které zpomalují vyprazdňování žaludku: tirzepatid může zpomalit vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci perorálně podávaných léků. Pokud se tirzepatid používá s jinými léky, které také zpomalují vyprazdňování žaludku, mohou se objevit aditivní účinky, které by mohly ovlivnit absorpci a účinnost těchto léků.
- Léky s úzkým terapeutickým indexem: protože tirzepatid může ovlivnit vyprazdňování žaludku, může také ovlivnit absorpci a biologickou dostupnost léků s úzkým terapeutickým indexem (tj. léků, u kterých mohou mít malé změny v krevních hladinách významný vliv na bezpečnost a účinnost). V takových případech může být nutné pečlivé sledování a případná úprava dávky.

## Nežádoucí účinky

Na základě výsledků z programu klinických studií SURMOUNT (13) jsou některé potenciální vedlejší účinky a komplikace spojené s užíváním tirzepatidu závislé od dávky:

Gastrointestinální nežádoucí účinky: nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální povahy, jako je nauzea (četnost 24,6–33,3 %), zvracení (četnost 8,3–1,2 %), průjem (četnost 18,7–23,0 %) a bolesti břicha (četnost 4,9–5,3 %). Tyto nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné a měly tendenci se časem snižovat, jak se tělo přizpůsobilo medikaci.

Komplikacemi souvisejícími se žlučovými cestami jsou dle studie SURMONT cholelithiáza (četnost 1,1–1,4) a akutní cholecystitida (četnost 0,5–0,6 %).

Hypoglykemie: tirzepatid zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, což může snížit hladinu cukru v krvi. Při použití v kombinaci s jinými léky snižujícími hladinu glukózy, jako je inzulin nebo sulfonylmočoviny, může být zvýšené riziko hypoglykemie. V provedených studiích byla četnost hypoglykemie pod 1 %.

Pankreatitida: agonisté receptoru GLP-1, jako je tirzepatid, jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy. U pacientů užívajících tirzepatid je třeba sledovat známky a příznaky pankreatitidy a v případě podezření by měl být lék vysazen. Nicméně metaanalýza na cca 102 tisících uživatelů ať již GLP-1 agonisty nebo inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 neprokázala zvýšený výskyt pankreatitidy celé této skupiny léků (14).

Zvýšení tepové frekvence: agonisté GLP-1 nejasným mechanismem zvyšují tepovou frekvenci. Délka ovlivnění tepové frekvence je dána trváním působení GLP-1 agonistů. U GLP-1 agonistů s krátkým poločasem tento efekt na tepovou frekvenci rychle mizí. U dlouhodobých je pak trvalejšího rázu. Tento efekt nebyl zatím korelován s negativním klinickým dopadem (15, 16). Ve všech studiích SURPASS byl po tirzepatidu pozorován vzestup tepové frekvence průměrně o 1–6 tepů/min.

Alergické reakce: stejně jako u jiných léků existuje potenciální riziko alergických reakcí na tirzepatid. Tyto reakce se mohou pohybovat od mírné kožní vyrážky až po závažnější reakce, jako je anafylaxe.

Reakce v místě vpichu: u některých pacientů se mohou objevit reakce v místě vpichu, jako je zarudnutí, otok nebo bolest v místě podání tirzepatidu. Výskyt reakcí je dle studie SURMOUNT (četnost 2,9–4,6 %) Tyto reakce jsou obvykle mírné a samy odezní.

Přesná pravděpodobnost výskytu těchto reakcí však závisí na individuálních faktorech pacienta a injekční technice. Doporučuje se střídání míst vpichu, aby nedošlo k podráždění nebo poškození tkáně.

## Kontraindikace

Onemocnění, u kterých je použití tirzepatidu nevhodné na základě jeho účinku:

1. Diabetes 1. typu: tirzepatid je zkoumán pro léčbu diabetu 2. typu a není určen pro použití u pacientů s diabetem 1. typu. Mechanismus účinku tirzepatidu, který zahrnuje zesílení inkretinového účinku, není vhodný k léčbě diabetu 1. typu.
2. Diabetická ketoacidóza: pacienti s diabetickou ketoacidózou, závažnou komplikací diabetu charakterizovanou vysokými hladinami ketonů v krvi, by tirzepatid neměli dostávat.
3. Těžká gastrointestinální onemocnění: tirzepatid může způsobit gastrointestinální vedlejší účinky a pomalé vyprazdňování žaludku. Může být proto nutné pacienty se závažnými gastrointestinálními poruchami, jako je gastroparéza, před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřit. Nasazení léku je potřeba zvažovat individuálně.
4. Pankreatitida v anamnéze: agonisté receptoru GLP-1 jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy viz výše. Pacienti

s anamnézou pankreatitidy by měli být před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřeni a potenciální rizika a přínosy by měly být zváženy.

## Diskuze

Protože tirzepatid je peptid, jeho degradace primárně zahrnuje proteolytické enzymy, které rozkládají peptid na menší fragmenty. Tyto jsou pak dále metabolizovány nebo eliminovány z těla ledvinami. Dosavadní práce neprokazují změnu farmakokinetiky při onemocnění ledvin (17) nebo jater (18). Steatóza jater je naopak dalším terapeutickým cílem léku (19, 20). V průběhu klinických studií SURPASS byla prokázána redukce hmotnosti 10–15 % vstupní tělesné hmotnosti. V části SURPASS 2 prokázal tirzepatid lepší efekt na redukci váhy i na snížení hodnot glykovaného hemoglobinu než semaglutid. Ve studii SURMOUNT mělo v 72. týdnu 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné

hmotnosti o  $\geq 20\%$  to je výsledek, který je již obdobný bariatrické chirurgii. Současně se projevil účinek redukce hmotnosti na snížení hodnot krevního tlaku (21) a upravilo se i lipidové spektrum (6). Další indikace lze do budoucna jistě očekávat (22).

Metaanalýza dat studií SURPASS a SURMOUNT prokázala pokles kardiovaskulárních příhod MACE (major adverse cardiovascular event) a dokonce úmrtí z kardiovaskulární příčiny (23). Jasnou odpověď na kardiovaskulární dopady však dá až studie SURMOUNT-MMO zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

## Závěr

Jde o velice potentní lék, jak pro obézní diabetiky 2. typu, tak pacienty s prostou obezitou. Výhodou je v léčbě diabetiků nižší výskyt hypoglykemií proti testovaným konkurentům (24). Otázkou tedy zůstává jeho úhrada v okamžiku nástupu na trh.

## LITERATURA

1. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
2. Cepeda-Valery B, Pressman GS, Figueredo VM, et al. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):233-237.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-1010.
4. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187.
5. Vážná A, Vignerová J, Brabec M, et al. Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):11902.
6. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14631.
7. Rosenstock J, Wysham C, Friás JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10295):143-155.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):583-598.
9. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10313):1811-1824.
10. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.
11. Ghoneim S. Tirzepatide: A New Anti-Obesity Medication. *Gastroenterology*. 2023;164(1):159.
12. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-598.
13. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
14. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022;28(3):333-341.
15. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6.
16. Nakatani Y, Kawabe A, Matsumura M, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Heart Rate and the Autonomic Nervous System Using Holter Electrocardiography and Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability. *Diabetes Care*. 2016;39(2):e22-23.
17. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):1049-1059.
18. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(7):1057-1067.
19. Ordóñez-Vázquez AL, Beltrán-Gall SM, Pal SC, et al. Editorial: Treatment with Dual Incretin Receptor Agonists to Maintain Normal Glucose Levels May Also Maintain Normal Weight and Control Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2022;28:e938365.
20. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):393-406.
21. Lingvay I, Mosenzon O, Brown K, et al. Systolic blood pressure reduction with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: insights from SURPASS clinical program. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):66.
22. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):225.
23. Patoulias D, Papadopoulos C, Fragakis N, et al. Updated Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Tirzepatide. *Am J Cardiol*. 2022;181:139-140.
24. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to 5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):965-974.

# Rizika užívání opioidů u seniorů s perzistující bolestí

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Opioidy jsou běžně předepisovaná analgetika, která působí vazbou na tzv. opioidní receptory. Přestože jsou rizika spojená s užíváním opioidů dlouhodobě známá, existuje celá řada situací, kdy se klinické stále stětvávají s určitými problémy. Text má za cíl prezentovat vybraná rizika dlouhodobého užívání opioidních analgetik v léčbě perzistující bolesti u seniorů a jak jim předcházet. Zároveň článek diskutuje preskripční charakteristiky této populace s ohledem na jejich farmakologické vlastnosti a shrnuje specifikace vybraných opioidních analgetik, které je možné u seniorů zvážít.

**Klíčová slova:** opioidy, dlouhodobé užívání, rizika, seniori.

## Risks of opioid use in the elderly with persistent pain

Opioids are commonly prescribed analgesics that work by binding to opioid receptors. Although the risks associated with the opioid use have long been known, there are several issues which clinicians still encounter with. This article aims to present selected risks of long-term use of opioid analgesics in the treatment of persistent pain in the elderly and how to prevent them. Besides, it discusses the prescribing characteristics of this population with respect to their pharmacological characteristics and summarizes the specifications of selected opioid analgesics that may be considered in the elderly.

**Key words:** opioids, long-term use, risks, elderly.

## Úvod

Opioidy působí vazbou na opioidní receptory rozmístěné nejen v mozku a míše nebo periferním nervovém systému, ale také i v dalších orgánových systémech. Obecně se rychle vstřebávají ve střevě, mají vysokou míru *first-pass* efektu, kde jsou konjugovány na metabolity a liší se v distribuci podle afinity k transportním proteinům. Opioidy mohou působit jako agonisté, antagonisté a parciální agonisté/antagonisté na opioidních receptorech. Fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin a oxycodon jsou opioidní agonisté a buprenorfin je parciální agonista/antagonista. Tapentadol má vícenásobný mechanismus, působí jako opioidní agonista a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu.

Diskutovány budou i slabé opioidy, u nichž se může uplatnit tzv. stropový efekt a lze u nich efektivně využít kombinace s dalšími analgeticky působícími molekulami (1). Článek si dává za cíl prezentovat rizika užívání opioidních analgetik v léčbě perzistující bolesti u seniorů a jak jim předcházet. Zároveň článek diskutuje charakteristiky a shrnuje preskripční specifikace opioidních analgetik u seniorů.

## Užívání opioidů u seniorů

### Změny farmakokinetiky a farmakodynamiky

Funkce orgánů se během stárnutí postupně zhoršují. Je tak nutno zvážít změny metabolismu léčiv, ke kterým dochází.

Stárnutím se snižuje průtok a objem jaterní krve, což ovlivňuje metabolismus opioidů, stejně jako dochází ke snížení glomerulární filtrace a hodnoty clearance. V důsledku by jen tyto faktory mohly vést k většímu počtu nežádoucích účinků (NÚ). Odhad clearance kreatininu a jaterních funkcí je tedy vždy nutný k případné úpravě dávkování. Stejným způsobem mohou větší incidenci NÚ zvyšovat podvýživa, podváha a sarkopenie, tedy stavy s nízkou koncentrací bílkovin (2). Dávky opioidních léků u seniorů by měly být co nejnižší a pomalu titrovány do dosažení účinku. U 60letého pacienta je doporučeno snížit počáteční dávku o 25 % (u 80letého o 50 %) oproti počáteční dávce, kterou by běžně dostával 40letý pacient,

při ponechání intervalu dávkování daného analgetika. Seniori mají obecně zvýšenou citlivost na opioidy (3).

V tomto ohledu je nutné zmínit vyšší citlivost seniorů k účinkům opioidů a vyšší variabilitu mezi jedinci na úrovni farmakodynamiky. Praktické dopady těchto odchylek na dávkování jednotlivých látek lze vyčíst v Tabulce 2.

### Polyfarmacie a komorbidit

Přetrvávající bolest u starších pacientů se často vyskytuje v souvislosti s více komorbiditami a omezuje možnosti léčby. Zároveň pacienti mohou užívat celou řadu jiných léčiv, jejichž kombinace může zvyšovat riziko lékových interakcí. Tyto interakce mohou navíc zvyšovat konzumaci volně prodejných léků (4).

### Přístupy k léčbě bolesti u seniorů a role opioidů

Cílem léčby chronické bolesti je maximalizovat funkčnost a kvalitu života při minimalizaci rizik, které mohou být s léčbou spojeny. Vzhledem ke komplexní povaze chronické bolesti není úplné odstranění bolesti možné. Účinná léčba chronické bolesti musí zohledňovat nejen základní onemocnění, která k bolesti přispívají, ale také faktory, které ovlivňují inhibici bolesti (5).

Při léčbě přetrvávající nenádorové bolesti u seniorů nacházejí klinické oporu v národních doporučeních. Současná doporučení zvažují opioidy u seniorů se středně silnou až silnou přetrvávající bolestí, funkčním poškozením souvisejícím s bolestí nebo sníženou kvalitou života (6). Podle kanadských doporučení by se při předepisování opioidů u seniorů měla používat nižší než obvyklá počáteční dávka. Z hlediska bezpečnosti se rovněž doporučují delší dávkovací intervaly a pomalé úpravy dávkování (7). Nezbytné je i myslet na to, že léčba opioidy je pravděpodobně účinnější, pokud je součástí komplexního a multidisciplinárního přístupu (např. psychologická intervence, fyzická aktivita a doplňková terapie jako je například akupunktura, jóga, případně jiné) (8).

Pokyny amerických *Centers for Disease Control and Prevention* pro předepisování opioidů z roku 2022 upozorňují na specifické problémy spojené s užíváním opioidů u seniorů, včetně:

**Tab. 1.** Přehled preventivních opatření proti rizikům opioidů u seniorů

Riziko	Řešení
Zácpa	Preventivní podání laxativ při zahájení léčby
	Zvážení kombinace oxykodon/naloxon
Nauzea	Nízké dávky a pomalá titrace
	Použití antiemetik
Sedace	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva (benzodiazepiny, antidepresiva <i>etc.</i> )
Zmatenost	Nízké dávky nebo vysadit užívání, pomalá titrace
Delirium	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva (benzodiazepiny, antidepresiva <i>etc.</i> )
	Nízké dávky a pomalá titrace
Pády, fraktury	Zhodnotit stabilitu a rizika pádů před zahájením léčby
	Omezit nebo vysadit ostatní léčiva
	Preference dlouhodobě působících opioidů
Respirační deprese	Nízké dávky a pomalá titrace
Imunosuprese	Zhodnotit potenciál rizika
Závislost	Abúzus v anamnéze
	Zhodnotit potenciál rizika
	Monitoring pacienta

- Nutnosti poučení, aby se pacienti vyhýbali rizikovému chování (např. uchovávání nepoužitých opioidů).
- Připomenutí role pečovatelské u pacientů s kognitivní poruchou.
- Nutnosti sledování pacientů z hlediska rizika pádů v souvislosti s užíváním opioidů.
- Doporučení zavedení cvičebních režimů k zabránění zácpy (9).

### Volba a dávkování opioidu

Volba a dávka konkrétního opioidu závisí na požadované cestě podání (perorální, sublingvální, transdermální...), době nástupu účinku, trvání účinku, interakcích, komorbiditách a citlivosti na nežádoucí účinky. Obecně lze říci, že mezi racionální volby u seniorů patří morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl a buprenorfin. Pacienti, kteří mají potíže s polykáním, mohou využít tekuté formy (např. hydromorfon, morfin, oxykodon) nebo v ústech rozpustné formy (např. fentanyl). Transdermální náplast (systém s opioidy např. s fentanylem, buprenorfinem) může být také vhodnou alternativou pro pacienty, kteří mají potíže s polykáním, ačkoli absorpce z náplasti může být zhoršena u křehkých pacientů. U všech dlouhodobě působících opioidů je vhodné se při zahajování léčby vyhnout transdermální formě. Slabé opioidy bývají často dostupné v kombinaci s paracetamolem, což zvyšuje vzájemný účinek, a umožňuje snížení dávek jednotlivých složek. U kodeinu je jednotlivá dávka 60 mg a tramadol se nachází v rozme-

zí 50–100 mg ve formě s rychlým nástupem účinku. Výhoda tramadolu představuje jeho pestrost aplikačních forem (od injekční, čípkové až po tablety s prodlouženým účinností až 24 hodin).

Pacienti s častou nebo nepřetržitou bolestí mají prospěch z dlouhodobě působícího léku užívaného podle plánu. To prodlužuje dávkovací intervaly a umožňuje udržovat ustálené terapeutické hladiny léku, čehož lze dosáhnout podáním léků s dlouhým poločasem, přípravků s řízeným uvolňováním (např. morfin, oxykodon) nebo použitím náplasti (např. fentanyl, buprenorfin). U pacientů užívajících opioidy s dlouhodobým účinkem se mohou objevit epizody průlomové bolesti, pro které by měly být k dispozici léky s kratším účinkem a okamžitým uvolňováním (např. morfin, oxykodon). Mezi bezpečnější molekuly u seniorů řadíme morfin, oxykodon, buprenorfin, hydromorfon, a fentanyl a mezi problematictější patří oxymorfon, metadon, kodein, tramadol, smíšený agonisté/antagonisté (např. pentazocin, butorfanol a nalbufin) a meperidin (11). Přehled charakteristik vybraných opioidů je součástí tabulky 2.

### Seniori s chronickým onemocněním ledvin

U seniorů se sníženou funkcí ledvin se mohou hromadit opioidy i jejich metabolity. Mezi opioidy s aktivními metabolity, které jsou ledvinami vylučovány, patří kodein, hydromorfon, meperidin, morfin, oxykodon a tramadol. Morfin, kodein a meperidin, by

**Tab. 2.** Dávkování a charakteristiky vybraných opioidních analgetik pro léčbu přetrvávající bolesti u seniorů

<p><b>Opioidní analgetika:</b> Kvůli nežádoucím účinkům by zpočátku měly být používány nízké dávky opioidů a postupně titrovány, aby se snížilo riziko kumulace a předávkování. Počáteční dávka by měla být snížena o 25 % u 60letého pacienta a o 50 % u 80letého pacienta z počáteční dávky, kterou by dostal 40letý pacient, nicméně podávaná ve stejných intervalech.</p>		
<p><b>Tramadol</b></p>		
Okamžité uvolňování	<p>Začít s 25 mg p. o. denně. Po 3–7 dnech lze zvýšit denní dávku o 25 až 50 mg; podává se ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách. Věk ≤ 75 let: Maximální dávka 400 mg denně. Věk &gt; 75 let: Maximální dávka 300 mg denně. Porucha funkce ledvin (CrCl &lt; 30 ml/min): maximální dávka 200 mg denně bez ohledu na věk.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Částečný mu-opioidní agonista se zpětným vychytáváním noradrenalinu/serotoninu. Spojen s analgetickým účinkem v závislosti na dávce, může být méně pravděpodobné, že způsobí fyzickou závislost.</li> <li>■ Přibližně desetina účinku morfinu; velké interindividuální rozdíly v odpovědi.</li> <li>■ Metabolizace CYP2D6 (polymorfni) na aktivní metabolity.</li> <li>■ Může způsobovat nevolnost a závratě; pomalá titrace ke zlepšení snášenlivosti u starších dospělých.</li> <li>■ Zácpa a sedace méně časté než u silných opioidů.</li> <li>■ Vylučují se ledvinami, dávka podle poruchy funkce ledvin (CrCl &lt; 30 ml/min).</li> <li>■ Může interagovat se serotoninergními léky (antidepressiva...).</li> <li>■ Vyhnout se u seniorů s rizikem záchvatů.</li> </ul>
Prodloužené uvolňování	<p>Po 5 a více dnech lze denní dávku zvýšit o 100 mg (maximálně 300 mg denně). Vyhněte se použití při poruše funkce ledvin (CrCl &lt; 30 ml/min).</p>	
<p><b>Oxykodon</b></p>		
Okamžité uvolňování	<p>Začít s dávkou 2,5–5 mg perorálně každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech zjistit potřebu 24hodinové dávky a přejít na dávku s prodlouženým uvolňováním.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metabolizace CYP2D6 (polymorfni) a CYP3A4 na aktivní metabolity.</li> <li>■ Hladiny v krvi se zvyšují přibližně o 50 % u seniorů s renální insuficiencí (CrCl &lt; 60 ml/min); snížit dávku a postupná titrace.</li> <li>■ Někteří pacienti s tolerancí mohou pro účinnou analgezii vyžadovat dávkování forem s prodlouženým uvolňováním každých 8 hodin. U většiny seniorů je vhodný interval 12 až 24 hodin.</li> </ul>
Prodloužené uvolňování	<p>Rozdělit požadovanou denní dávku oxykodonu s okamžitým uvolňováním na 2 dávky.</p>	
<p><b>Morfin</b></p>		
Okamžité uvolňování	<p>Začít s dávkou 2,5–10 mg p. o. každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech je možné přejít na dávku s prodlouženým uvolňováním.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ U pacientů s poruchou funkce ledvin je snížena clearance metabolitů.</li> <li>■ Hydromorfon nebo fentanyl mohou být lepší volbou pro starší dospělé s poruchou funkce ledvin (CrCl &lt; 60 ml/min).</li> <li>■ U forem s prodlouženým uvolňováním mohou někteří pacienti pro účinnou analgezii vyžadovat dávkování každých 8 hodin. U většiny seniorů je vhodný 12 až 24hodinový dávkovací interval.</li> </ul>
Prodloužené uvolňování	<p>Rozdělit 24hodinovou dávku morfinu s okamžitým uvolňováním na 1, 2 nebo 3 dávky (v závislosti na typu přípravku).</p>	
<p><b>Hydromorfon</b></p>		
Okamžité uvolňování	<p>Začít s 1 až 2 mg p. o. každé 4 hodiny podle potřeby. Po 3 až 7 dnech zjistit potřebu 24hodinové dávky a přejít na dávku s prodlouženým uvolňováním.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metabolismus na neaktivní metabolity je výhodou oproti morfinu u seniorů s renální nebo jaterní insuficiencí.</li> <li>■ Kumulace neurotoxického metabolitu se může stát problémem u seniorů s těžkou renální insuficiencí nebo ESRD.</li> </ul>
Prodloužené uvolňování	<p>Rozdělit 24hodinovou dávku hydromorfonu s okamžitým uvolňováním na 1 nebo 2 dávky (v závislosti na typu přípravku).</p>	
Transdermální fentanyl	<p>Určit 24hodinovou dávku pomocí perorálního opioidu s okamžitým uvolňováním; po 3 až 7 dnech převést dávku na transdermální fentanyl. Nebo začít s náplastí 12 mcg/hod každých 72 hodin; pokud je po 1 týdnu neúčinná, zvýšit dávku na náplast 25 mcg/hod.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metabolizace pomocí CYP3A4 na neaktivní metabolity. Užitečný u seniorů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater.</li> <li>■ Plný účinek po aplikaci první náplasti je opožděn až o 18 až 24 hodin.</li> <li>■ U seniorů může být dosaženo ustálených hladin až po 6 až 9 dnech používání.</li> <li>■ Vyhnout se u pacientů bez předchozí zkušenosti s touto léčbou.</li> <li>■ Někteří pacienti s tolerancí mohou pro účinnou analgezii vyžadovat 48hodinový dávkovací interval. U většiny seniorů je vhodný 72hodinový dávkovací interval.</li> </ul>
Transdermální buprenorfin	<p>Náplast 5 mcg/hodinu každých 7 dní.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Působení mu agonistů a slabých kappa antagonistů je spojeno s analgetickým účinkem v závislosti na dávce. Méně pravděpodobné, že způsobí fyzickou závislost.</li> <li>■ Metabolizace pomocí CYP3A4 a glukuronidace na aktivní metabolity.</li> <li>■ Plný účinek po aplikaci první náplasti je opožděn až o 72 hodin.</li> <li>■ Omezené informace o použití při poruše funkce ledvin.</li> <li>■ Vyhnout se u pacientů bez předchozí zkušenosti s touto léčbou.</li> <li>■ Úloha v léčbě seniorů s bolestivými stavy není přesně stanovena.</li> </ul>
Metadon	<p>Začít s 1 mg p. o., buklálně nebo subkutánně každých 12 až 24 hodin. Po 7 nebo více dnech zvýšit denní dávku o 1 až 2 mg. Další zvyšování denní dávky o 1 až 2 mg by se nemělo provádět častěji než jednou za 7 dní.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vzhledem k variabilnímu poločasů a interindividuální farmakodynamice je u metadonu nejvyšší riziko kumulace a předávkování během počáteční titrace, úpravy dávky nebo přechodu z jiné látky.</li> <li>■ Nutnost sledovat EKG. Užívání metadonu je spojeno s prodloužením QT intervalu.</li> <li>■ Metadon není analgetikum první volby.</li> </ul>

CrCl – clearance kreatininu

se u pacientů s onemocněním ledvin neměly používat. Oxykodon je přijatelnou krátkodobě působící volbou, pokud je velmi pečlivě monitorován. Perorální metadon je užiteč-

ný jako déle působící opioid, ale měl by být předepisován ve spolupráci se specialistou. Volbou jsou transdermální buprenorfin a fentanyl (10–12).

## Bezpečnost užívání opioidů u seniorů

Senioři jsou vystaveni mnohem vyššímu riziku vzniku závažných rizik dlouhodobého

užívání opioidů. Ačkoli obecně neexistují absolutní kontraindikace pro užívání opioidů k léčbě chronické nenádorové bolesti u seniorů, je třeba opatrnosti k minimalizaci rizik, a to zejména u osob s komorbiditami a polypragmazií. Opioidy vykazují NÚ, kterým lze předcházet a které lze s určitou opatrností zvládnout. U seniorů se NÚ mohou lišit od mladších pacientů, zejména z hlediska klinického významu. Při zahájení léčby je pozorována vyšší míra NÚ, ale údaje naznačují, že jim lze při pečlivém sledování předcházet, a to i u seniorů (6–14). Přehled preventivních opatření proti typickým rizikům opioidů u seniorů je prezentován v Tabulce 1.

Častým NÚ spojeným s užíváním opioidů u seniorů je sedace. Obvykle se objevuje na začátku léčby a po několika dnech mizí. Kombinace opioidů a léků tlumících CNS mohou mít na sedaci aditivní vliv. U seniorů se během léčby může objevit zmatenost, případně halucinace. Ukazuje se, že méně často byly hlášeny u oxycodonu proti morfinu. Aktuální data ukazují, že vliv opioidů na kognici nejsou jednoznačné, nicméně toto riziko zejména při dlouhodobé terapii opioidy nelze vyloučit. U seniorů jsou opioidy dále spojeny se zvýšeným rizikem deliria. Nízké dávky a pomalá titrace mohou tomuto riziku zabránit. Užívání opioidů je u geriatrických pacientů spojeno s výrazně zvýšeným rizikem pádů a zlomenin kyčle. Toto riziko je závislé na dávce a je vyšší u krátce působících opioidů, zejména během prvních dvou týdnů léčby. Zlomeniny jsou v tomto kontextu spojené s vyšším rizikem pádů, což bývá nejčastěji způsobeno poruchou rovnováhy a závratěmi. U užívání opioidů u seniorů existuje riziko vzniku závislosti, i když v menší míře než u pacientů středního věku. Lékaři by se měli všech pacientů ptát na případné zneužívání návykových látek. Mezi další NÚ je nutno zmínit ospalost, možná závrať a bolesti hlavy. Rovněž sem řadíme i poruchy motorické koordinace, které se mohou objevovat po vyšších dávkách.

Nejčastější NÚ, který pociťuje přibližně 40% pacientů užívajících opioidy pro chronickou nenádorovou bolest, je zácpa. Na rozdíl od jiných účinků se tolerance na zácpu vyvolanou opioidy nevyvíjí. K prevenci nebo omezení střevní dysfunkce by měla být nasazena laxativa. Alternativně je u seniorů vhodná

formulace oxycodonu/naloxonu s prodlouženým uvolňováním. Nevinnost patří mezi časté NÚ, který se vyskytuje na začátku léčby a lze jí předcházet pomalejší titrací a v případě potřeby podáváním antiemetik.

U pacientů se může vyvinout tzv. opioidy indukovaná hyperalgezie, což je nociceptivní senzibilizace způsobená expozicí opioidům, kdy pacienti léčení opioidy jsou citlivější na bolestivé podněty. Jedním z řešení je přerušování léčby nebo zvážení např. buprenorfinu, který bývá spojen s nižším rizikem hyperalgezie vyvolané opioidy oproti jiným opioidům (15).

Respirační deprese je vzácná při dlouhodobé léčbě a vyskytuje se nejčastěji při změnách dávkování, chybách nebo nesprávném užívání. Respirační deprese se nevyskytuje při zahájení léčby v nízkých dávkách a při pomalé titraci.

Imunosuprese představuje účinek zprostředkovaný přítomností  $\mu$ -opioidních receptorů v imunitních buňkách v CNS a zdá se, že morfin a fentanyl mají vyšší imunosupresivní účinky.

Neúmyslné předávkování může být u starších pacientů časté, a souvisí s nedostatečnou podporou pečovatele a správnou preskripční lékařské při titraci dávky. K dalším příčinám předávkování patří současné užívání alkoholu, nedostatečně léčená bolest a deprese (12–14, 16).

## Preskripce opioidů u seniorů

Při léčbě opioidů u seniorů se doporučuje pravidlo „začít pomalu“. Léčba bývá zahájena zkušebním obdobím přibližně 4 týdny, načež by titrace měla být pozvolná s použitím razantně nižší dávky používané u dospělých, a to dle věku. Po zahájení nebo změně léčby se doporučuje provést třídní kontrolu snášenlivosti. Příliš pomalý postup je nepřijatelný a mohl by přispět k nedostatečné léčbě. Přejít na jinou látku může být indikován v případě nepříjemných vedlejších účinků nebo nedostatečné analgezie. Měla by být použita nejméně invazivní cesta podání, nejvhodněji perorální cestou, která zajistí relativně stále koncentrace v krvi. Transdermální podání může být upřednostněno v souvislosti se střídáním opioidů nebo změnou dávek nebo u pacientů, kteří nejsou schopni dodržovat pokyny, a u pacientů, kteří nejsou schopni polykat. Nutno vzpomenout, že náhlé vysazení je nevhodné, a to v rámci prevence rozvoje abstinčních příznaků (17). Obecně lze zvážit preference nízké dávky sil-

ných opioidů před slabými opioidy, nicméně sdělení tohoto pravidla je omezeno intenzitou a typem bolesti. Slabé opioidy by mohly vyžadovat vyšší dávkování k dosažení adekvátní analgezie, což u seniorů determinuje NÚ. Neúmyslné předávkování může být u starších pacientů časté, často souvisí s nedostatečnou podporou pečovatele a odborností lékaře při rychlé titraci dávky (2, 18).

Tramadol má jiný mechanismus účinku než ostatní opioidy. Zejména při použití v kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu má tramadol potenciál způsobit život ohrožující riziko serotoninového syndromu. Dále je nutno si uvědomit, že existuje individuální variabilita účinnosti kodeinu závislá na metabolismu léčiva. U seniorů s poruchou funkce ledvin by se měl morfin používat s opatrností. Naopak důkazy o tapentadolu u seniorů stále chybí. Účinnost a profil NÚ tapentadolu v této věkové skupině jsou neznámé, zejména při dlouhodobém užívání. Protože však tapentadol nepodléhá metabolismu systémem cytochromu P-450, předpokládá se, že potenciál lékových interakcí je nízký (19, 20).

## Závěr

Přestože byla v posledním desetiletí zavedena stávající řešení ke snížení nadměrného užívání opioidů včetně monitorovacích preskripčních programů, je k využití dalších prospěšných strategií léčby starších dospělých nutný mnohostranný přístup zahrnující účinnou spolupráci mezi lékárníky, pacienty a poskytovateli zdravotní péče. Léčba persistentní bolesti u seniorů je složitý úkol, protože je v této populaci přítomna řada komorbidit, polyfarmacie a fyziologická křehkost. Běžná rizika související s opioidy však lze minimalizovat individuálním přístupem při preskripci přízpůsobené zdravotnímu stavu a rizikovým faktorům pacientů.

Vzhledem ke zjištěným rizikům spojeným s užíváním opioidů je třeba vždy zvážit možné negativní účinky oproti důsledkům neléčené nebo částečně léčené bolesti. Důsledky nedostatečně léčené bolesti totiž mohou samy o sobě zhoršit život, a snížit nezávislost v každodenních činnostech. Důrazně se doporučuje začínat s nejnižší možnou dávkou a titrovat ji směrem nahoru na základě snášenlivosti a účinnosti. Za připomínku stojí, že i relativně nízké dávky silných opioidů mohou být účinné a bezpečné.

## LITERATURA

1. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016;16(4):e32636. doi: 10.5812/hepatmon.32636.
2. Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases.* 2017;5(3):73-81. doi: 10.12998/wjcc.v5.i3.73.
3. Rieb LM, Samaan Z, Furlan AD, et al. Canadian Guidelines on Opioid Use Disorder Among Older Adults. *Can Geriatr J.* 2020;23(1):123-134. doi: 10.5770/cgj.23.420.
4. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-482. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8581.
5. Dufort A, Samaan Z. Problematic Opioid Use Among Older Adults: Epidemiology, Adverse Outcomes and Treatment Considerations. *Drugs Aging* 2021;38(12):1043-1053.
6. Marciánò G, Vocca C, Evangelista M, et al. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2023;15(4):1165. doi: 10.3390/pharmaceutics15041165.
7. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012592. doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.
8. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189(18):E659-E666. doi: 10.1503/cmaj.170363.
9. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(3):1-95. doi: 10.15585/mmwr.r7103a1.
10. Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain. *Drugs.* 2011;71(18):2491-509.
11. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep.* 2021;6(1):e919. doi: 10.1097/PR9.0000000000000919.
12. Pergolizzi J, Varrassi G, LeQuang JAK, et al. Fixed Dose Versus Loose Dose: Analgesic Combinations. *Cureus.* 2023;15(1):e33320. doi: 10.7759/cureus.33320.
13. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899.
14. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2017;20(2S):S3-S92.
15. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;122(6):e114-e126. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.019.
16. Sanborn V, Gunstad J, Shrestha R, et al. Cognitive profiles in persons with opioid use disorder enrolled in methadone treatment. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;29(4):462-468. doi: 10.1080/23279095.2020.1769099.
17. Prostran M, Vujović KS, Vučković S, et al. Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:144. doi: 10.3389/fnagi.2016.00144.
18. Tompkins DA, Huhn AS, Johnson PS, et al. To take or not to take: the association between perceived addiction risk, expected analgesic response and likelihood of trying novel pain relievers in self-identified chronic pain patients. *Addiction.* 2018;113(1):67-79. doi: 10.1111/add.13922.
19. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200.
20. Kakatkar S, Narayan A, Balkrishnan R. Prescription analgesic overuse in older adults: Can we mitigate this growing problem? *Aging Med (Milton).* 2022;5(4):294-296. doi: 10.1002/agm2.12228.

# Switch pacienta s ulcerózní kolitidou na subkutánní infliximab pro recidivující infekce horních cest dýchacích

Michal Konečný

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Narůstající počet nemocných s idiopatickými střevními záněty na biologické léčbě s sebou přináší přirozeně i častější manifestaci nežádoucích účinků. Zejména u pacientů, kteří z této terapie profitují, je možno výskyt nežádoucích účinků eliminovat změnou aplikační formy preparátu a úpravou konkomitantní terapie. V kazuistice je prezentovaný případ 49leté ženy s chronickým těžkým průběhem ulcerózní kolitidy a opakovaným výskytem závažných infekčních komplikací na kombinaci biologické a imunosupresivní terapie. Po změně na subkutánní aplikační formu infliximabu bylo možno souběžnou imunosupresivní terapii vysadit, úspěšně tak předejít závažným infekčním komplikacím při současném udržení remise střevního zánětu a tím výrazně zvýšit kvalitu života nemocné.

**Klíčová slova:** idiopatické střevní záněty, ulcerózní kolitida, biologická léčba, infliximab, nežádoucí účinky, aplikace léku.

## Switch of a patient with ulcerative colitis to subcutaneous infliximab for recurrent upper respiratory tract infections

The growing number of patients with inflammatory bowel disease on biological treatment naturally entails a more frequent manifestation of adverse effects. Especially in patients who benefit from this therapy, it is possible to eliminate the occurrence of adverse effects by changing the application form of the preparation and adjusting the concomitant therapy. The case report presents the case of a 49-year-old woman with a chronic, severe course of ulcerative colitis and repeated occurrence of serious infectious complications when biological and immunosuppressive therapies were combined. After changing to the subcutaneous application form of infliximab, it was possible to discontinue the concurrent immunosuppressive therapy, thus successfully preventing serious infectious complications while simultaneously maintaining the remission of intestinal inflammation and thereby significantly increasing the patient's quality of life.

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, biological treatment, infliximab, side effects, drug application.

## Úvod

Nejvýznamnějším pokrokem v konzervativní léčbě idiopatických střevních zánětů (IBD) bylo zavedení biologické léčby do běžné klinické praxe počátkem tohoto století. Jedná se o terapii, která je schopna cíleně zasáhnout do zánětlivého procesu v trávicí trubici, případně i ovlivnit přirozený průběh onemocnění a prokazatelně zvýšit kvalitu života nemocných (1).

Více než polovina nemocných s ulcerózní kolitidou (UC) má lehčí formu nemoci s nízkou

aktivitou. Pouze menší část nemocných vyžaduje dlouhodobé podávání imunosupresiv či biologické léčby. Dnes je již jisté, že navození symptomatické remise je nedostatečným léčebným cílem. Nezabezpečí nemocnému dlouhodobou remisi, nezabrání vzniku strukturálních změn trávicí trubice, a tudíž nesníží riziko chirurgických výkonů v budoucnosti (2).

Kromě nesporného přínosu je však aplikace biologické léčby spojena i s řadou problémů, mezi něž patří ekonomická náročnost léčby a riziko závažných nežádoucích účinků,

především intrainfuzní reakce a infekční komplikace. Vhodnou volbou preparátu a jeho aplikační formy lze tato rizika významně minimalizovat.

## Popis případu

Žena, rok narození 1974, byla poprvé v roce 2009 vyšetřena pro enteroragii. Tehdy při provedené totální kolonoskopii zjištěny pouze zevní a vnitřní hemoroidy. Počátkem roku 2011 pro recidivu enteroragie, 5–8 průjemovitých stolic denně a bolesti břicha provedena kolonoskopie

MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

[michal.konecny@fnol.cz](mailto:michal.konecny@fnol.cz)

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm* 2023;37(2):77-80

Článek přijat redakcí: 26. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2023

na našem pracovišti. Zjištěna ulcerózní kolitida (UC), postihující konečník a celý tračník s maximem změn v příčném a vzestupném tračníku, tehdy hodnoceno MAYO II–III. Diagnóza byla následně verifikována histologicky.

Nasazena zvykle konvenční terapie, postupně až v maximální dávce, aminosalicyláty, kortikosteroidy a imunosupresiva, ale jen s částečným a přechodným efektem. Pro významný relaps UC a sideropenickou anémii byla v červenci 2011 pacientka hospitalizována na II. Interní klinice FN Olomouc, podány krevní převody a pulzní terapie intravenózními kortikosteroidy.

Jelikož nedošlo k navození remise, byla indikována biologická léčba. V srpnu 2011 byl podán intravenózní infliximab (IFX) (preparát Remicade) v iniciační dávce 5 mg/kg zvykle v nultém, druhém a šestém týdnu. Kortikosteroidy postupně vysazeny, ponechána terapie azathioprinem v dávce 2,2 mg/kg. Při klinické, laboratorní a endoskopické kontrole po iniciaci infliximabem byla konstatována remise UC a rozhodnuto v pokračování biologické léčby v udržovací dávce 5 mg IFX co 8 týdnů. Vzhledem ke skutečnosti, že nemocná byla v remisi klinicky i laboratorně, pokračovali jsme v pravidelné aplikaci IFX. V roce 2017 převedena na biosimilární IFX (preparát Inflectra) v identické dávce i intervalu mezi jednotlivými aplikacemi.

Při klinických kontrolách si nemocná stěžovala pouze na opakovaný výskyt infekcí horních cest dýchacích (třikrát až pětkrát do roka), opakovaně prodělala zánět paranazálních dutin s nutností podáváním antibiotik. Vzhledem k dlouhotrvající remisi UC a častějšímu výskytu infekčních komplikací jsme se rozhodli v roce 2018 vysadit azathioprin. Při následujících kontrolách pacientka hlásila postupně narůstající klinickou aktivitu UC (vyšší frekvence stolic a pobolívání břicha). Vzhledem k této skutečnosti byl počátkem roku 2019 azathioprin opět nasazen v redukované dávce 1,4 mg/kg. Postupně dochází k remisi UC, nemocná si ale opět stěžuje na častější výskyt (až jedenkrát za dva měsíce) protražovaných infekcí dýchacích cest. Po dohodě s pacientkou imunosupresivní léčbu ponecháváme, preferuje klidové stadium střevního zánětu i přes častěji probíhající

infekty dýchacích cest. Remisi UC potvrzuje i opakované endoskopické a histologické vyšetření bioptických vzorků odebraných z tračníku i konečníku.

S ohledem na horší cévní přístup a možnost vysazení imunosuprese byla pacientka v květnu 2022 převedena na subkutánní IFX, podán preparát Remsima 120 mg s. c. v dávce 120 mg co dva týdny a vysazen azathioprin. Při klinické, laboratorní a endoskopické kontrole v únoru 2023 jsme konstatovali hlubokou remisi UC. Od přechodu na subkutánní IFX a vysazení AZA se pacientka subjektivně cítí velmi dobře a žádnou infekci nepozorovala.

## Diskuze

Nejvýznamnějšími milníky v konzervativní terapii IBD bylo zavedení kortikosteroidů v polovině minulého století a biologické léčby počátkem tohoto století do běžné klinické praxe. Ta představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby IBD, tedy i UC.

Na druhou stranu je třeba si také uvědomit, že více jak čtvrtina nemocných UC na aplikaci anti-TNF monoklonálních protilátek vůbec neodpoví (primární nonrespondéři) a dlouhodobá účinnost je limitována ztrátou odpovědi v průběhu udržovací léčby (sekundární nonrespondéři), v prvním roce až třetina nemocných. Setrvalý příznivý efekt IFX je popisován přibližně v 30 % (3). Cílem jejího podání je co nejdříve dosáhnout klidové fáze střevního onemocnění, umožnit úplné vysazení kortikosteroidů, případně i dalších medikamentů a hlubokou remisi střevního zánětu co nejdéle udržet. Přirozeně s pokud možno co nejmenším výskytem nežádoucích účinků.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky podávání anti-TNF monoklonálních protilátek, především v kombinaci s další imunosupresivní terapií, patří infekční komplikace (postihující až 15 % nemocných). Časté jsou i kožní projevy a alergické reakce, hlavně u pacientů léčených IFX aplikovaným intravenózně. Výskyt ostatních nežádoucích účinků biologické léčby nepřesahuje 2 %. Kombinace biologické léčby s kortikosteroidy je častěji provázána mykotickými infekcemi, kombinace s azathioprinem infekcemi virovými, nejčastěji dýchacích cest. Poměrně často je popisován výskyt

oportunních střevních infekcí, způsobených cytomegalovirem a *Clostridium difficile* (4).


Je nezbytné, aby všichni pacienti léčeni anti-TNF monoklonálními protilátkami v kombinaci s imunosupresivní terapií, byli trvale monitorováni s ohledem na výskyt závažných infekcí. K preventivním opatřením minimalizujícím riziko komplikací patří stanovení titru protilátek proti oportunním a běžným dětským nemocem a správná volba preparátu, způsob aplikace, případně kombinovaná terapie (5). Určitě je potřeba na tomto místě zmínit i vhodnost očkování proti virům *varicella zoster*, lidskému papilomaviru, pneumokokům, hepatitidě B, případně chřipce (6).

Subkutánní aplikace monoklonálních protilátek je dnes preferována ve většině oborů medicíny. S ohledem na výše uvedené skutečnosti se IFX k subkutánní aplikaci v léčbě IBD jeví jako ideální. Jedná se o lékovou formu mající lepší vlastnosti ve srovnání s originálem (biobetters). Výsledky provedených studií poukazují na zlepšení dlouhodobé prognózy u většiny pacientů. Lepší terapeutická účinnost byla prokázána zejména v 30.–54. týdnu, setrvalý terapeutický efekt byl popsán u více jak třetiny nemocných s IBD. Při subkutánní aplikaci se nemění hladina IFX během celého období, zůstává stabilní, v účinné terapeutické hladině nad 5 g/l, i při monoterapii (bez současného podávání imunosupresiv) (7).

Nejčastějším nežádoucím účinkem při podkožní aplikaci je zarudnutí, případně bolestivost v místě vpichu a většinou odezní bez léčby. Výskyt závažných nežádoucích účinků subkutánně aplikovaného IFX je nízký. Alergické reakce byly popsány zcela ojediněle, což vysvětlujeme velmi nízkou imunogenicitou. Hladiny protilátek proti IFX byly u pacientů léčených subkutánní formou byly nižší v prvním půlroce léčby i v monoterapii (8). Současné podávání imunosupresiv v tomto případě tedy neovlivňuje terapeutický efekt, tudíž jejich aplikace je bezdůvodná a riziko infekčních komplikací je výrazně sníženo.

## Závěr

I přes výrazný pokrok v léčbě IBD přináší aplikace anti-TNF monoklonálních protilátek i řadu nežádoucích účinků, včetně infekčních



**Zvolte optimální  
možnost, která  
vyhovuje vašim  
pacientům**

Rychlý  
nástup  
odpovědi<sup>1,2</sup>

Komfort  
následné  
léčby<sup>3,4</sup>

1. Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *New Engl J Med* 1997;337(15):1029-1035. 2. Westhovens R et al. Subcutaneous Administration of a Novel Formulation of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) is Safe and achieves Projected Therapeutic Drug Levels: A Phase I Study in Healthy Subjects. P0387. Příspěvek prezentován na UEGW 2017, 30. října, Barcelona. 3. Schwartzman, Sergio, and G. James Morgan. "Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy?" *Arthritis research & therapy* 6.2 (2004): S19. 4. Cha JM et al. Physicians Should Provide Shared Decision-Making for Anti-TNF Therapy to Inflammatory Bowel Disease Patients, *Journal Korean Med Sci* 2017;32:85-94



**Základní informace o přípravku: Remsima 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Remsima 120 mg injekční roztok v předplněném peru**

**Složení:** Jedna předplněná jednodávková injekční stříkačka/jednodávkové předplněné pero o objemu 1ml obsahuje infliximabum 120 mg. **Indikace:** Revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené dávkování při udržovací léčbě je 120 mg s.c. každý 2. týden. Léčbu je třeba zahájit jako udržovací léčbu 4 týdny po posledním podání 2 intravenózních infuzí infliximabu 5 mg/kg (3 mg/kg při léčbě revmatoidní artritidy) podaných v rozmezí 2 týdnů. U revmatoidní artritidy je možné léčbu zahájit úvodní dávkou 120 mg s.c. následovanou další dávkou 120 mg s.c. v 1., 2., 3. a 4. týdnu po podání první injekce, a pak pokračovat v obvyklém dávkování. Při přechodu z udržovací léčby infliximabem i.v. na s.c. formu, lze infliximab s.c. podat 8 týdnů po posledním podání infliximabu i.v.. Dávkování u zvláštních skupin pacientů a ve zvláštních případech viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse, abscesy a oportunní infekce, středně závažné nebo závažné srdeční selhání (NYHA třída III/IV). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V zájmu lepší sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je třeba pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku. Užívání infliximabu bylo spojeno s akutními reakcemi souvisejícími s injekcí, včetně anafylaktického šoku, a opožděnými hypersenzitivními reakcemi. Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím, včetně sepse, pneumonie, oportunních infekcí (invasivní mykotické, virové), tuberkulózy, listeriózy, kandidózy, pneumocystózy a dalších. U pacientů, kteří jsou chronickými nositeli viru, může dojít k reaktivaci hepatitidy B. Infliximab může způsobit vzácně demyelinizační onemocnění CNS, poruchy jater a žlučových cest, imunosupresi, maligní onemocnění, bylo též pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na ně. Více viz platné SPC. **Interakce:** Přípravek se nedoporučuje kombinovat s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů, včetně anakinry a abataceptu. Současně s přípravkem se nedoporučuje aplikovat živé vakcíny. Více viz platné SPC. **Nežádoucí účinky:** Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex), neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopatie, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, bolest břicha, nauzea, reakce spojená s infuzí, bolest a další, viz platné SPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při teplotách maximálně až 25 °C po dobu až 28 dnů. **Balení:** 1 ml x 2 předplněné injekční stříkačky nebo 2 předplněná pera. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Maďarsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/853/010 a EU/1/13/853/013. **Datum schválení:** 22. 11. 2019. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

komplikací, zejména u pacientů s konkomitantní imunosupresivní terapií. Prezentovanou kazuistikou chceme upozornit na skutečnost, že vhodnou volbou aplikační formy preparátu

lze konkomitantní imunosupresivní terapii vysadit a předejít nežádoucím účinkům při současném udržení remise základního onemocnění. Na druhou stranu se v našem případě

jedná pouze o kazuistické sdělení, interval od změny aplikace IFX a vysazení imunosupresiv je krátký a vyžaduje další podrobné sledování nemocné.

## LITERATURA

1. Lukáš M. První generace biologických léčiv-antiTNF monoklonální protilátky. In: Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Galén, 2019;261.
2. Peyrin-Biroulet L, Sanborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease: Determining therapeutic goals for treat to target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-1338.
3. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Gastroent Hepatol.* 2007;61:287-292.
4. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134:929-936.
5. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3:47-91.
6. Stehlík J, Mareš K, Lukáš M, et al. Doporučení pro vakcinaci nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na imunosupresivní a biologické léčbě. *Gastroent Hepatol.* 2010;64:40-48.
7. D'Haens G, Reinisch W, Schreiber S, et al. Comparison of combination subcutaneous infliximab and an immunomodulator versus subcutaneous infliximab monotherapy: Post-hoc analysis of a randomised clinical trial. *2023;43(4):277-288.* doi: 10.1007/s40261-023-01252-z. Epub 2023 Apr 1.
8. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;160:2340-2353.

# Limitace účinnosti idarucizumabu při akutním renálním selhání – kazuistika

Jitka Rychlíčková<sup>1,2</sup>, Tomáš Trávníček<sup>3</sup>, Tereza Jelínková<sup>3</sup>, Jan Žák<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>I. chirurgická klinika, Lékařská fakulta Masarykova univerzita a FN u sv. Anny v Brně

Idarucizumab, fragment monoklonální protilátky schopný vázat molekuly dabigatranu v ekvimolárním množství, je specifickým antidotem pro dabigatran. Dávka idarucizumabu byla odhadnuta na základě pozorovaných plazmatických koncentrací dabigatranu tak, aby vedla k okamžitému, úplnému a trvalému zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu. Aktuálně je doporučeno jednorázové podání 5 g intravenózně. Za určitých situací ale může dojít k vyčerpání kapacity idarucizumabu a k opětovnému nárůstu plazmatických koncentrací dabigatranu v řádu několika hodin po iniciálním podání. Jednu z takových situací ilustrujeme případem pacientky s akutním renálním selháním, kdy ani navzdory podání druhé dávky idarucizumabu nedošlo k trvalé reverzi účinku dabigatranu. Dostupnost specifického antidota je nespornou výhodou dabigatranu oproti ostatním přímým antikoagulantům. Jeho použití je s ohledem na limitace jeho účinnosti třeba kriticky zhodnotit. A to především u pacientů s akutním renálním selháním či s velmi vysokými plazmatickými koncentracemi dabigatranu.

**Klíčová slova:** dabigatran, idarucizumab, akutní renální selhání, účinnost, limity.

## Limitations of idarucizumab efficacy in acute renal failure – a case report

Idarucizumab, a monoclonal antibody fragment capable of binding dabigatran molecules in a 1 : 1 stoichiometric relationship, is a specific antidote for dabigatran. The dose of idarucizumab was estimated based on observed plasma concentrations of dabigatran to achieve immediate, complete, and sustained reversal of the anticoagulant effect of dabigatran. Currently, a single dose of 5 g intravenously is recommended. However, in certain situations, the capacity of idarucizumab may be exhausted, and dabigatran plasma concentrations may rise again within hours of initial administration. We illustrate one such situation with a patient with acute renal failure, where despite the administration of the second dose of idarucizumab, there was no sustained reversal of the effect of dabigatran.

The availability of a specific antidote is an indisputable advantage of dabigatran over other direct anticoagulants. Its use needs to be critically evaluated in view of the limitations of its efficacy. This is especially true in patients with acute renal failure or very high plasma concentrations of dabigatran.

**Key words:** dabigatran, idarucizumab, acute renal failure, efficacy, limits.

## Úvod

Dabigatran, přímý inhibitor trombinu a aktuálně jediný perorální zástupce této skupiny, je indikován v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní a v prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie (1).

Ve srovnání s warfarinem se při srovnatelné účinnosti jeví bezpečnější (2–4), nicméně závažná a život ohrožující krvácení zůstávají reálným rizikem. Určitou nevýhodou dabigatranu je jeho farmakokinetika – je vylučován z 85 % v aktivní formě glomerulární filtrací, z čehož

plyne jeho kontraindikace u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a potenciál k úpravě dávky u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30–50 ml/min) (1, 5). Další úpravy dávky dabigatranu jsou podmíněné

věkem, komorbiditami konkomitantní medicací či kombinací těchto faktorů a konkrétní úpravy jsou pro jednotlivé situace podrobně popsány v souhrnu údajů o přípravku (1). Cílem je redukce rizika krvácení, které je dávkově závislým účinkem všech antikoagulancií; redukce dávky dabigatranu není současně spojena s proporcionální ztrátou účinnosti díky relativně konstantnímu riziku ischemických příhod v klinicky relevantních plazmatických koncentracích (6). Narozdíl od ostatních přírodních orálních antikoagulancií má dabigatran běžně na trhu k dispozici specifické antidotum idarucizumab.

Idarucizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky, který s vysokou afinitou a specifitou vyvazuje volný i na trombin vázaný dabigatran (afinita dabigatranu k idarucizumabu je přibližně 300násobně vyšší než k trombinu) (7). Standardně se podává ve dvou po sobě jdoucích 2,5 g dávkách podaných i.v. bolusem či jako 5–10minutová infuze (9). Takto idarucizumab zajistí prakticky okamžité a úplné zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu u většiny pacientů (8, 10), ač některé práce stejně jako níže popsaná kazuistika ukazují, že za určitých okolností může být jedna samostatná dávka nedostatečná (11–16).

### Popis případu

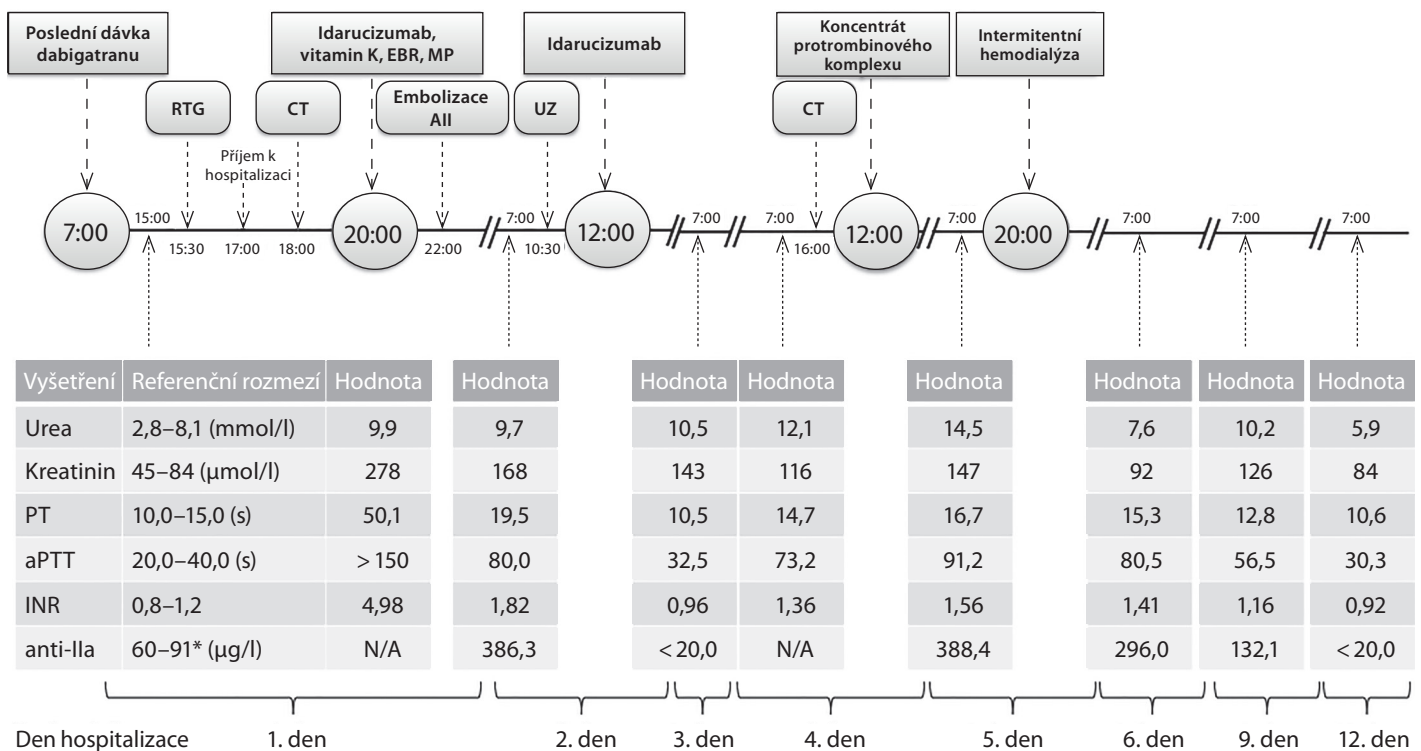
82letá polymorbidní pacientka s fibrilací síní léčená dabigatranem (150 mg 2× denně) a metoprolol sukcinátem (100 mg 1× denně) byla přijata k hospitalizaci po pádu v domácnosti. V rámci RTG vyšetření byla zjištěna fraktura raménka stydké kosti a následné CT vyšetření ukázalo přítomnost objemného hematomu v malé pánvi s akutním leakem v oblasti fraktury, následně částečně ošetřeným neselektivní embolizací *arteria iliaca interna*. V laboratorním nálezu dominovala elevace renálních parametrů a významně prodloužené koagulační časy (Obr. 1). Pro anemizaci byl podán idarucizumab 5 g, vitamin K 10 mg intravenózně, mražená plazma a erytrocytární koncentráty. Kontrolní odběr 11 hodin po podání idarucizumabu potvrdil nedostatečnou účinnost/rebound fenomén dabigatranu (anti-IIa 386,3 µg/l). Současně došlo k progresi hematomu v malé pánvi a další anemizaci. V odstupu 16 hodin od první dávky byl tudíž znovu podán idarucizumab (5 g). Po 19 hodinách od podání druhé dávky idarucizumabu se normalizovaly koagulační časy a poklesla i hodnota anti-IIa (< 20 µg/l). Pro kardiální dekompenzaci při pozitivní bilanci tekutin a oligurii byla indikována in-

termitentní hemodialýza. Kontrolní odběr anti-IIa před intermitentní hemodialýzou potvrdil opětovnou redistribuci dabigatranu a nárůst anti-IIa (388,4 µg/l) navzdory podání druhé dávky idarucizumabu. Intermitentní dialýza přispěla k mírnému snížení koncentrace dabigatranu (anti-IIa 296 µg/l). Díky postupné obnově diurézy nebyly další cykly dialýzy nutné. Postupně docházelo k normalizaci renálních funkcí a poslední kontrola anti-IIa v odstupu 10 dní po podání poslední dávky idarucizumabu potvrdila kompletní eliminaci dabigatranu. Hematom postupně regredoval a nedocházelo již k dalšímu prohloubení anemizace. Konkrétní načasování jednotlivých intervencí a laboratorních vyšetření shrnuje Obr. 1.

### Diskuze

Dostupnost specifického antidota je, navzdory jeho finanční nákladnosti, mnohdy považována za výhodu dabigatranu oproti ostatním přímým orálním antikoagulanciím. Výše uvedená kazuistika nicméně dokládá limitace účinnosti tohoto antidota u specifických skupin pacientů. Je třeba si připomenout rozdíly ve farmakokinetice dabigatranu a idarucizumabu a povahu vlastního farmakody-

Obr. 1. Souhrn intervencí a vývoj laboratorních parametrů v čase



Legenda: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, EBR – erytrocytární koncentrát, MP – mražená plazma, PT – protrombinový test, \*průměrná údolní koncentrace

namického účinku idarucizumabu, které tyto limity podmiňují.

Dabigatran je léčivo s poměrně velkým distribučním objemem (rozmezí 0,7–1,0l/kg) (1, 5), zatímco idarucizumab jako fragment monoklonální protilátky má díky své molekule hmotnosti pouze malou tkáňovou distribuci (5, 9). Idarucizumab váže volné i na trombin vázané molekuly dabigatranu, a to v ekvimolárním poměru 1 : 1, neváže ale dabigatran distribuovaný v tkáních. Z dostupných dat studie REVERSE-AD vyplývá, že při běžné dávce 2×2,5g je idarucizumab schopný plně a trvale antagonizovat dabigatran v plazmatické koncentraci dosahované standardním dávkováním (medián údolní/píkové plazmatické koncentrace v ustáleném stavu při dávce 110 mg 2× denně 65,9/133 ng/ml, při dávce 150 mg 2× denně 93/184 ng/ml) (studie REVERSE-AD, RE-LY) (6, 10, 17). Nicméně vylučovacím kritériem studie RE-LY byla clearance kreatininu < 30 ml/min; ve studii REVERSE-AD bylo pacientů s tímto stupněm renální insuficience zařazeno v jednotlivých větvích pouze 10%, resp. 18% subjektů (10, 17). Právě tato skupina pacientů se jeví jako riziková z hlediska iniciálně vysoké plazmatické koncentrace dabigatranu a/nebo rebound fenoménu podmíněného redistribucí dabigatranu z tkání při současně omezené eliminaci léčiva z organismu. Pochopitelně pak může dojít k překročení vazebné kapacity idarucizumabu v plazmě. Za připomenutí jistě stojí i skutečnost, že díky absolutnímu poklesu plazmatické koncentrace dabigatranu po podání protilátky je redistribuce z tkání po koncentračním gradientu potencována. Druhým faktorem je rozdílnost biologických poločasů dabigatranu a idarucizumabu a jejich změna při renální insuficienci (v případě idarucizumabu pouze změna iniciálního, nikoli terminálního poločasu) (1, 5, 8). Doba redistribuce dabigatranu z tkání tak může překročit dobu přítomnosti protilátky v organismu (18).

Pacienti s akutním renálním selháním se tak jeví jako skupina citlivá k omezenému či pouze přechodnému účinku idarucizumabu, resp. jako populace v riziku vysycení molární kapacity idarucizumabu v horizontu několika hodin po podání dávky. To potvrzují práce, kde byla podána nižší dávka idarucizumabu (8), publikované kazuistiky (11–15) a studie (16),

včetně práce McBride et al., kteří kazuistiku doplňují souhrnem nejdůležitějších poselství pro praxi a právě omezená účinnost idarucizumabu u pacientů s akutním renálním selháním je jedním z nich (18). Nicméně klinické konsekvence opětovné elevace plazmatických koncentrací dabigatranu zůstávají s otázníkem. Minimálně Eikelboom et al., nepozoroval souvislost mezi renální insuficiencí a dobou do zastavení krvácení či dobou do dosažení adekvátní hemostázy (16).

Navzdory opakovaně kontrolované hodnotě anti-IIa ve výše popsaném případě je třeba zdůraznit, že tato hodnota nemá být vodítkem pro terapii idarucizumabem. Jinými slovy, idarucizumab má být indikován na základě zhodnocení celkového stavu pacienta (hemodynamická stabilita pacienta, lokalizace a závažnost krvácení, potřeba chirurgického výkonu či jiné urgentní intervence, apod.), nikoli na základě laboratorních hodnot (19). Hodnota anti-IIa má pomocný charakter a umožňuje lépe odhadovat přítomnost dabigatranu v plazmě a jeho možný podíl na krvácení, případně ilustrovat překročení vazebné kapacity idarucizumabu při omezené renální exkreci dabigatranu. Vrátime-li se k výše popsanému případu, indikací pro druhou dávku idarucizumabu nebyla laboratorní hodnota anti-IIa, nýbrž celkový stav pacientky (progrese hematomu, anemizace).

S ohledem na doporučení bude idarucizumab pravděpodobně postupem volby u pacientů s dabigatranem indukovaným nekontrolovaným či život ohrožujícím krvácením nebo u pacientů léčených dabigatranem, kteří potřebují urgentní operační výkon či jinou invazivní proceduru (9, 19). Důležité je připomenout, že ani pro ně ale idarucizumab nepředstavuje jedinou terapeutickou alternativu (symptomatická terapie, mechanická komprese, náhrada intravazálního objemu, hemodynamická podpora, krevní transfúze, plasma, koncentrát protrombinového komplexu se čtyřmi faktory, tranexamová kyselina, hemodialýza) a v řadě případů může být vhodnější a ekonomičtější idarucizumab nepoužít, či jej využít jako přemostující intervenci k další terapii (19, 20). Příklad rozhodovacího schématu pro různé situace nabízí Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu (19) nebo Gallasi et al., který v managementu zohledňuje

i riziko rebound fenoménu dabigatranu u vybraných skupin pacientů (20).

Při snížené funkci ledvin se logicky nabízí otázka časem podmíněné disociace protilátky a dabigatranu a jeho uvolnění nejen z tkáňového, ale i z plazmatického depa. Nicméně komplex má disociační poločas přibližně 11,5 dne a disociace byla minimální i u pacientů s renální insuficiencí (7, 21). Rebound fenomén je tak pravděpodobně podmíněn pouze redistribucí z periferních tkání při omezené exkreci aktivního léčiva z organismu.

S použitím monoklonálních protilátek se pojí riziko produkce tzv. anti-drug (anti-idarucizumab) antibodies. Jejich nízký titer byl zachycen ve studii REVERSE-AD, ale bez vlivu na farmakokinetiku a farmakodynamiku idarucizumabu (22).

U výše popsané pacientky nebyl po podání idarucizumabu zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Renální funkce se postupně restaurovaly a intermitentní dialýza mohla být ukončena. V kontextu výše uvedeného za zmínku jistě stojí fakt, že chronicky užívaná dávka dabigatranu u této pacientky měla být s ohledem na věk redukována na 110 mg 2× denně.

## Závěr

Idarucizumab podaný ve standardní dávce je účinným antidotem dabigatranu pro většinu pacientů (pochopitelně za předpokladu splnění kritérií pro jeho použití) a může tak být užitečnou terapeutickou alternativou samostatně, či v kombinaci. Limitovanou účinnost idarucizumabu je možné pozorovat u pacientů s kumulací dabigatranu a iniciálně vysokými plazmatickými koncentracemi nebo u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, u nichž může dojít k opětovnému nárůstu plazmatické koncentrace dabigatranu v řádu hodin po podání idarucizumabu. U těchto pacientů je tedy na místě pečlivě zvážit indikaci a benefity (opakovaného) použití idarucizumabu ve srovnání s dalšími terapeutickými alternativami.

*Vytvořeno ve spolupráci s LF MU prostřednictvím projektu CZECRIN (LM2023049), podpořeného ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT. Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN\_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826)*

LITERATURA

1. EMA. Pradaxa [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Jan 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf)
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-1151.
3. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(2):126-134.
4. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-164.
5. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 5th ed. CRC Press; 2019 [cited 2023 Jan 3]. Available from: [https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The\\_Renal\\_Drug\\_Handbook\\_The\\_Ultimate.pdf](https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The_Renal_Drug_Handbook_The_Ultimate.pdf)
6. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):321-328.
7. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-3562.
8. Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(1):41-54.
9. EMA. Praxbind [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Jan 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf)
10. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):511-520.
11. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1317-1321.
12. Rottenstreich A, Jahshan N, Avraham L, Kalish Y. Idarucizumab for dabigatran reversal - Does one dose fit all? *Thromb Res*. 2016;146:103-104.
13. Steele AP, Lee JA, Dager WE. Incomplete dabigatran reversal with idarucizumab. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(3):216-8.
14. Novak JE, Alamiri K, Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient With End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(1):137-141.
15. Thorborg C, Horn EP, Mofid H, Langer F. Reversal by the specific antidote, idarucizumab, of elevated dabigatran exposure in a patient with rectal perforation and paralytic ileus. *Br J Anaesth*. 2016;117(3):407-409.
16. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, Hylek EM, Elsasser A, Glund S, et al. Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients With Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1760-1768.
17. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal*. 2009;157(5):805-810.e2.
18. McBride L, Wang J, Ho P, Langsford D. Dabigatran Toxicity in Acute Kidney Injury: Hemodialysis and Idarucizumab Required. *Kidney Int Rep*. 2018;4(3):500-504.
19. Postup při krvácení a management nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (NOACs): dabigatran-etexilát (PRADAXA®), rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®) a edoxaban (LIXIANA®) [Internet]. Česká společnost pro trombózu a hemostázu. 2018 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/05/Postup-p%C5%99i-krv%C3%A1cen%C3%AD.pdf>
20. Galassi A, Podda G, Monciino P, et al. Dabigatran overload in acute kidney injury: haemodialysis or idarucizumab? A case report and proposal for a decisional algorithm. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14(2):712-714.
21. Pollack CV. Evidence supporting idarucizumab for the reversal of dabigatran. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(11, Supplement):33-38.
22. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441.

» LAUDATIO

PROF. MUDR. JAROSLAV JEZDINSKÝ, CSC.

## Prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc. – 90 let

Prof. Jezdinský oslavil v květnu t. r. devadesáté narozeniny. Ano, věk si bere svoji daň, pan profesor již nenavštěvuje svoje bývalé pracoviště, a ani na venčení věrného čtyřnohého přítele už není sil. Nicméně stále může kolegům poskytovat cenné rady, zvláště pro realizaci práce s experimentálními modely. Rady a konzultace opírá o svoje cenné zkušenosti z praxe lékaře a vysokoškolského učitele a o znalosti současných směrů farmakoterapie a moderní medicíny. Rovněž jako zdroj vědomostí a vzpomínek je pro své přátele a svoji rodinu nenahraditelný.

Prof. Jezdinský je autorem nebo spoluautorem více než sta vědeckých prací a spoluautorem učebnice farmakologie (Lincova D,

Farghali H, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*, Praha: Galen; 2002), patřil k zakladatelům odborného časopisu „Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie“ – v letech 1994–2002 byl jeho odpovědným redaktorem, od r. 2003 je členem redakční rady (časopis má nyní název „Klinická farmakologie a farmacie“ a vydává jej nakladatelství Solen). Je čestným členem České lékařské společnosti (od 2005) a Československé společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii (1994). Je nositelem bronzové (1983) a zlaté (1993) medaile Univerzity Palackého.

*Ad multos annos felices, pane profesore.*

*Pavel Anzenbacher*

*Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc*





# ČASOPISY

SUPPLEMENTA  
REPRINTY

# KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY  
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme  
s lékaři všemi  
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

SEMINÁŘE  
AKCE NA KLÍČ

# KONGRESY

E-SHOP  
ARCHIV ČLÁNKŮ  
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ  
**ON-LINE**



