

Střípky z XXVI. symposia klinické farmacie René Macha

Šárka Bělochová, Gabriela Strnadová, Zuzana Juhásová

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

Ve dnech 22. a 23. listopadu 2024 proběhlo v Mikulově XXVI. sympozium klinické farmacie René Macha. Z jeho programu bylo vybráno několik sdělení a jejich detaily budou přiblíženy čtenářům České a slovenské farmacie.

Lékové informační centrum

Lékové informační centrum (LIC) společného pracoviště Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy (FaF UK) a Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK), které letos oslavilo 30 let od svého založení v roce 1994, je druhým nejstarším a jediným univerzitním lékovým informačním centrem v České republice. Soustředí se na řešení lékových dotazů pokládaných výhradně zdravotnickými pracovníky, čímž cílí na podporu farmaceutické péče a vzdělávání zdravotníků v problematice informací o léčivech. Poskytování služby je bezplatné. Aktivitu LIC účastníkům symposia představila jeho vedoucí PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D., z Katedry sociální a klinické farmacie FaF UK.

Lékové dotazy týkající se farmakoterapie specifických pacientů jsou od tazatelů přijímány přes webový formulář a jejich zpracování probíhá standardizovaným způsobem v souladu s principy medicíny založené na důkazu. Standardizovaná odpověď je vypracována členem LIC, který byl řádně proškolen v práci s informačními zdroji, následně revidována senior členem LIC a atestací a zaslána tazateli prostřednictvím e-mailu. Vše podléhá systematické evidenci. Členy LIC jsou akademičtí pracovníci a studenti doktorského studia Katedry sociální a klinické farmacie, kliničtí farmaceuti a klinický farmakolog FN HK, kteří se v případě potřeby obrazejí na další specialisty napříč celou republikou.

Od založení bylo v rámci LIC řešeno 2 386 dotazů. V posledních letech jejich četnost postupně klesá, avšak čas vynaložený na jejich zpracování roste spolu s jejich náročností a množstvím dostupných informačních zdrojů. Nejčastěji se členové LIC setkávají s lékovými dotazy od farmaceutů, nemocničních lékařů a vědeckých pracovníků. Pokládané lékové dotazy se týkají zejména indikací a kontraindikací léčiv, nežádoucích účinků a v neposlední řadě lékových interakcí. Mezi další témata, která jsou předmětem pokládaných dotazů, patří komplementární a alternativní medicína či těhotenství a kojení, u kterých se nejvíce dotazů zaměřuje na vhodnost podání léčiva a jeho nežádoucí účinky.

Dalšími aktivitami LIC jsou publikační činnost a spolupráce s pregraduálními studenty v rámci jejich kvalifikačních prací. Členové LIC se též věnují přednáškové a osvětové činnosti a účastní se tuzemských (např.

Sympozium klinické farmacie René Macha) i zahraničních konferencí (např. International Society for Pharmacoepidemiology, European Society of Clinical Pharmacy, Nordic Drug Information Meeting).

Během pandemie covidu-19 byla rozvíjena i spolupráce s Českou lékárnickou komorou (ČLnK), kdy LIC zpracovávalo dotazy týkající se prevence a léčby tohoto onemocnění s důrazem na medicínu založenou na důkazech (např. užívání vitamínu C, vitamínu D a omega-3 nenasycených mastných kyselin v prevenci covidu-19). Mimo to se LIC podílelo i na zpracování podkladů v oblasti vyhrazených léčiv pro ČLnK týkajících se zařazení pantoprazolu, ibuprofenu, paracetamolu, cetirizinu, levocetirizinu a topického diklofenaku mezi vyhrazená léčiva.

Je třeba též zmínit, že LIC umožňuje v rámci celoživotního vzdělávání farmaceutů a lékařů absolvovat dvoudenní specializační odbornou stáž. Během stáže se účastník seznámí s činností LIC, způsobem příjmu, zpracováním a interpretací lékových dotazů a zdokonalí se v práci s bibliografickými a faktografickými databázemi a dalšími specificky zaměřenými informačními zdroji. Nedílnou součástí stáže je i vlastní zpracování lékového dotazu. Další detaily naleznete na <https://www.faf.cuni.cz/LIC/>.

Psoriáza a psoriatická artritida

Páteční program vyvrcholil sděleními o terapii psoriázy a psoriatické artritidy pohledem dermatoložky MUDr. Marie Jandové, Ph.D., a revmatologa doc. MUDr. Tomáše Soukupa, Ph.D., kteří oba působí ve FN HK

Psoriáza

Při psoriáze neboli lupénce dochází k hyperproliferaci epidermis s poruchou diferenciací keratinocytů, je přítomna zvýšená angiogeneze a imunopatologický zánět. Lokalizace onemocnění je variabilní

(např. na kolenech a loktech, pokožce hlavy a ve vlasech, nehtech, na ploskách nohou nebo rukou).

Cílem terapie je především dostat chorobu pod kontrolu, zlepšit kvalitu života pacienta a zamezit vzniku komorbidit. Důležité je zajistit účinnost a dlouhodobou bezpečnost léčby s minimálními nežádoucími účinky přijatelnými pro pacienta. Terapie zahrnuje celou škálu léčiv, u nichž však s rostoucí účinností roste i toxicita. Topicky podávaná léčiva (kortikosteroidy, kalcipotriol, antralin) jsou méně toxická, ale i méně účinná. Systematicky podávaná léčiva zahrnující biologika, cyklosporin, methotrexát a retinoidy jsou vysoce účinná, ale mohou mít řadu závažných nežádoucích účinků. Systémovou terapii lze doplnit fototerapií.

Systémová léčba je indikována v léčbě středně těžké a těžké ložiskové psoriázy, u psoriázy refrakterní na fototerapii nebo pokud fototerapii nelze provést, při výrazném zhoršení kvality života nebo omezení pracovní schopnosti či soběstačnosti, event. při obtížně léčitelné lokalizaci psoriázy (kštice, nehty, genitál). Výhodou tradiční/syntetické systémové léčby je vysoká účinnost, nízká cena, efekt i na psoriázu nehtů, dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti v populaci a možnost kombinace s lokální léčbou. Mezi možné nevýhody naopak patří nižší účinnost a pomalejší nástup účinku v porovnání s biologickou léčbou, necílený účinek, a tedy i vyšší riziko toxicity, nežádoucích účinků a lékových interakcí, dále častá intolerance pacienty a nutnost denního/týdenního užívání a pravidelných laboratorních kontrol. V České republice jsou dostupné tři účinné látky: methotrexát, cyklosporin a acitretin.

Před nasazením systémové terapie je doporučeno zhodnotit závažnost psoriázy a stanovit terapeutické cíle s pacientem. Účinnost léčby by měla být zhodnocena po 12 týdnech a poté i při každé další návštěvě lékaře. Při dosažení stanovených cílů je vhodné v léčbě pokračovat, v opačném případě by měla být dávka eskalována na maximální možnou a s odstupem opět zhodnocena účinnost. Pokud by byla účinnost terapie stále nedostatečná, měla by být terapie změněna.

Retinoidy jsou deriváty vitamínu A se širokým spektrem účinku (akutní generalizovaná pustulóza, erytrodermie, palmoplantární pustulóza). Denní dávka se pohybuje mezi 0,3 a 0,8 mg/kg a jejich efekt nastupuje za 4–12 týdnů. Mezi časté nežádoucí účinky patří suchost rtů a sliznic, vypadávání vlasů, poškození jater a růstová retardace. Léčba retinoidy je kontraindikována u pacientů s ledvinnou nebo jaterní nedostatečností, s hyperlipidemií nebo při abúzu alkoholu. Jsou známými teratogeny, a tedy může dojít k vážnému poškození plodu a k početí by nemělo dojít 2 roky po ukončení léčby.

Methotrexát je léčivo používané v řadě indikací. Od 80. let 20. století se používá i v terapii psoriázy, a to především u těžké psoriázy, pustulozní psoriázy, erytrodermie, artritidy nebo nehtového postižení. Methotrexát omezuje tvorbu keratinocytů, redukuje zánět a zpomaluje postup kloubního postižení. Podává-li se v malých dávkách 7,5–15 mg týdně, je obvykle dobře tolerován, i když mohou pacienti často pociťovat nevolnost, únavu nebo ztrátu chuti k jídlu. Ke zlepšení tolerance má být dávka 15 mg methotrexátu rozdělena na tři dílčí dávky (ráno, večer, ráno). Jeho efekt nastupuje za přibližně 2 měsíce. Při dlouhodobé léčbě může dojít k poškození jater, útlumu kostní dřeně, a to jak v červené i bílé krevní řadě, tak u trombocytů. Terapie methotrexátem je kontraindikována u imunodeficitních pacientů, při abúzu alkoholu

a v těhotenství, jelikož se jedná o teratogenní látku. Těhotenství je nutno plánovat nejdříve 3 měsíce po ukončení léčby nejen u žen, ale i u mužů kvůli ovlivnění spermatogeneze.

Cyklosporin je imunosupresivum s nástupem účinků do 4 týdnů. Doporučená denní dávka je 2,3–3 mg/kg s postupným snižováním dávky. Doporučuje se pouze ke krátkodobému použití, a to maximálně 1–2 roky z důvodu vyššího rizika infekcí, malignit, poškození ledvin, zvýšení arteriálního krevního tlaku a častých interakcí s dalšími léčivy.

Biotechnologicky připravená léčiva (biologika) obsahují produkty či komponenty živého organismu a jedná se o velké molekuly až makromolekuly (proteiny, glykoproteiny). Biologická léčba přináší řadu výhod oproti konzervativní léčbě malými molekulami. Biologika vykazují vysokou selektivitu a efektivitu a zároveň méně nežádoucích účinků. Jsou indikována po selhání předchozí fototerapie, systémové nebo topické léčby z důvodu neúčinnosti, intolerance nebo kontraindikace. Biologika je též možné kombinovat s dalšími léčebnými modalitami. Před nasazením terapie je nutno pacienta komplexně vyšetřit (krevní obraz, vyloučení hepatitid, onemocnění virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV, z ang. *Human Immunodeficiency Virus*), latentní tuberkulózy (TBC), vyšetření biochemických parametrů aj.) a během terapie je nutno pravidelně monitorovat bezpečnost terapie. Interval aplikací bývají různé (denní, týdenní, měsíční) a podávají se buď subkutánně, nebo intravenózně (ve formě injekcí, infuzí či per). Účinnost léčby se zhodnocuje většinou po 16 týdnech léčby a jako úspěšné se považuje zlepšení o 75 %. Mezi rizika léčby patří ovlivnění imunitního systému, vyšší náchylnost k infekcím (TBC), u některých léčiv také vyšší náchylnost k nádorům nebo riziko tvorby protilátek. Těhotenství je u žen na této terapii nutno plánovat, protože některá z těchto léčiv (např. inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) alfa) jsou s určitými stadii těhotenství kompatibilní.

Biologika používaná v terapii psoriázy zahrnují inhibitory TNF-alfa a inhibitory interleukinů (IL) – IL12/23p40 (ustekinumab), inhibitory IL-17A/RA (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) a inhibitory IL-23p19 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab).

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé muskuloskeletální onemocnění, které postihuje především klouby, páteř nebo entezy a způsobuje vážnou invaliditu. Je spojeno s vyšším rizikem rozvoje komorbidit a předčasného úmrtí. Prvním projevem je nejčastěji mono- či oligoartritida zejména distálních kloubů společně s ranní ztuhlostí trvající nad 30 minut. V 25 % případů se onemocnění prvně projeví polyartritidou podobnou revmatoidní artritidě. Typickým znakem je entezitida zejména v oblasti kolen, dlaní a chodidel. Psoriatická artritida se diagnostikuje pomocí kritérií CASPAR (*Criteria for Psoriatic Arthritis*), kdy pro pozitivní diagnózu je nutný výskyt 3 a více kritérií. Ty zahrnují prokázanou psoriázu, postižení nehtů psoriázou, nepřítomnost revmatoidních faktorů, daktylitida a rentgenový průkaz juxtaartikulární kostní novotvorby.

Úskalím terapie je především fakt, že aktuální formy léčby nenaplní všechny medicínské potřeby a mnoho pacientů nedosahuje adekvátní terapeutické odpovědi při léčbě syntetickými DMARDs (chorobu modifikující léčiva, z ang. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) a NSAIDs

(nesteroidní antiflogistika, z ang. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*). Navíc až 40 % pacientů dostatečně nereaguje nebo netoleruje inhibitory TNF alfa, které jsou nyní standardní léčbou.

Pro management terapie psoriatické artritidy bylo vydáno v roce 2023 doporučení EULAR (*The European Alliance of Associations for Rheumatology*), které uvádí 7 hlavních zásad terapie. Léčba by měla být nasazena s konkrétním cílem, kterým by mělo být dosažení remise (nebo alespoň nízké aktivity onemocnění) za pravidelného hodnocení aktivity onemocnění a vhodné úpravy léčby. NSAIDs v monoterapii mají pouze omezenou účinnost. Monoterapie NSAIDs event. s lokálními injekcemi glukokortikoidů, by měla být lokálními injekcemi glukokortikoidů by měla být pouze krátkodobým řešením trvajícím maximálně 4 týdny a pouze v případě entezytity, predominantního axiálního onemocnění nebo oligoartritidy bez nepříznivých prognostických faktorů, mezi které patří polyartritida, strukturální poškození, zvýšené reaktanty akutní fáze, daktylitida a postižení nehtů.

Základem terapie je léčba DMARDs. V první linii u oligoartritidy s/bez nepříznivých prognostických faktorů a u polyartritidy je upřednostňován methotrexát, zvláště u pacientů s klinicky významným postižením kůže. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na syntetická DMARDs, měla by být zahájena léčba biologiky. Mezi používaná biologika řadíme inhibitory TNF-alfa nebo interleukinů zmiňované výše. V doporučení EULAR 2023 byl navíc přidán i inhibitor IL-17 A&F bimekizumab. Při nedostatečné účinnosti biologik nebo pokud léčba jimi není pro pacienta vhodná (kontraindikace, nonadherence aj.), jsou pro terapii schválené i inhibitory Janusových kináz (JAK inhibitory) tofacitinib a upadacitinib. U nich je nutno zvážit vhodnost podávání především u starších pacientů, kuřáků, pacientů s komorbiditami nebo ve vyšším riziku vzniku malignit.

U pacientů s klinicky významným axiálním postižením a nedostatečnou odpovědí na NSAIDs by měla být zvážena léčba inhibitory TNF-alfa, IL-17A, IL-17 A/F nebo JAK inhibitory.

Při výběru terapie je vhodné řídit se dominantním projevem onemocnění. Je-li přítomno významné postižení kůže, je vhodné zavést inhibitory interleukinů. Při přítomné uveitidě se preferují inhibitory TNF-alfa a při zánětlivém střevním onemocnění jsou upřednostňovány inhibitory TNF-alfa nebo inhibitory IL-12/23 nebo IL-23 či JAK inhibitory.

Parkinsonova choroba

V sobotním dopoledním přednáškovém bloku se diskutovalo o terapii Parkinsonovy nemoci (PN) a lékových problémech antiparkinsonik. Přednášky zazněly z pohledu neurologa doc. MUDr. Marka Baláže, Ph.D., z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a klinické farmaceutky působící na této klinice, PharmDr. Veroniky Svobodové.

PN je onemocnění charakteristické nedostatkem dopaminu především v nigrostriálním systému, postiženy jsou však i dopaminergní neurony v jiných částech mozku a také v periferním a enterálním nervovém systému. Nemoc postupně progreduje v celém nervovém systému a zasahuje i dráhy glutamatergní, noradrenergí, serotonergní a jiné. PN se typicky projeví mezi 60.–70. rokem života a je klinicky velmi heterogenní. V premotorické fázi se PN může projevit nespecifickými příznaky (anosmie, porucha spánku v REM fázi, úzkost či deprese),

obvykle je však diagnostikována díky motorickým příznakům (asymetrická bradykinéza a rigidita, u 80 % pacientů se vyskytuje tremor) a po vyloučení jiných příčin parkinsonismu. Jednoznačným ukazatelem je však pozorovatelné klinické zlepšení u pacientů po nasazení dopaminergní medikace. K potvrzení diagnózy je využíváno zobrazovacích technik, především magnetická rezonance (MR) mozku a dále DaT scan (*Dopamine Transporter Scan*) nebo IBZM SPECT (*Single-Photon-Emissions-Computed Tomography*). Při vyšetření DaT scan je pacientovi injekčně podán joflupan (¹²³I), který se váže na dopamin, a při zobrazení je tedy viditelné množství přítomného dopaminu. IBZM SPECT je metoda pro zobrazení striálních D₂-receptorů prostřednictvím jodobenzamidu (¹²³I), který je ligandem na tento receptor.

Farmakoterapie PN se zahajuje co nejdříve po zjištění diagnózy. Důležité je neodkládat symptomatickou terapii do doby, než bude pacient významně postižen motorickými i nemotorickými příznaky. Léčba se většinou zahajuje D₂-agonisty, především u mladších pacientů do 70 let bez mnoha komorbidit. Díky nim dochází ke snížení a oddálení rizika rozvoje pozdních hybných komplikací. Jejich výhodou je podávání 1x denně, nevýhodou je vyšší riziko nežádoucích účinků. U zástupců D₂-agonistů nejsou provedeny srovnávací studie stran účinku a míra jejich tolerance je individuální. Lékové problémy D₂-agonistů souvisejí s jejich lékovou formou, náhlým vysazením nebo manifestací nežádoucích účinků. Léková forma se stává problémem u pramipexolu a ropinirolu při restrikci per os příjmu. Převod pramipexolu z prodloužené formy na formu s okamžitým uvolňováním se provádí v poměru 1 : 1 a celková denní dávka se rozděluje na 3 dílčí, u ropinirolu je převod analogický, avšak léková forma s okamžitým uvolňováním není dostupná. Při převodu obou zmíněných látek buď na levodopu (L-DOPA) nebo rotigotin je nutné zachovat ekvivalenci dávky. Příhodným nástrojem k výpočtu ekvivalentní dávky může být nástroj „Dose Calculator“ poskytovaný Národní zdravotní službou (NHS, z ang. *National Health Service*). Redukce dávek k prevenci syndromu náhlého vysazení by měla probíhat u pramipexolu o 0,52 mg/den až do dávky 0,52 mg a poté by dávka měla být redukována na 0,26 mg, u ropinirolu o 4 mg/den během 7 dní a po dosažení dávky 8 mg redukce o 2 mg/den do úplného vysazení. Dávka rotigotinu by měla být snižována o 2 mg/den či ob den do úplného vysazení.

L-DOPA je u pacientů nasazena ihned nebo až později podle stavu pacienta. Oproti D₂-agonistům má výraznější symptomatický efekt a méně nežádoucích účinků, ale nižší vliv na oddálení pozdních hybných komplikací. Typický wearing off L-DOPA, tj. vyprchání účinnosti, se objevuje u 38–50 % pacientů do 1–2 let od zahájení léčby L-DOPA, až u 100 % pacientů po 10 letech léčby. U více než poloviny pacientů se do 5 let léčby L-DOPA rozvíjí motorické výkyvy, tzv. on/off fenomén, do 15 let léčby L-DOPA je to až 90 % pacientů s PN. S progresí onemocnění se zkracuje i její dávkovací interval. Lékové problémy L-DOPA se týkají například jejích interakcí, díky nimž dochází k manifestaci nežádoucích účinků. Kombinace L-DOPA s linezolidem je dle dostupných informací zdrojů kontraindikována. Při pohledu na aktuálnost zdrojů, ze kterých dané dokumenty ale vycházejí, je patrné, že se jedná o zdroje publikované před 30 a více lety. Rizikovost kombinace L-DOPA s linezolidem je proto nutno hodnotit individuálně u každého pacienta nebo

popřípadě zvolit jiné antibiotikum. V případě použití této kombinace je nutno důsledně monitorovat krevní tlak. Dalším příkladem interakcí je podávání enterální výživy v kombinaci s L-DOPA. Při zavedení kontinuální výživy je nutno zastavit výživu 90 minut před podáním L-DOPA a obnovit ji až 30 minut po podání.

Léčivem relativně novým u pacientů s PN je opikapon, inhibitor katechol-O-methyltransferázy (COMT). Podává se 1x denně před spaním alespoň 1 hodinu před L-DOPA nebo po ní, doporučená dávka je 50 mg, tedy 1 tobolka.

Perorální léčba nemusí být vždy u pacientů s PN vhodnou volbou. Úskalím je především fluktuace hladin L-DOPA, neboť pacientův momentální stav je výrazně závislý na jejich plazmatických hladinách. Rozdíly v plazmatických hladinách L-DOPA na vrcholu dávky a na konci dávkovacího intervalu mohou být příčinou výskytu dyskineze. Problematická je i progredující akcentace off-stavů, a tedy nutnost navyšování dávky L-DOPA. Řešením může být nasazení inhibitorů COMT, zvýšení počtu dávek L-DOPA, event. podání amantadinu při dyskinezi.

Další překážkou optimální terapie mohou být potíže s motilitou gastrointestinálního traktu. Jak je zmíněno výše, PN zasahuje i enterální nervový systém, což může negativně ovlivnit vstřebávání nejen L-DOPA (v duodenu), ale i perorálních D₂-agonistů.

Kromě perorální léčby lze farmakoterapii PN aplikovat pomocí pumpových systémů, díky nimž lze léčivo podat subkutánně (systémy DUODOPA S.C., DACEPTON/D-MINE) nebo intrajejunálně (systémy DUODOPA, LECIGIMON). Výhoda subkutánních pump je možnost podání ihned přímo na neurologickém oddělení. V případě intrajejunální aplikace je nutnost vstupu až do jejuny pomocí permanentní sondy zavedené perkutánní endoskopickou gastrostomií nebo jejunostomií, výhodou této aplikace je však velmi snadné ovládání pro pacienty i jejich rodiny. Indikace pumpových systémů je především u pacientů s pokročilými formami PN s pozdními hybnými komplikacemi (wearing off, akcentace off stavu, fluktuace hybného stavu, dyskineze) a při nedostatečném efektu perorální antiparkinsonské terapie na fluktuace hybného stavu. Překážkou podávání antiparkinsonik touto formou je často strach pacienta ze zavedení sondy. Pozitivní postoj pacienta je nutný i pro adekvátní adherenci k léčbě.

Dalším terapeutickým postupem je hluboká mozková stimulace (DBS, z ang. *Deep Brain Stimulation*), která spočívá v zavedení tenkých elektrod do hlubokých oblastí mozku, kde poté trvale stimulují pacientův mozek. Hlavními indikacemi pro zavedení DBS u PN jsou především pokročilé motorické komplikace, event. intolerance dopaminergní medikace (např. v případě přidruženého glaukomu) nebo tremor-dominantní PN. Mimo PN se DBS uplatňuje i v terapii dystonických syndromů různé etiologie, tremoru jiné etiologie než PN nebo tiků. Zajímavostí je, že tento postup je méně preferován ženami. Ze zkušeností docenta Baláže je to nejspíš z důvodu, že ženy proti mužům cítí větší pud sebezáchovy a zavedení elektrod do mozku se spíše vyhýbají.

U antiparkinsonik je vhodný management psychiatrických komplikací. Řešení těchto komplikací by mělo předcházet zjištění příčiny, již mohou být infekce, delirium, demence či interakce léčiv. Při redukci medikace je přihlíženo na poměr benefit vs. riziko konkrétního pacienta a v případě nutnosti jsou zavedena antipsychotika, nejčastěji kvetia-

pin, klozapin, event. pimavanserin. Naopak nevhodná jsou klasická antipsychotika, např. haloperidol a levomepromazin, která mohou symptomy parkinsonismu ještě prohloubit. Často jsou předepisována v léčebnách dlouhodobě nemocných a domovech pro seniory, avšak k těmto léčivům by se mělo přistoupit jedině v situaci, že pacient trpí těžkou poruchou chování.

Předepisování antiparkinsonik do kombinací s nevhodnými léčivy nebo léčivy kontraindikovanými je významným lékovým problémem. Výčet těchto léčiv je v Tab. 1 níže.

Závěrem je nutno vyzdvihnout významný benefit fyzické aktivity **Tab. 1.** *Léčiva kontraindikovaná či nevhodná při předepisování antiparkinsonik*

Léková skupina	Léčivá látka
antipsychotika	haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin, risperidon, olanzapin
prokinetika, antiemetika	metoklopramid, thiethylperazin
antiverginóza	cinarizin
antihistaminika	promethazin
antihypertenziva	alfa-methylidopa
léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém	trimetazidin

u pacientů s PN. Redukovaná svalová síla v oblasti paraspinálních svalů, kyčlí a kotníků přispívá k nestabilitě. Porucha chůze způsobená ztrátou automaticity chůze v senzomotorické oblasti bazálních ganglií je ještě akcelerována svalovým oslabením. Spojitost mezi fyzickou aktivitou a zlepšením motorické konektivity je dokázána v řadě studií (Shah et al., 2016; De Laat et al., 2024).

Diagnostika a léčba bolestí hlavy

Většinu posledního přednáškového bloku sobotního programu symposia vyplnily MUDr. Tereza Svrčinová, Ph.D., a MUDr. Andrea Bártková, Ph.D., z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, které přinesly recentní a velmi erudovaný přehled diagnostiky a léčby bolestí hlavy.

Primární bolesti hlavy je třeba chápat jako samostatné onemocnění, u kterých není zjištělná jasná organická příčina ani strukturální léze, na rozdíl od sekundárních bolestí hlavy, které mohou být symptomem jiného onemocnění (např. trauma hlavy, záněty a nádory centrálního nervového systému) nebo iatrogeně navozené.

V rámci diferenciální diagnostiky je pečlivě odebrána anamnéza (např. lokalizace, frekvence, trvání a charakter bolestí, za jakých okolností vzniká či dochází k úlevě a jaká medikace je používána). Využívány jsou také další vyšetření (např. oční, neurologické či vyšetření mozkomíšního moku včetně manometrie) a zobrazovací metody (např. výpočetní tomografie (CT), MR, elektroencefalografie (EEG)).

Mezi primární bolesti hlavy se řadí migréna, tenzní typ bolesti hlavy, trigeminové autonomní bolesti hlavy a další primární bolesti hlavy. Přehled primárních bolestí hlavy vychází z oficiálního českého překladu Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) a je uveden v tabulce 2.

Migréna

Migréna je jedním z nejčastějších a nejvíce omezujících neurologických onemocnění s prevalencí 17,1 % u žen a 5,6 % u mužů. Onemocnění probíhá ve 4 fázích – prodroma, aura, bolest hlavy

Tab. 2. Primární bolesti hlavy

Migréna	Migréna bez aury
	Migréna s aurou
	Chronická migréna
	Komplikace migrény
	Pravděpodobná migréna
Tenzní typ bolesti hlavy	Epizodické syndromy, které mohou být asociovány s migrénou
	Málo frekventní epizodická forma tenzního typu bolesti hlavy
	Frekventní epizodická forma tenzního typu bolesti hlavy
	Chronická forma tenzního typu bolesti hlavy
	Pravděpodobný tenzní typ bolesti hlavy
Trigeminové autonomní bolesti hlavy	Cluster headache
	Paroxysmální hemikranie
	Krátce trvající jednostranná neuralgiformní bolest hlavy
	Hemicrania continua
	Pravděpodobný trigeminální autonomní bolest hlavy
Další primární bolesti hlavy	Primární bolest hlavy při kašli
	Primární bolest hlavy při fyzické zátěži
	Primární bolest hlavy spojená se sexuální aktivitou
	Primární prudce nastupující bolest hlavy (thunderclap headache)
	Primární bolest hlavy po chladovém podnětu
	Bolest hlavy ze zevní komprese
	Primární bodavá bolest hlavy
	Lokální okrková bolest hlavy (nummular headache)
	Hypnická bolest hlavy
	Nové denní trvalé bolesti hlavy

a postdroma, přičemž ne u každého dojde k manifestaci všech fází. Prodromální fáze (několik hodin před záchvatem) se může projevit např. jako deprese, podrážděnost, euforie, vlčí hlad, zácpa či průjem. Fáze aury (maximálně 60 minut před bolestí hlavy, na jejímž konci propukne), která je charakteristická výskytem reverzibilních neurologických příznaků (např. zrakové, senzitivní, motorické, kmenové či řečové poruchy), pociťuje přibližně 20 % migreniků. Během fáze bolesti hlavy (obvykle trvající 4–72 hodin) dochází k záchvatu pulzující a převážně jednostranné bolesti hlavy dosahující střední až těžké intenzity. Doprovázena může být nevolností, zvracením, fotofobií, fonofobií či intolerancí hluku, které se zhoršují s fyzickou námahou. Pro postdromální fázi je typická únava, bolest svalů, snížená koncentrace nebo v některých případech euforie.

Léčba migrény je zaměřená na snížení intenzity a délky trvání samotného záchvatu bolesti, eliminaci obtěžujících příznaků (např. nauzea, fotofobie, fonofobie, osmofobie) a redukci počtu dní s migrénou. Zahrnuje nefarmakologická opatření, jejichž součástí je eliminace spouštěčů, úprava životosprávy, spánkového režimu, dietní opatření a redukce hmotnosti. Farmakologická terapie, u níž je v současné době zaznamenán významný posun, je dále dělena na akutní (abortivní) a profylaktickou.

Cílem profylaktické terapie je redukce frekvence migrenózních záchvatů ≤ 50 %, délky trvání a tíže, zlepšení efektu a snížení spotřeby akutní medikace, omezení rizika nadužívání léčiv, snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života. U disponovaných pacientů je snaha též zabránit transformaci migrény epizodické v migrénu chronickou. Vhodnými kandidáty pro podávání profylaktické terapie jsou pacienti, kteří splňují jedno z následujících kritérií:

- četnost migrenózních záchvatů je > 4 za měsíc, nebo 2 dny měsíčně spojené s pracovní neschopností navzdory léčbě,
- nadužívání akutní léčby ($> 2\times$ za týden),
- léčiva pro akutní terapii jsou kontraindikována, nejsou účinná nebo nejsou tolerována,
- menstruační migréna, miniprofylaxe a další.

Výběr profylaktického léčiva závisí na jeho účinnosti, profilu nežádoucích účinků a případných komorbidit pacienta. Preferována je monoterapie léčivy 1. volby, která jsou při neúčinnosti nahrazena léčivy z dalších skupin, případně je využita kombinovaná terapie. Počáteční dávka je vždy nízká a postupně se navyšuje do dosažení účinnosti, resp. do stropové dávky nebo do výskytu nežádoucích účinků. Účinek profylaktické léčby se dostavuje pomalu (nejdříve za 3–6 týdnů). Nedostatečná účinnost nebo nežádoucí účinky léčiv představují největší úskalí profylaktické terapie a zároveň jsou nejčastějším důvodem pro ukončení terapie.

První volbou jsou léčiva ze skupiny antiepileptik a betablokátorů. Konkrétně se jedná o topiramát, který byl testován u epizodické i chronické migrény v dávce 75 mg podávané 1 $\times$ denně. Pro teratogenní riziko je kontraindikován v graviditě a laktaci a opatrnosti je třeba dbát i u mladých žen ve fertilním věku, u kterých je současně vyžadováno užívání spolehlivé antikoncepce. Dále je využíván valproát v dávce 300–1 000 mg, který je pro teratogenní riziko kontraindikován u fertilních žen i mužů. Ze skupiny betablokátorů jsou využívány metoprolol v dávce 25–100 mg a propranolol v dávce 100–200 mg.

Mezi léčiva 2. volby jsou řazeny blokátory kalciových kanálů, které jsou vhodné zejména u migrén se závažnou aurou, a to cinarizin v dávce 50–140 mg, flunarizin v dávce 5–10 mg a verapamil v dávce 120–240 mg. Využívána jsou i léčiva ze skupiny antidepresiv – tricyklická antidepresiva (amitriptylin v dávce 25–50 mg), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin v dávce 75–150 mg) nebo v případě psychiatrických komorbidit kombinační terapie se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Dalším profylaktickým léčivem s evidencí je onabotulinumtoxin, v České republice však není hrazen ze zdravotního pojištění. Evropská neurologická akademie také umožňuje podání kardesartanu v denní dávce 8–16 mg s výhodou zejména u pacientů s hypertenzí, ale v České republice není tato indikace schválena.

Novou léčebnou profylaktickou strategii představuje ovlivnění calcitonine gene-related peptidu (CGRP) či jeho receptoru monoklonálními protilátkami nebo malými molekulami tzv. gepanty, které jsou využívány u pacientů trpících migrénou minimálně 4 dny v měsíci nebo při selhání či intoleranci minimálně 2 konvenčních profylakticky podávaných léčiv per os. CGRP je tvořen 37 aminokyselinami, vyskytuje se v periferním i centrálním nervovém systému a je uvolňován z nociceptivních trigeminálních vláken. Působí jako potentní vazodilatátor cerebrálních tepen, vede k degranulaci mastocytů a přispívá ke vzniku neurogenního zánětu. Monoklonální protilátky, které byly vyvinuty pro cílenou profylaxi migrény, mají dlouhý poločas cirkulace v plazmě (20–45 dní), což umožňuje převážně podávání 1 $\times$ měsíčně, a tedy i lepší adheenci k léčbě. Vyznačují se relativně brzkým nástupem účinku,

Tab. 3. Srovnání struktury jednotlivých molekul monoklonálních protilátek ovlivňujících calcitonine gene-related peptid či jeho receptor

	Fremanezumab (AJOVY®)	Erenumab (AIMOVIG®)	Galkanezumab (EMGALITY®)	Eptinezumab (VYEPTI®)
Podávání	s. c. injekce	s. c. injekce	s. c. injekce	i. v. infuze
Dávkování	Měsíčně, čtvrtletně	Měsíčně	Měsíčně	Čtvrtletně
Dávka	225 mg/675 mg	140 mg	Iniciálně 240 mg, následně 120 mg	100 mg
Cíl	CGRP ligand	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand
Biologický poločas	32 dní	21 dní	25–30 dní	32 dní

CGRP – calcitonine gene-related peptid; i. v. – intravenózní; s. c. – subkutánní

nepřestupují přes hematoencefalickou bariéru, nejsou metabolizovány v játrech ani v ledvinách a na rozdíl od gepantů nemají aktivní a potenciálně toxické metabolity. Výrazná cílová selektivita zlepšuje tolerabilitu a zároveň neinteragují s jinými léčivými. V Tab. 3 je uvedeno srovnání jednotlivých molekul monoklonálních protilátek ovlivňujících CGRP či jeho receptor.

Mezi malé molekuly tzv. gepanty ovlivňující CGRP či jeho receptor se řadí atogepant (Aquipta®) podávaný perorálně 1x denně v dávce 60 mg, který je registrovaný pro profylaxi migrény. Studie pro akutní léčbu probíhají. Účinek nastupuje za 1–2 hodiny a eliminuje se 24 hodin. Dalším gepantem je rimegepant (Vydura®), který je registrován pro akutní i profylaktickou léčbu. Jako akutní léčba je perorálně podávána dávka 75 mg, v případě profylaktické léčby je indikováno 75 mg obden. Nástup účinku je 1,5 hodiny a je eliminován za 24–48 hodin. U mnoha molekul musíme počítat s lékovými interakcemi na úrovni cytochromu P450 izoformy 3A4 (pozor na silné inhibitory) a také s tím, že vylučovány játry a ledvinami, proto by neměly být používány u pacientů s těžkým poškozením jater či ledvin v terminální fázi. Obě uvedená léčiva jsou v České republice hrazená ze zdravotního pojištění – atogepant od září 2024 jako centrová léčba a rimegepant od října 2024 pro pacienty s intolerancí triptanů.

V rámci akutní terapie jsou podávána nespecifická léčiva zahrnující analgetika a NSAIDs. Mezi specifická léčiva lze zařadit triptany, gepanty či eptinezumab.

Tenzní typ bolesti hlavy

Tenzní typ bolestí hlavy je celosvětově nejrozšířenějším neurologickým onemocněním a do budoucna představuje riziko pro vznik demence. Celoživotní prevalence je 30–78 % a vrcholí ve věku 30–39 let s následným mírným poklesem. Častěji jsou postiženy ženy, a to v poměru 5 : 4. Mezi rizikové faktory patří např. stres, deprese, spánek v nepřírozené poloze v chladu, zrakové přetížení, alkohol, zatínání zubů či medikace včetně léčiv na bolest hlavy. Bolesti hlavy jsou tlakové nepulzující a oboustranné a dosahují lehké až střední intenzity. Dle frekvence výskytu jsou děleny na epizodické (méně než 15 epizod měsíčně nebo 180 ročně) a chronické (více než 15 epizod měsíčně nebo 180 ročně).

Nefarmakologická terapie tenzních bolestí hlavy zahrnuje maximální možnou eliminaci stresových faktorů, dostatečný spánek, stabilní hydrataci a dostatek pohybu. Oproti migrenózním bolestem hlavy se mohou významně uplatnit relaxační metody (např. masáže), akupunktura, přírodní léčba a psychoterapie.

Profylaktická terapie je indikována pouze u frekventní nebo chronické tenzní bolesti hlavy. Jako léčivo 1. volby je uplatňováno tricyklické antidepresivum amitriptylin v dávce 25 mg s typickými nežádoucími

účinky jako je např. ospalost, sucho v ústech či obtíže. Léčivý 2. volby jsou antidepresiva z jiných skupin – mirtazapin v dávce 15–30 mg, který je doporučován v seniorské populaci či venlafaxin v dávce 75–150 mg. Jako další v pořadí lze využít klomipramin v dávce 75–150 mg, mianserin v dávce 30–60 mg či topiramát v dávce 100 mg s výhodou u pacientů, kteří zároveň trpí migrenózními bolestmi hlavy.

V rámci akutní terapie tenzních bolestí hlavy jsou jako 1. volba využívána analgetika (1 g paracetamolu či 0,5–1 g kyseliny acetylsalicylové) nebo NSAIDs (200–800 mg ibuprofenu, 25 mg ketoprofenu, 375–550 mg naproxenu či 25–100 mg diklofenaku). Druhou volbu představují kombinovaná analgetika s kofeinem (50–200 mg). Nedoporučuje se kombinovat analgetika s kodeinem či barbituráty pro riziko rozvoje bolesti hlavy z nadužívání a také podávat opioidní analgetika nebo myorelaxancia.

Trigeminální autonomní bolesti hlavy

Nejběžnějším typem trigeminálních autonomních bolestí hlavy je cluster headache, kdy bolest probíhá v clustrech trvajících týdny až měsíce. Bolesti jsou extrémně nesnesitelné a doprovází je vegetativní příznaky (např. překrvení spojivky, slzení, smrkání, otok víčka, pocení na čele). Častěji jsou postiženy muži a u 10–15 % pacientů se rozvine do chronické formy, kterou ataky provázejí po celý rok s minimální remisí.

V rámci profylaktické léčby je možné podávat verapamil v dávce 240–480 mg, topiramát v dávce 25–100 mg, valproát v dávce 500–800 mg, lithium v dávce 600–900 mg nebo případně galkanezumab. K tzv. překlenovací profylaxi je též možné využít kortikosteroidy. Využívanými neurochirurgickými přístupy dále jsou radiofrekvenční termokoagulace Gasserského ganglia, ozáření gama-nožem ganglia Sphenopalatina, stimulace okcipitálního nervu či DBS.

Při atace bolesti se podává akutně 10 litrů 100% kyslíku maskou na 15–20 minut (úhrada ze zdravotního pojištění pouze v indikaci plicních onemocnění) a triptany (např. sumatriptan) nejlépe subkutánně nebo nosním sprejem. Efekt byl rovněž popsán u indometacinu podávaného rektálně v dávce 50 mg každých 30 minut do dosažení maximální dávky 150 mg. Nazálně lze rovněž aplikovat 4% lidokain. Při rezistenci je podáván valproát v dávce 400 mg v formě infuze.

Roztroušená skleróza u polymorbidních pacientů

Sobotní neurologický blok uzavřel MUDr. Jan Kočica, Ph.D., z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno sdělením zaměřeným na úskalí léčby polymorbidních pacientů trpících roztroušenou sklerózou (RS).

RS je charakterizována jako zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému, které postihuje nejen bílou, ale i šedou hmotu centrálního nervového systému. Etiologicky je multifaktoriální na podkladě autoimunitního zánětu (účast T- i B-lymfocytů a makrofágů), od počátku jsou přítomné i neurodegenerativní procesy (účast cytokinů IL-1, IL-6, TNFalfa protilátek), které ale převažují v pozdních stádiích.

Průběh onemocnění může být různý od primárně progresivního typu RS, kdy se klinický obraz pacienta průběžně více a více zhoršuje, po typ RS, kdy se střídají fáze remise-relaps. Cílem léčby je co největší redukce tzv. RAW (*relapse associated worsening*) a oddálení neurodegenerativních procesů.

Léčba RS zahrnuje kromě chronické léčby i akutní léčbu relapsů, léčbu doprovodných příznaků (symptomatickou terapii) a podpůrnou a přidruženou terapii. Symptomatická terapie zahrnuje léčbu spasticity (např. baklofen, botulotoxin), neuropatických bolestí (např. gabapentin, pregabalin), sfinkterových dysfunkcí, psychiatrických poruch a insomnie a nutriční podporu. Podpůrnou a přidruženou terapií se rozumí především cílená rehabilitace, logopedická péče, psychologická péče, sociální pomoc a předepisování pomůcek, event. přiznání invalidního důchodu.

Akutní léčba relapsu se řeší 1 g methylprednisolonu intravenózně ve 100/250 ml fyziologického roztoku po 3 až 5 dní. Současně je vhodné přidat inhibitory protonové pumpy, substituci draslíku, event. hořčiku, a zázvorový bonbon k zvládnutí možných nevolností. Zavedení vysoké dávky kortikosteroidu může představovat úskalí u polymorbidních pacientů s glaukomem, diabetem mellitem, tromboembolickou nemocí, těžkou depresí či poruchou spánku.

Chronická léčba zahrnuje tzv. DMT (z angl. *disease-modifying therapy*) s dvěma možnými přístupy k léčbě, tj. od počátku léčby nasadit vysoce účinnou DMT nebo zvolit postupnou eskalaci léčby od méně účinné DMT po vysoce účinnou.

Do méně účinných DMT řadíme léčiva modulující tvorbu, regulaci a proliferaci lymfocytů, léčiva modulující funkci lymfocytů včetně tvorby cytokinů a léčiva ovlivňující migraci lymfocytů. První zmíněná skupina zahrnuje léčiva obsahující interferon β -1a (Betaferon®, Rebif®, Plegridy®, Avonex®), glatiramer acetát (Copaxone®) nebo teriflunomid (Aubagio®). Léčiva jsou podávána subkutánně nebo intramuskulárně

s výjimkou teriflunomidu, který je dostupný ve formě tablet. Dimethylfumarát (Tecfidera®) je léčivo modulující funkci lymfocytů včetně tvorby cytokinů, které zvyšuje reakci na oxidační stres a vytváří klamný obraz zánětu. Do poslední skupiny méně účinných DMT ovlivňujících migraci lymfocytů patří fingolimod (Gilenya®), ponesimod (Ponvory®), ozanimod (Zeposia®) nebo siponimod (Mayzent®), všechny jsou dostupné ve formě perorálních tablet.

Vysoce účinná DMT způsobuje depleci lymfocytů, ovlivňuje jejich migraci (lymfocyty nepřestupují přes hematoencefalickou bariéru) nebo léčí symptomy (blok draslíkových kanálů, prodloužení času pro akční potenciál). Řadí se mezi ně alemtuzumab (Lemtrada®), okrelizumab (Ocrevus®), ofatumumab (Kesimpta®), kladribin (Mavenclad®), natalizumab (Tysabri®) a fampyridin (Fampyra®).

Mezi úskalí farmakoterapie RS patří řešení komorbidit pacientů. Léčiva určená k léčbě RS se s výhodou mohou používat při souběhu více autoimunitních onemocnění u jednoho pacienta (např. idiopatické střevní záněty, Běchtěrevova nemoc nebo revmatoidní artritida). Mezi nejčastější komorbidity pacientů s RS patří v době diagnózy deprese (15 %), úzkost (11 %), arteriální hypertenze (15 %), dyspepsie (10 %) nebo chronické onemocnění plic, především astma (12 %). Výskyt těchto komorbidit se u pacientů s RS během onemocnění zvyšuje. Přítomnost komorbidit ovlivňuje užívání DMT a může prodloužit nebo znemožnit zavedení DMT, snížit adherenci k DMT nebo může vést časnějšímu vysazení či záměně léčby. Řada DMT může svými nežádoucími účinky samotnou komorbiditu vyvolat. Alemtuzumab je asociován s výskytem jiných autoimunitních onemocnění (zejména štítné žlázy). Hepatotoxicita a zvýšení krevního tlaku je nežádoucím účinkem fingolimodu, siponimodu, ponesimodu, ozanimodu a teriflunomidu. S výjimkou teriflunomidu jsou tato léčiva navíc kardiotoxická a bradykardizující. Interferony mohou vést k anémii a mohou vytvářet nebo prohlubovat depresi, stejně tak glatiramer acetát. Fampyridin může vést ke komplikovaným epileptickým záchvatům či zhoršení již existující epilepsie. Okrelizumab a ofatumumab mohou vést k reaktivaci hepatitidy B a C.

Nově se diskutuje o možnosti kombinovat monoklonální protilátky, např. DMT a antiCGRP (natalizumab a galkanezumab). Tématem do diskuze je i otázka věku pacienta, tzn. kdy je ještě výhodné léčbu nasazovat a kdy vysazovat, popř. jak přistupovat k potřebě kombinovat onkologickou léčbu a DMT.

Česká a slovenská farmacie
www.csfarmacie.cz

