

Praktické lékárenství

3e
2015

www.solen.cz

ISSN 1803-5329

ROČNÍK 11.

z obsahu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- Léčivy indukované periferní neuropatie
- Lymeská borrelióza
- Specifika farmakokinetiky v dětském věku
(absorpce, distribuce a exkrece)



Časopis je vydáván ve spolupráci s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



Vážení a milí čtenáři,

opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu *Praktické lékárenství*.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu *Praktické lékárenství*

Aktuální farmakoterapie

3 Štefan Alušík, Zoltán Paluch

Léčivý indukované periferní neuropatie

15 MUDr. Zdeněk Prokeš

Lymeská borrelióza

25 MUDr. Petra Matalová, Ph.D., PharmDr. Jaroslav Matal, Ph.D.

Specifika farmakokinetiky v dětském věku

(absorpce, distribuce a exkrece)

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...



Léčivý indukované periferní neuropatie

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch^{2, 3}

¹Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

²Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Oddělení klinické farmakologie, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Vysoká škola zdravotnictví a sociální práce sv. Alžbety v Bratislavě, Ústav sv. Jana N. Neumanna, Příbram

Článek podává souhrnný přehled léčiv, která jsou nejčastěji spojována s poškozením periferních nervů. Popisuje klinické aspekty poškození u jednotlivých skupin léčiv, diskutována je problematika mechanismu vzniku, predisponující faktory, vztah k dávce terapeutické i kumulativní, význam včasného rozpoznání nervového poškození i jeho reverzibilita. Autoři se domnívají, že neuropatie indukované léčivý jsou častější než se dosud traduje.

Klíčová slova: periferní neuropatie, léčiva, vakcíny.

Drug-induced peripheral neuropathies

The paper examines drugs of individual drug classes that are most likely to cause peripheral nerve injury. The authors describe the clinical features of injury in individual drugs as well as discuss the mechanism of injury, predisposing factors, relation to dose and cumulative dose, reversibility, and importance of early recognition of nerve injury. They suggest that drug-induced neuropathies are more frequent than currently believed.

Key words: peripheral neuropathies, drugs, vaccines.

Úvod

Periferní neuropatie vzniká při poškození jakékoliv části periferního nervového systému. Jako polyneuropatie se označuje systémové postižení periferních nervů s klinickou manifestací převážně na distálních částech končetin (1). Názvy periferní

neuropatie a polyneuropatie se často zaměňují; i když je termín periferní neuropatie pokládán za méně přesný (2), v literatuře se používá častěji. Prevalence periferní neuropatie v populaci je dle literatury v rozmezí od 2 % do 8 % a s věkem se zvyšuje (3, 4). Na jejím výskytu má svůj podíl

zejména diabetes mellitus a dlouhodobé požívání nadměrných dávek alkoholu (tabulka 1). U diabetiků 2. typu prevalence bolestivé neuropatie dosahovala 26,4 % (5). Polyneuropatie vyvolané léčivý představovaly 2–4 % z celkového počtu všech neuropatií zjištěných v ambulantní praxi



Tabulka 1. Příčiny periferních neuropatií**A. Získané****I. Infekce:**

- a) virové (HIV-AIDS, herpetické viry, Epstein-Barr virus atd.)
- b) bakteriální (Lymfská borelióza, lepra, záškrt)

II. Nemoci:

- a) endokrinní a metabolické (diabetes mellitus, hypotyreóza, porfyrie, amyloidóza)
- b) deficit vitaminů (zejména skupiny B a vitaminu E)
- c) chronické onemocnění jater a ledvin, chronická dialýza
- d) systémová onemocnění pojiva (revmatoidní artritida, systémový lupus, sklerodermie atd.)
- e) poškození cév (ateroskleróza, vaskulitidy, kryoglobulinemie) nádory (myelom, lymfomy, solidní nádory; Mechanismus účinku: útlak, infiltrace nervu, paraneoplastický projev)

III. Toxické poškození: alkohol, arzen, olovo, thalium, pesticidy, herbicidy, étery glykolu**IV. Léky****V. Fyzikální poškození/trauma:** komprese nervu nebo poranění**B. Vrozené**

Sem zařazujeme zejména všechny typy nemoci Charcot-Marie-Tooth, Tangierskou chorobu, Fabryho nemoc apod.

neurologického oddělení (6) a toto rozmezí se dále traduje v literatuře (7, 8). Podíl jednotlivých skupin léčiv na vzniku poškození periferních nervů uvádí graf 1 (9).

U periferních neuropatií dochází k poškození senzitivních, motorických nebo autonomních periferních nervů. Klinicky se senzitivní poruchy projevují nepříjemnými pocity, jako jsou brnění, píchání, bodání, pálení, znecitlivění, svědění a zejména bolest, která v pokročilých stadiích může být velmi intenzivní. Včasná stadia neuropatií mají obvykle typickou „stocking and glove“ distribuci (10). Tyto projevy obvykle předcházejí motorickým poruchám.

Motorické poruchy se projevují zejména svalovou slabostí. Šlachové reflexy jsou oslabené až nevýbavné. Při progresi onemocnění se dále objevují svalové křeče a dochází k poruchám koordinace svalů, ztrátě rovnováhy a poruchám chůze.

Při poruše autonomních nervů dochází k posturální hypotenzii, poruchám funkce urogenitálního systému, objevují se trávicí obtíže, pocení a poruchy srdečního rytmu, hypotermie, dochází k erektilní dysfunkci, atonii střev a močového měchýře.

Ostatní klinické symptomy při postižení jiných nervů (jako je ztráta sluchu, poruchy hlasu při poškození inervace hlasivek, dušnost u poruchy kontraktility bránice), se projevují méně často (11).



Seznam léčiv, která mohou vyvolat periferní neuropatie, je rozsáhlý a neustále se rozšiřuje zaváděním nových účinných látek. Mechanismus, kterým léčiva vyvolávají poškození periferních nervů, není detailně objasněn, ale výzkum v této oblasti přináší nové poznatky (12–15). V patogenezi nervového poškození je významná úloha připisována cytokinové síti a zejména cytokinům TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 a chemokinu CCL2 (16).

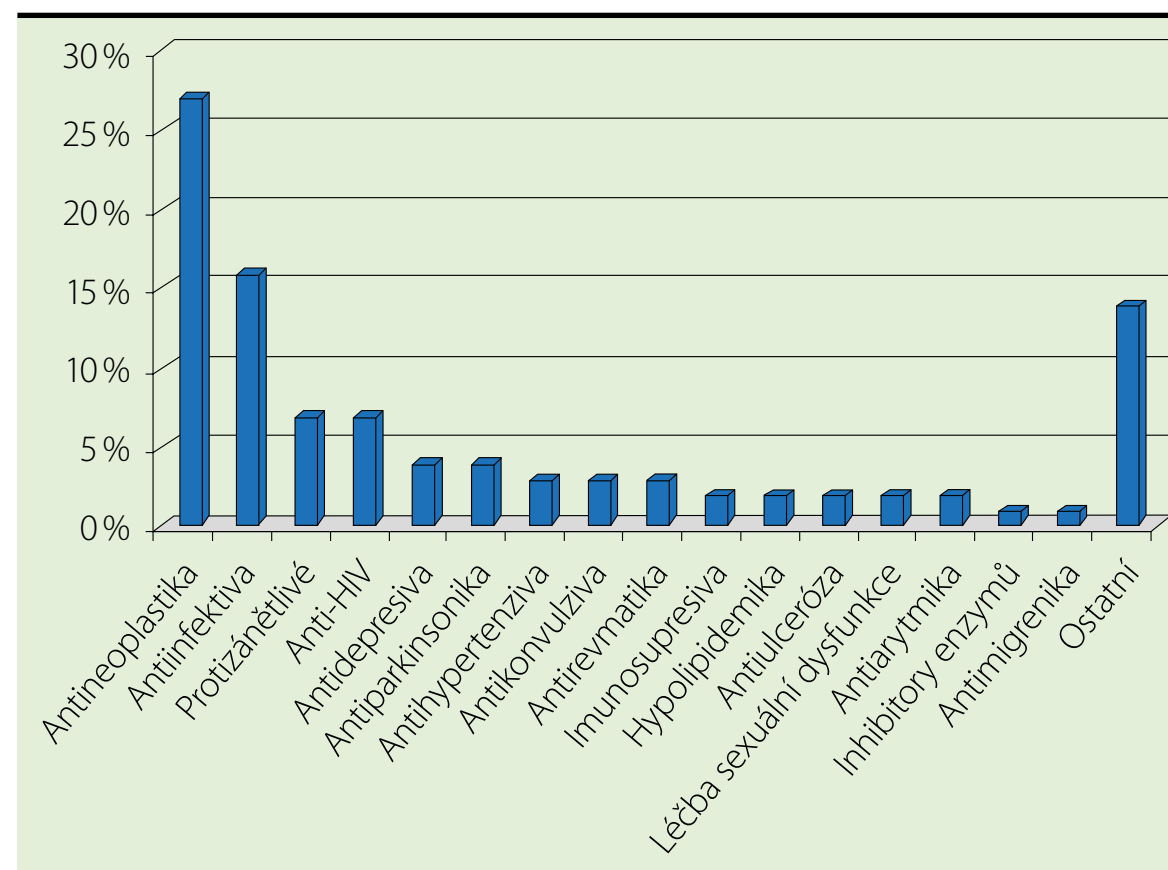
Některá léčiva mají přímý toxický efekt na neurony, kdežto jiná působí nepřímo, vyvolávají imunitní reakci vedoucí k zánětu nervu a jeho poškození (např. ipilimumab). Různé látky působí na různé anatomické oblasti nervu:

- ganglion zadních kořenů (přípravky obsahující platinu, paklitaxel, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- mikrotubuly (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- iontové kanály (oxaliplatina),
- myelin (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- mitochondrie (taxany, vinca-alkaloidy, sloučeniny platiny, bortezomib),
- drobná nervová vlákna (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib).

Léčiva používaná v léčbě nádorů

Léčiva používaná v léčbě nádorů působí periferní neuropatie poměrně často. Obvykle se jedná o bolestivou senzitivní nebo senzomotorickou neuropatii s nebo bez postižení autonomního nervového systému. Neuropatie po onkologické léčbě jsou nepříjemnou a obtížně léčitelnou komplikací. Velkou pozornost proto vzbudila nedávno publikovaná práce o duloxetinu (antidepresivum), který snižoval neuropatickou bolest u více než poloviny pacientů (17). Nejlepší účinek vykazoval při

Graf 1. Zastoupení jednotlivých lékových skupin na periferních neuropatiích vyvolaných léky. Podle údajů Hur J a kol. (9)



léčbě polyneuropatie vzniklé po podávání oxaliplatiny, méně po taxanech.

Thalidomid působí neuropatii velmi často. Většina studií uvádí, že u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem léčených thalidomidem vznikne neuropatie až u 55 % (18), z toho u 10 % v těžké formě. Výskyt a závažnost thalidomidem indukované neuropatie závisí na dávce a také na délce terapie. Obvykle se objevuje až po několika měsících léčby. Některé studie uvádějí, že periferní neuropatie se vyskytuje až u 75 % pacientů s myelomem, kteří jsou thalidomidem léčeni déle než 12 měsíců. Může se objevit i dříve, do 14 týdnů od zahájení léčby. Neuropatie začíná jako bolestivé parestzie a poruchy citlivosti a onemocnění často postihuje

všechny čtyři končetiny. Motorické poškození se objevuje až později. Poškození jsou většinou trvalá, jen u čtvrtiny pacientů dojde po přerušení léčby k úpravě během 4–6 let. Pokud vznikne neuropatie v průběhu léčby, „zlatým standardem“ je redukce dávky (19).

Při léčbě lenalidomidem (strukturální analog thalidomidu) se periferní neuropatie vyskytuje méně často.

Bortezomib vyvolává neuropatii velmi často; postihuje kolem 40 % léčených pacientů. Jedná se většinou o senzitivní formu. Výskyt závisí na celkové dávce, ale i na způsobu aplikace. Neuropatie se objevovala asi po 15 týdnech léčby, když pacient dostal dávku celkem 26 mg/m², a výskyt neuropatie se zvyšoval až do celkové dávky 42–45 mg/m². U pacientů s čerstvě diagnostikovaným myelomem při nitrožilním podávání 2× týdně se neuropatie vyskytovala u 64–70 % pacientů, z toho u 16 % z nich šlo o závažné formy. Při aplikaci 1× týdně i.v. výskyt neuropatie významně klesl, přičemž výskyt závažných forem poklesl na 8 % (20) a při subkutánním podávání přípravku došlo k poklesu až na 6 % (21). Neuropatie je obvykle reverzibilní a k úpravě stavu dochází za několik měsíců po přerušení léčby (22). Vyšší riziko ireverzibilního poškození je u pacientů, kteří mají lehkou formu neuropatie již před zahájením léčby (22). Zajímavé je, že kombinace thalidomidu s bortezomibem výskyt neuropatie nezvyšovala, jak by se dalo předpokládat.

Taxany

Periferní neuropatie vyvolané taxany jsou obvykle senzitivní. Jejich vznik v průběhu léčby často bývá důvodem k redukci dávek podávaného docetaxelu, respektive paklitaxelu, nebo až k přerušení podávání těchto látek (23, 24). Riziko vzniku neu-

ropatie se zvyšuje, pokud se dávka aplikuje častěji a v kratších intervalech. Často bývá postižen i autonomní nervový systém; klinická manifestace zahrnuje posturální hypotenzi, arytmiie, střevní obstrukci. Polyneuropatie po taxanech jsou obvykle reverzibilní a často vymizí za několik měsíců po ukončení léčby (25). Také nebyla zjištěna žádná korelace mezi neuropatií a klinickými výsledky léčby onkologického onemocnění (26). K periferní neuropatii dochází častěji u geneticky predisponovaných jedinců (27). Cabazitaxel je jiný taxan a ixabepilon a eribulin mají podobné farmakologické vlastnosti jako taxany. Neuropatie po eribulinu přetrvávala u čtvrtiny pacientů ještě 9 měsíců po ukončení léčby (28).

Soli platiny

Cisplatina je přípravkem první generace platinových látek a používá se v léčbě nádorů již od roku 1978 (29). Neuropatie se objevuje až u 50 % léčených pacientů (30). Způsobuje senzitivní neuropatie, které jsou obvykle reverzibilní, ale k restituci dochází až za delší dobu, někdy déle než za rok. Riziko nervového poškození se zvyšuje, pokud kumulativní dávka převyšuje 300 mg/m² (31). Poškození vegetativního nervového systému se projevuje posturální hypotenzí; kromě toho je cisplatina značně ototoxická.

Oxaliplatina je léčivem třetí generace platinových přípravků a je značně neurotoxická, projevy postižení má 90 % pacientů. Už za několik hodin po podání infuze se u pacientů objevují senzitivní poruchy na končetinách, které se zhoršují v chladu. Obtíže obvykle vymizí za několik hodin až dní. Někdy se objevují svalové křeče, které mohou vést ke ztrátě senzomotorické koordinace.



Tato poškození se obvykle upravují za 4–6 měsíců po ukončení léčby (32).

Carboplatina je léčivem druhé generace platinových přípravků. Při léčbě carboplatinou se, oproti cisplatině, udává nižší výskyt polyneuropatie (33).

Vinca-alkaloidy

Jsou to látky původně izolované z rostliny *Catharanthus roseus* (dříve *Vinca rosea*). Vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vindesin a vinorelbin) patří k léčivům, která nejčastěji vyvolávají periferní senzomotorickou neuropatii. Vážou se na alfa- a beta-tubulin a inhibují formaci mikrotubulů. Klinické projevy poškození mohou být pestré: zpočátku se manifestuje parestéziemi a mrtvěním prstů, hlavně palců. Později se kromě obvyklých projevů mohou objevit poruchy chůze, chraptivý hlas, závratě, nystagmus, poruchy sluchu, posturální hypotenze, obstipace, ileus, atonie močového měchýře s močovou retencí. Poškození je závislé na dávce a je obvykle reverzibilní po přerušení léčby (34, 35). U dospělých pacientů se neuropatie může objevit už při kumulativní dávce 5–6 mg vinkristinu, riziko vzniku se zvyšuje po podání celkové dávky 15–20 mg. Neuropatie po vinblastinu jsou méně časté než po vinkristinu (35).

Fludarabin, nelarabin

Obě látky ze skupiny tzv. antimetabolitů vyvolávají periferní neuropatie. Neurotoxita fludarabinu je závislá na dávce a závažné jsou zejména projevy toxického poškození centrálního nervového systému (36, 37, 38). Při zvýšení dávky zhruba na čtyřnásobek (96 mg/m²/den) se projevy toxického poškození CNS

manifestovaly u 36 % pacientů. Vyvolané periferní neuropatie jsou obvykle reverzibilní.

Periferní neuropatie u nelarabinu jsou poměrně časté (39). Při doporučené dávce pro dospělé 1,5 g/m² byla incidence periferní neuropatie 21 %, v jiné studii v souboru 103 pacientů mělo senzitivní neuropatii 13 pacientů, motorickou 7 pacientů a nespecifikovanou 5 pacientů (40, 41). Polyneuropatie po nelarabinu jsou někdy trvalé.

Ostatní

Celá řada dalších přípravků používaných v onkologii může vyvolat periferní neuropatii, např. bevacizumab, chlorambucil, etoposid, hydroxyurea, pemetrexed, temozolomid a jiné.

Léčiva používaná při infekčních onemocněních

Antibiotika a chemoterapeutika

Linezolid (syntetické antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů) může vyvolat periferní neuropatii, zejména je-li podáván dlouhodobě (42). K úpravě stavu dochází obvykle po přerušení léčby. Neuropatie byly pozorovány během léčby fluorochinolony (ciprofloxacin), aminoglykosidy (gentamicin), vankomycinem a sulfamethoxazolem. Zcela nedávno vydala americká FDA (Food and Drug Administration) varování týkající se fluorochinolonů (levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin) a jejich používání ve vztahu k periferní neuropatii (43). Nitrofurantoin může vyvolat i těžké formy neuropatií, které jsou někdy ireverzibilní. Vyskytují se hlavně u dlouhodobé terapie tímto léčivem a objevují se obvykle po 2–3 měsících trvání léčby (44).



Podávání antituberkulotika isoniazidu může vyvolat deficit pyridoxinu (vitaminu B₆) a zapříčinit tak vznik periferní neuropatie (45). Ethionamid a ethambutol také mohou vyvolat periferní neuropatii. Neuropatie je obvykle úplně nebo částečně reverzibilní a odeznívá obvykle za rok po ukončení léčby. Poněkud odlišná je situace u dapsonu (46). Při jeho užívání se častěji popisuje neuropatie motorická než senzitivní, ale obě formy se mohou vyskytovat simultánně. Objevují se obvykle při prolongované léčbě (1–3 roky). Ve vztahu k dávce je neuropatie popisována při kumulativní dávce od 25 g až po 600 g.

Antivirotika

Ze skupiny antivirotik je na prvním místě nutno uvést nukleosidové inhibitory HIV reverzní transkriptázy, které jsou značně neurotoxické. Didanosin způsobuje častou a závažnou neuropatii, i když v novějších studiích je popisována méně často, než se předpokládalo z výsledků získaných během klinického zkoušení ve fázi I. V klinických studiích postihuje 12–34 % pacientů, objevuje se po podání vyšších dávek a pokud léčba trvá minimálně 4 měsíce (47). Je reverzibilní po vysazení léčby.

Tenofovir zvyšuje riziko neuropatie tím, že zvyšuje dostupnost didanosinu. Stavudin vyvolává neuropatie v závislosti na dávce a postihuje kolem 20 % pacientů v klinických studiích (48). Riziko vzniku neuropatie se zvyšuje s počtem dalších současně aplikovaných léčiv (48). Ze skupiny inhibitorů HIV proteáz je výskyt neuropatie méně častý u saquinaviru (jen u cca 4 %), naproti tomu ritonavir vyvolává bukální nebo periferní neuropatii až u čtvrtiny léčených; ale tyto poruchy vymizí, i když pokračujeme v léčbě (49). Etravirin, nenukleosidový inhibitor transkriptázy, je z pohle-

du vyvolání neuropatie nejméně rizikový; u léčených pacientů se neuropatie vyskytovala u 4 %, v placebové skupině u 2 % pacientů (50). Periferní neuropatie jsou popisovány i po podávání interferonu alfa, ribavirinu a telbivudinu a dalších léčiv.

Kardiovaskulární léčiva

Statiny

Nedlouho po zavedení statinů do léčby se začaly objevovat popisy kazuistických pozorování o poškození periferních nervů po podávání těchto léčiv. Předpokládalo se, že statiny indukovaná periferní neuropatie je relativně vzácná (51). Gaist uvádí, že na 10 000 osob léčených statiny po dobu jednoho roku připadá 4,5 pacienta se statinem indukovanou periferní neuropatií (52). Dnes se odhaduje, že až 10 % léčených osob má lehkou formu periferní neuropatie. V prospektivní tříleté studii bylo zjištěno, že laboratorním vyšetřením lze detekovat poškození nervů vždy, pokud léčba trvá déle než 2 roky, i když je klinicky asymptomatické (53). V nedávno publikované americké studii bylo prokázáno, že u pacientů léčených statiny byla prevalence polyneuropatie mnohem vyšší než ve skupině nemocných, kterým statiny podávány nebyly (23,5 % vs. 13,5 %) (54).

Periferní neuropatie byly pozorovány i po podávání fibrátů včetně gemfibrozilu (55). Většinou jsou také reverzibilní.

Z antiarytmik vyvolává periferní neuropatii flekainid (56), amiodaron (57) a disopyramid (58). Neuropatie po flekainidu je obvykle reverzibilní po ukončení léčby, někdy postačuje i snížení dávky. Neuropatie se po amiodaronu objevuje v průběhu dlouhodobé léčby; podobně také u disopyramidu: někdy až roky po zahájení léčby a symptomy přetrvávají ještě měsíce po ukončení léčby.



Polyneuropatie jsou popisovány i po dronedaronu, který měl nahradit toxický amiodaron (59).

Ze skupiny antihypertenziv byla periferní neuropatie popisována nejčastěji u kaptoprilu, ale také u ostatních inhibitorů angiotenzinkonvertázy (ACE). V porovnání s ostatními nežádoucími účinky se vyskytuje zřídka. Vazodilatátor hydralazin vyvolává neuropatii deplecí pyridoxinu (60).

Antirevmatika

Prakticky všechny skupiny antirevmatik mohou vyvolat periferní neuropatii, největší potenciál k tomu má leflunomid (61, 62). Vznik neuropatie je postupný, nejdříve se projeví senzitivní symptomatologií, později jsou poškozeny i motorické nervy. První projevy se mohou objevit už na začátku léčby, ale také i po několika letech. Po vysazení leflunomidu trvá delší čas, než se poškození upraví; někdy je však trvalé.

V USA se v léčbě revmatických chorob může používat i thalidomid, ale jen u zvláštních indikací a ve zvláštním režimu. Z klasických antirevmatik vyvolávaly periferní neuropatie penicilamin (63), soli zlata (64) a hydroxychlorochin (65), z nových celá skupina biologických přípravků, zejména antagonisté TNF-alfa (66, 67, 68). Zcela ojediněle mohou neuropatii vyvolat i nesteroidní antirevmatika a bisfosfonáty. Allopurinol používaný v terapii dny vyvolává neuropatii poměrně zřídka (69); naproti tomu kolchicin, podávaný dlouhodobě ve stejné indikaci, ji způsobí mnohem častěji (70).

Neuropsychotropní látky

Ze skupiny antidepresiv, která mají schopnost vyvolat periferní neuropatii, je nejznámější amitriptylin. I když se tato látka

ve vztahu k periferním nervům všeobecně pokládá za netoxickou, sporadicky se v literatuře objevovaly popisy jejich poškození amitriptylinem. Obvykle šlo o užívání vysokých dávek nebo prodlouženou léčbu, i když k neuropatii docházelo i při používání obvyklých terapeutických dávek (71, 72).

Fenytoin obvykle vyvolává senzitivní neuropatii. K postižení dochází většinou při dlouhodobé léčbě, ale je popsán i subakutní průběh nebo dokonce průběh akutní, který se vyvinul za několik hodin po podání fenytoinu (73, 74, 75). Fenelzin ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy se používá zřídka, a to v léčbě refrakterních depresí. Má podobnou chemickou strukturu jako hydralazin a izoniazid a podobně jako tato léčiva také ovlivňuje metabolismus pyridoxinu. Neuropatie je popisována jako typická toxická se senzomotorickým axonálním postižením s predominantní senzitivní manifestací (76, 77).

Imunosupresiva

Z imunosupresiv je neuropatie nejčastěji popisována u takrolimu, méně často u cyklosporinu. Takrolimus je makrolidové antibiotikum, které suprimuje buněčnou i humorální imunitní odpověď. Používá se hlavně v transplantační medicíně, kde se podává v relativně vysokých dávkách. Mechanismus působení se vysvětluje inhibicí kalcineurinu. Neurotoxita je u léčených osob relativně častá. Takrolimus poškozuje jak centrální nervový systém, tak i periferní nervy. Periferní neuropatie má často závažnou formu a napodobuje chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění (78, 79). Zdá se, že podobné léčivo sirolimus má nižší neurotoxický potenciál (80). Popis neuropatie po cyklosporinu se v literatuře objevuje celkem ojediněle (81, 82). Příčinná sou-



vislost se někdy obtížně prokazuje, zejména když několik faktorů schopných vyvolat neuropatii působí současně (83).

Jiné

Neuropatii mohou vyvolat i jiná léčiva, a to buď přímo, nebo nepřímo. Je to např. metformin, který ji vyvolává v důsledku nedostatku vitamínu B₁₂ (84). Při chronickém podávání metforminu trpí jeho nedostatkem až třetina léčených pacientů. Neuropatie se často chybně připisuje diabetu. Na druhé straně pyridoxin vyvolává neuropatie nejen při jeho nedostatku, ale i při předávkování (85).

Z minerálů mohou neuropatii vyvolat selen a zinek. Selen bývá součástí přípravků podávaných profylakticky (86, 87), i když jejich účinnost není prokázána. K poškození periferních nervů dochází také při lokální aplikaci různých přípravků na kůži nebo ústní sliznici. Nedávno vzbudily pozornost intoxikace, ke kterým docházelo používáním fixačních krémů na zubní protézy, které obsahovaly zinek (88). Při předávkování zinkem se objevují brnění, bolesti a necitlivost v končetinách. Zinek vyvolává depleci mědi a nedostatek mědi poškozuje centrální i periferní nervový systém. Ve Francii byly proto v roce 2010 zakázány všechny druhy zubních krémů obsahujících zinek (89).

V posledních letech se také hojně diskutuje o různých typech nervového poškození v souvislosti s očkováním (90). Ojedinele byly popsány případy Guillain-Barré syndromu (91), ale příčinná souvislost se stanovuje obtížně. Příčinná souvislost byla prokázána při očkování proti prasečí chřipce (A H1N1) v USA v letech 1976/77. U současných protichřipkových vakcín je riziko vzniku tohoto syndromu ve studiích statisticky nevý-

znamné nebo extrémně nízké, a to 1 onemocnění na 1 000 000 očkovaných (92).

Závěr

Typický současný pacient bývá vyššího věku, je polymorbidní a užívá řadu léčiv. U seniorů se prevalence polyneuropatie prudce zvyšuje a ve věkové skupině 85 let a starší dosahuje 54 % (93). U většiny z nich není příčina neuropatie určena. Autoři se domnívají, že podíl léčiv na vzniku neuropatie je daleko vyšší než se dosud traduje. Včasná diagnostika i léčba přitom může zabránit ireverzibilnímu nervovému poškození a následnému zhoršení kvality života pacienta. Je proto důležité být dostatečně a správně informován a o této možnosti uvažovat vždy, pokud pacient užívá potenciálně neurotoxický lék a pro neuropatii nemáme jiné vysvětlení.

Literatura

1. Ehler E. Polyneuropatie – klasifikace, diagnostika, terapie. Practicus 2012; 8: 17–21.
2. Rutkove SB. Overview of polyneuropathy. (updated VI 3, 2013) <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy>.
3. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 310–318.
4. Hughes RA. Peripheral neuropathy. BMJ 2002; 324: 466–469.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1518–1522.
6. Jain KK. Drug induced peripheral neuropathies. In: Jain KK ed. Drug-induced Neurological Disorders. 2nd ed. Seattle: Hogrefe & Huber. 2001: 263–294.



7. Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 86–92.
8. Weimer LH. Drug-induced neuropathies (last updated February 2, 2013). <http://www.medlink.com/CIP.ASP?UID=MLT000M4>.
9. Hur J, Guo AY, Loh WY, Feldman EL, Bai JPF. Integrated systems pharmacology analysis of clinical drug-induced peripheral neuropathy. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol* 2014; 3:e114; doi: 10.1038/psp.2014.11.
10. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010; 81: 887–892.
11. Anonymous. Drug-induced peripheral neuropathies. *Prescrire Int* 2013; 22: 208–212.
12. Laedermann CJ, Cachemaille M, Kirschmann G, et al. Dysregulation of voltage-gated sodium channels by ubiquitin ligase NEDD4-2 in neuropathic pain. *J Clin Invest* 2013; 123: 3002–3013.
13. Zhao X, Tang Z, Zhang H, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing *Kcna2* in primary afferent neurons. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1024–1031.
14. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1–9.
15. Hesselink JMK. Editorial view-Glia as a new target for neuropathic pain, clinical proof of concept for palmitoylethanolamide, a glia-modulator. <http://www.apicareonline.com/?p=881>.
16. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy –induced peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012; 59: 3–9.
17. Smith EML, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy-A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 309: 1359–1367.
18. Chang H. Drug-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients-part 1: What is it and who is at risk? <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/03/26/drug-induced-peripheral-neuropath>.
19. Chang H. Drug-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients-part 2: Treatment. <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/03/30/drug-induced-peripheral-neuropat>.
20. Cobleigh M. Once-weekly Velcade is equally effective but better tolerated in elderly multiple myeloma. <http://myelomabeacon.com/news/2010/09/28/once-weekly-velcade-is-equally-effective-but-better-tolerated-in-elderly-multiple-myeloma-patients/>.
21. Chang H, Shilane J. Subcutaneous Velcade: Information for multiple myeloma patients. <http://www.myelomabeacon.com/news/2011/09/02/subcutaneous-velcade-bortezomib>.
22. Anonymous. Bortézomib et neuropathies périphériques. *Rev Prescrire* 2009; 29: 266–267.
23. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 218–228.
24. Anonymous. Syndromes douloureux aigus sous paclitaxel. *Rev Prescrire* 2012; 32: 357–358.
25. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis. *J Neurol*. 2012; 259: 1936–1943.
26. Schneider BP, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3051–3057.
27. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5099–5109.



- 28.** Anonymous. Eribulin. Heavily pretreated breast cancer: uncertain advantages, excessive adverse effects. *Prescrire Int* 2012; 21: 37–39.
- 29.** Higby DJ, Wallace HJ jr, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase I. study showing responses in testicular and others tumors. *Cancer* 1974; 33: 1219–1225.
- 30.** Van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, Houwelingen JC, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990; 66: 1697–1702.
- 31.** Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJA, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relation between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992; 10: 795–803.
- 32.** Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 843019, doi: 10.1155/2011/843019.
- 33.** McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995; 13: 228–244.
- 34.** Casey EB, Jelliffe AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973; 96: 69–86.
- 35.** Rowinsky E. The Vinca Alkaloids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al editors. *Holland – Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton(ON): BC Decker; 2003 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12718/>).
- 36.** Fludarabine phosphate. <http://www.drugs.com/monograph/fludarabine-phosphate.html>.
- 37.** Anonymous. Fludarabine. Preparation for iv injection. *Prescrire Int* 1996; 22: 44–46.
- 38.** Research Triangl Park; NC USA: 2005; Glaxo-SmithKline: Arranon (nelarabine) injection for intravenous use (product information).
- 39.** Roecker AM, Stockert A, Kisor DF. Nelarabine in the treatment of refractory T-cell malignancies. *Clin Med Insights Oncol* 2010; 4: 133–141.
- 40.** Cohen MH, Johnson JR, Massie T, et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5329–5335.
- 41.** Cooper TM. Role of neralabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and T- cell lymphoblastic lymphoma. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1135–1141.
- 42.** Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 927–930.
- 43.** FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. <http://www.fda.gov/downloads/DrugSafety/UCM365078.pdf>.
- 44.** Sharafadinzadeh N, Moghtaderi A, Alavi-Naini R. Nitrofurantoin – induced peripheral neuropathy. A lesson to be learnt. *Neurol India* 2008; 56: 94–96.
- 45.** Takeuchi H, Takahashi M, Tarui S, Sanagi S, Takenaka H. Peripheral nerve conduction function in patients treated with antituberculous agents, with special reference to ethambutol and isoniazid. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1980; 34: 57–64.
- 46.** McCarty M. How clinically relevant is dapsone – related peripheral neuropathy? An overview of available data with emphasis on clinical recognition. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 19–21.
- 47.** Didanosine. IARC Monographs volume 76. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76- 9.pdf>.
- 48.** Scarsella A, Goodley G, Shalit P, et al. Stavudine – associated peripheral neuropathy in zidovudine – naive patients: effect of stavudine exposure and retroviral experience. *Adv Ther* 2002; 19: 1–8.
- 49.** Tableaux des principaux effets indésirables des antirétroviraux. *Rev Prescrire* 1999; 19: 894–897.
- 50.** Etravirine. <http://aidsinfo.nih.gov/drugs/3 98/etravirine/O/professional>.



- 51.** Peripheral neuropathy and statins. *Prescrire Int* 2007; 16: 247–248.
- 52.** Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case control study. *Neurology* 2002; 58: 1333–1337.
- 53.** Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-month a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 688–690.
- 54.** Tierney EF, Thurman DJ, Beckles GL, Caldwell BL. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older. *J Diabetes* 2013; 5: 207–215 doi: 10.1111/1753-0407.12013.
- 55.** Corrao G, Zambon A, Bertu L, Bpotteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1047–1051.
- 56.** Malesker MA, Sojka SG, Fagan NL. Flecainide-induced neuropathy. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1580.
- 57.** Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009; 66: 865–869.
- 58.** Briani C, Zara G, Ruggero S, Negrin P. Disopyramide – induced neuropathy. *J. Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 71–72.
- 59.** Polyneuropathy and visual disturbances on dronedarone (Multaq). *Arznei-telegramm* 2012; 43: 47.
- 60.** Tsujimoto G, Horai Y, Ishizaki T, Itoh K. Hydralazine-induced peripheral neuropathy seen in a Japanese slow acetylator patient. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 622–625.
- 61.** Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology* 2004; 43: 934.
- 62.** Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1798–1800.
- 63.** Pool KD, Feit H, Kirkpatrick J. Penicilamine-induced neuropathy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 457–458.
- 64.** Weiss JJ, Thompson GR, Lazaro R. Gold toxicity presenting as peripheral neuropathy. *Clin Rheumatol* 1982; 1: 285–289.
- 65.** Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000; 27: 2927–2931.
- 66.** Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* 2009; 490–497.
- 67.** Hanaoka BY, Libecco J, Rensel M, Hajj-Ali RA. Peripheral mononeuropathy with etanercept use: case report. *J Rheumatol* 2008; 35: 182–183.
- 68.** Rodrigues-Escalera C, Belzuneguil J, Lopez-Dominguez L, Gonzales C, Figueroa M. Multifocal motor neuropathy with conduction block in a patient with rheumatoid arthritis on infliximab therapy. *Rheumatology* 2005; 44: 132–133.
- 69.** Azulay JP, Blin O, Valentin P, Abegg P, Pellissier JF, Serratrice G. Regression of allopurinol-induced peripheral neuropathy after drug withdrawal. *Eur Neurol* 1993; 33: 193–194.
- 70.** De Deyn PP, Ceuterick C, Saxena V, Crols R, Chappel R, Martin JJ. Chronic colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Acta Neurol Belg* 1995; 95: 29–32.
- 71.** LeWitt PA, Forno LS. Peripheral neuropathy following amitriptyline overdose. *Muscle Nerve* 1985; 8: 723–724.
- 72.** Zampollo A, Sozzi G, Basso F. Amitriptyline-related neuropathy. *Ital J Neurol* 1988; 9: 89–91.
- 73.** Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC. Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 1986; 19: 162–167.
- 74.** Dobkin BH. Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *JAMA Neurol* 1977; 34: 189–190.



- 75.** Yoshikawa H, Abe T, Oda Y. Extremely acute phenytoin-induced peripheral neuropathy. *Epilepsia* 1999; 40: 528–529.
- 76.** Goodheart RS, Dunne JW, Edis RH. Phenelzine associated peripheral neuropathy-clinical and electrophysiological findings. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 339–340.
- 77.** Heller CA, Friedman PA. Pyridoxine deficiency and peripheral neuropathy associated with long-term phenelzine therapy. *Am J Med* 1983; 75: 887–888.
- 78.** Labate A, Morelli M, Palamara G, Pirritano D, Quattrone A. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 161–162.
- 79.** De Weerd A, Claeys KG, De Jongte P, et al. Tacrolimus-related polyneuropathy: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 291–294.
- 80.** Bilodeau M, Hassoun Z, Brunet D. Demyelinating sensimotor polyneuropathy associated with the use of sirolimus: A case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 1545–1547.
- 81.** Blin O, Desnuelle C, Pellissier JF, et al. Peripheral neuropathy and cyclosporin. Apropos of 2 cases. *Therapie* 1989; 44: 55–57.
- 82.** Sayin R, Soyoral YU, Erkoc R. Polyneuropathy due to cyclosporine A in patients with renal transplantation: a case report. *Ren Fail* 2011; 33: 528–530.
- 83.** Etemadi J, Shoja MM, Ghabili K, Telebi M, Namdar H, Mirnour R. Multiple etiologies of axonal sensory motor neuropathy in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 530. <http://www.jmedicalcasereports.com/concent/5/1/530>.
- 84.** Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103: 265–267.
- 85.** Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 8–11.
- 86.** Clark RF, Strukle E, Williams SR, Manoguerra AS. Selenium poisoning from a nutritional supplement. *JAMA* 1996; 275: 1087–1088.

- 87.** Aldosary BM, Sutter ME, Schwartz M, Morgan BW. Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clin Toxicol(Phila)* 2012; 50: 57–64.
- 88.** Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream. An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurological disease. *Neurology* 2008; 71: 639–643.
- 89.** Anonymous. Surdoses de crèmes adhésives dentaires: neuropathies. *Rev Prescrire* 2010; 30: 267.
- 90.** Gable KL, Afshari Z, Sufit RL, Allen JA. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy after vaccination. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14: 117–122.
- 91.** Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009; 32: 309–323.
- 92.** Nelson KE. Invited commentary: Influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: Is there a risk? *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1129–1132.
- 93.** Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts MR. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 309–318.

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2014

Převzato a upraveno z *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(3): 112–116.

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

Ruská 2 412/85, 100 00 Praha 10

alusik@ipvz.cz



Lymeská borrelióza

MUDr. Zdeněk Prokeš

Infekční oddělení Nemocnice Prostějov, SMN a. s.

Lymeská borrelióza (LB) patří v ČR mezi nejčastější zoonózy s přírodní ohniskovostí, která je přenášena klíšťaty. U nás je každým rokem hlášeno 3 500–4 000 případů tohoto onemocnění.

Stanovení správné diagnózy působí mnohdy lékařům značné potíže, až diagnostické rozpaky s následnou nesprávně indikovanou antibiotickou terapií. Článek se snaží shrnout současné poznatky o historii, etiologii, epidemiologii, patogenезi, klinice, diagnostice a terapii lymeské borreliózy. V popisu klinických forem jsou zmíněna všechna stadia, více akcentovány jsou však kožní formy onemocnění, neboť projevy na kůži jsou nejčastější – až 70 % klinických manifestací.

Klíčová slova: lymeská borelióza, erythema migrans, acrodermatitis chronica atroficans, *Borrelia burgdorferii sensu lato*.

Lyme borreliosis

Lyme borreliosis (LB) is one of the most frequent tick born zoonoses with naturally occurring foci in the Czech republic. A total of 3500–4000 cases are reported every year in our country. However, making correct diagnosis might be highly problematic even resulting in consequent wrong indication of antibiotic treatment. The article tries to summarize current knowledge about the history, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnostics and treatment of lyme borreliosis. All stages of clinical forms are described with emphasis on skin forms of disease, due to the fact, that skin manifestation of lyme borreliosis generally occurs most frequently – up to 70 % of all cases.

Keywords: lyme borreliosis, erythema migrans, acrodermatitis chronica atroficans, *Borrelia burgdorferii sensu lato*.

Prakt. lékař. 2015; 11(3e): e15–e24

Historie

Onemocnění dostalo jméno podle městečka Old Lyme v Connecticutu v USA, kde byly popsány v roce 1976 revmatologem dr. Steerem juvenilní epidemické artritidy u dětí ve spojitosti s přisátím klíštěte. Ale již v roce 1883 popsal Alfred Buchwald jednotku později označovanou jako acrodermatitis chronica atroficans, v roce 1909 publikoval Afzelius vztah mezi přisátím klíštěte a vytvořením

erythema migrans a v roce 1911 byl popsán borreliový lymfocytom. Neurologické projevy choroby poprvé popsali ve 20. letech 20. století Garin a Bujadox, o 20 let později německý neurolog Bannwarth popsal syndrom pojmenovaný „Chronická lymfocytární meningitis s klinickým syndromem neuralgie a neuritidy“.

Původce onemocnění byl izolován ze střevního traktu amerických klíšťat *Ixodes dammini* v roce 1982 Williamem Burgdorferem



v USA a byl pojmenován *Borrelia burgdorferii*. Úspěšná kultivace se následně zdařila A. Barbourovi.

Samotná nosologická jednotka – Lymeská borrelióza – byla přijata až v roce 1987 na III. mezinárodní konferenci v New Yorku věnované této problematice (1, 2).

Etiologie

Původce lymeské borreliózy řadíme do čeledi spirochet, což jsou gramnegativní, mikroaerofilní pohyblivé bakterie. Dříve označovaná skupina patogenů *B. burgdorferii sensu lato* je dnes členěna do více než 10 genotypů podle jejich bakteriálních genomů. Jednotlivé druhy mají různou afinitu ke tkáním. *B. burgdorferii sensu stricto* napadá především kloubní a nervový systém člověka, *B. afzelii* je asociována s kožní manifestací a *B. garinii* je dávána do souvislosti s neurologickými projevy. V dnešní době jsou již známy další druhy borrelií patogenních pro člověka – *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. kurtenbachii*. Další druhy byly zachyceny pouze v klíšťatech – *B. japonica*, *B. sinica*, *B. tanuki*, *B. bissettii* a další (3, 4).

Borreliie mají povrchové antigeny OspA-G, ale pouze u A-C je známa funkce – faktory virulence, přežití a přenosu v klíštěti. Významným lipoproteinem je VlsE.

Spirochety obecně jsou schopny rychlého pohybu pomocí bičíků až 2 mm za minutu. Volně mohou procházet nejen epitelem, ale i HE bariérou, dobře se pohybují ve viskózním prostředí mezibuněčné hmoty, v pojivových tkáních, v mozkomíšním moku a v synoviální tekutině. Spirochety dovedou vytvářet cysty v případě nepříznivých vnějších faktorů (nízké pH, nedostatek nutrice, nepříznivý osmotický tlak). V případě

změny vnějších podmínek se umějí zpět transformovat na pohyblivé spirochety (4).

Epidemiologie

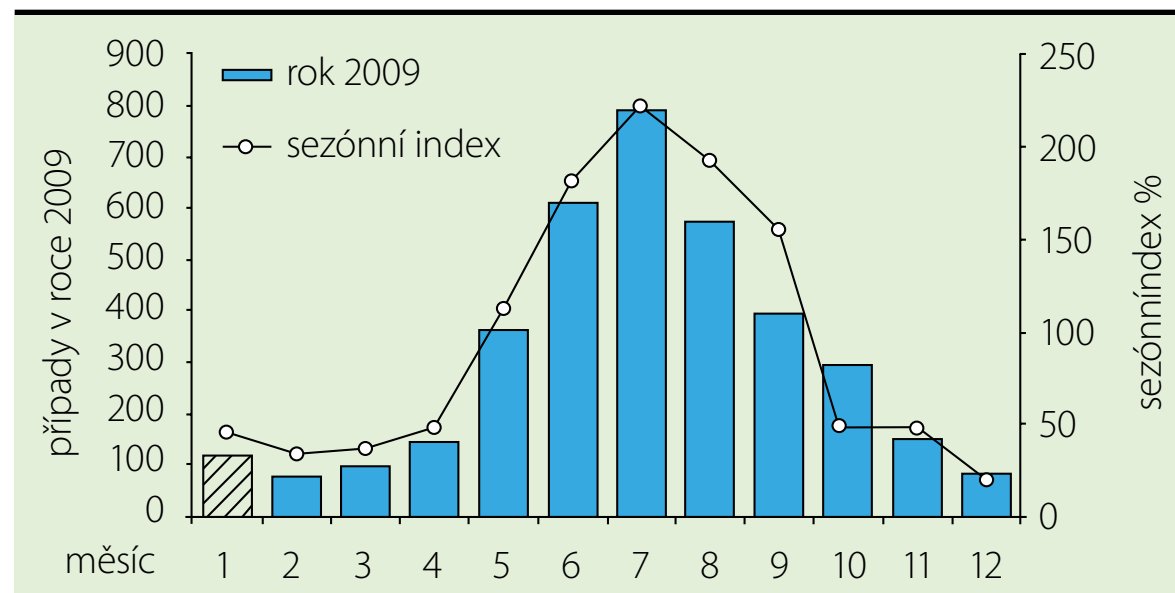
Lymeská borrelióza je zoonóza s přírodní ohniskovostí. Rezervoárem je více než 200 druhů savců, plazů a ptáků. Typickými zástupci jsou hlodavci (myšice, norník, myš), veverka, psi, kočky, ovce, kozy, srnci, divoká prasata, skot. Člověk je pouze náhodným hostitelem. Vektorem jsou klíšťata rodu *Ixodes* a jejich vývojová stadia (larva, nymfa). V Evropě jde o *I. ricinus* (klíště obecné) v USA *I. dammini* a *I. pacificus* v Asii *I. persulcatus* a *I. ovatus*. Je možný transovariální přenos borrelií, který však není epidemiologicky významný. Důležitý naopak je transstadiální přenos – larva-nymfa-dospělec. V ČR se uvádí 6 % infikovaných larev, 4–15 % nymf a 9–43 % dospělců (1). Borreliie byly prokázány v různých druzích hmyzu – roztoči (Acarina), dvoukřídlí (Diptera), blechy (Aphaniptera), komár útočný (*Aedes vexans*) a u ovádovití (Tabanidae) (2). Přenos na člověka však dosud nebyl prokázán. Je předpoklad, že *B. burgdorferii* není plně adaptována na vnitřní prostředí tohoto hmyzu a přežívá zde pouze několik dnů (4). Dalším možným přenosem je potřísnění kůže tělním obsahem klíštěte v místě kožních mikrotraumat (mačkání klíštěte mezi prsty), ale i neporušenou kůží. Popisován je i transplacentární přenos, avšak bez teratogenních účinků.

Onemocnění má v ČR typicky sezónní charakter, který souvisí s aktivitou klíšťat, tj. v letních měsících s maximem v červenci – viz obrázek 1.

Incidence onemocnění v ČR kolísá mezi 40–60 případy na 100 000 obyvatel ročně. Rozložení případů dle okre-



Obrázek 1. Lymeská borrelióza, podle měsíce začátku onemocnění, Česká republika, rok 2009 a dlouhodobý průměr (sezónní index %) (www.szu.cz)

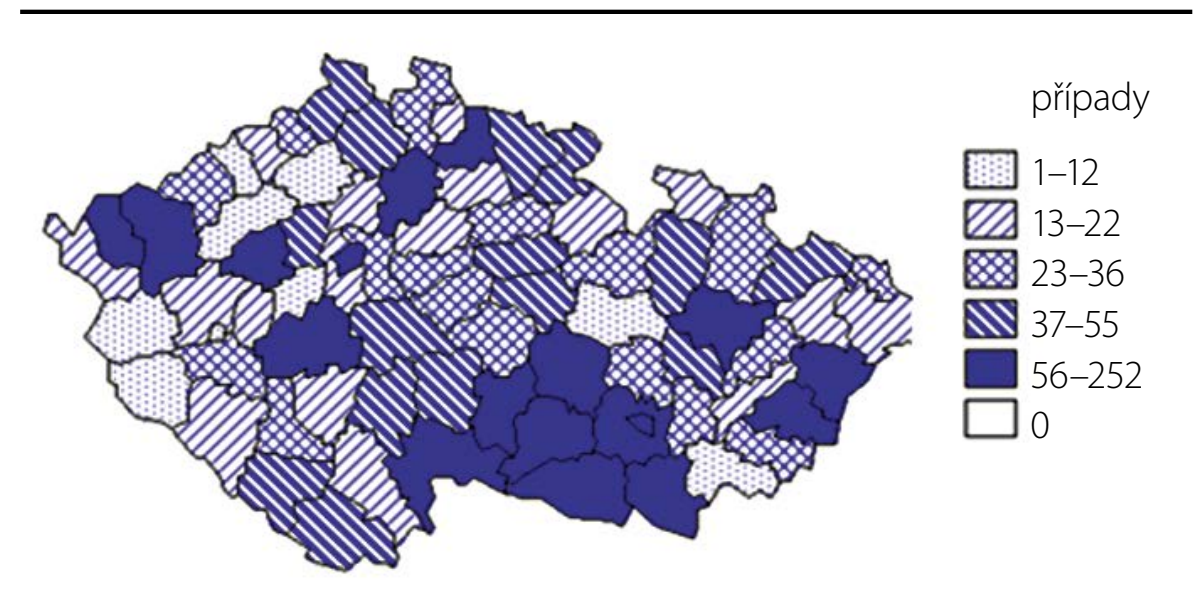


sů – viz obrázek 2. Vnímavost je všeobecná, avšak na grafu obrázku 3 jsou vidět 2 vrcholy – skupina dětí 5–9 let a dospělých 55–69 let. Incidence u žen je 1,7× vyšší než u mužů (4, 5).

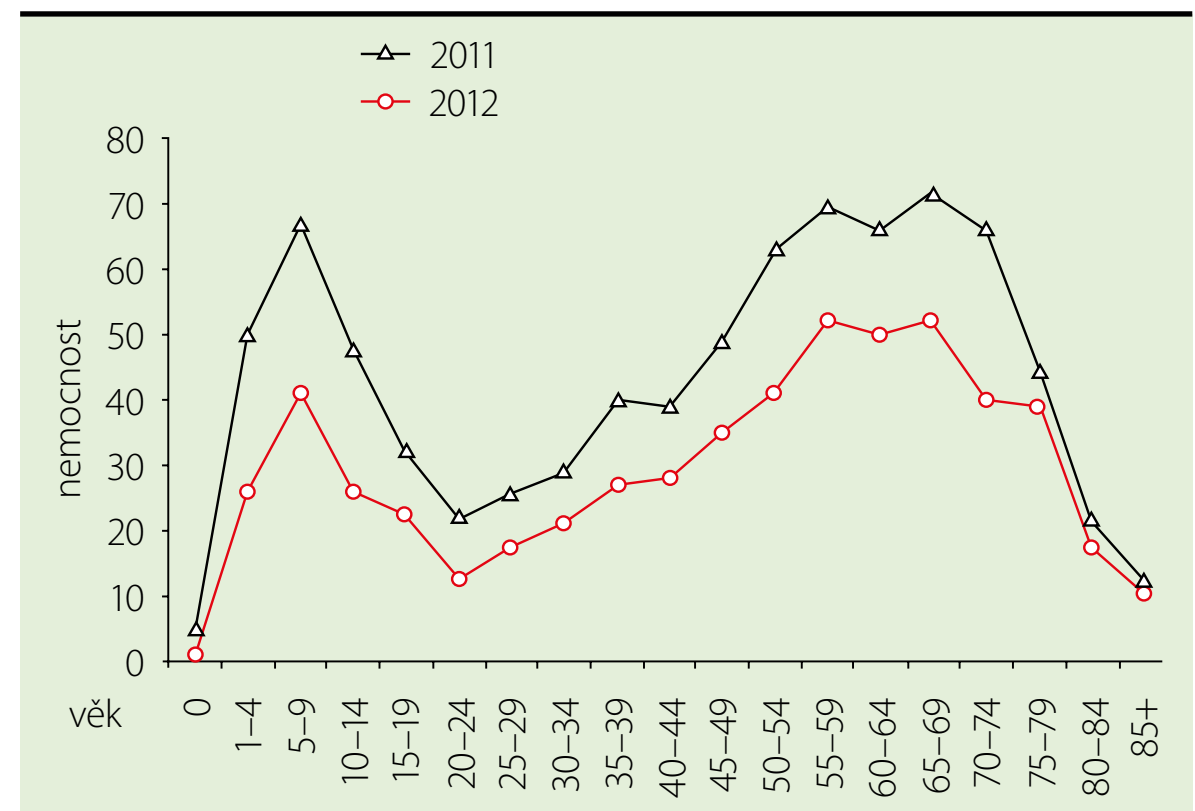
Životní cyklus klíštěte

Klíště se vyvíjí z vajíčka, přes larvu, nymfu v dospělé. Samička klade vajíčka do trávy, z nich se vylíhne asi 0,8 mm velká larva se třemi páry nohou. Tyto larvy sají na malých hlodavcích, maximálně do 10–20 cm výšky nad zemí. Z larvy se metamorfózou vyvine nymfa, asi 1,2–1,5 mm velká. Má 4 páry nohou a saje na větších savcích (zajíc, kočka, pes, ježek) do 50 cm výšky. Posléze se vyvíjí dospělec – samec 2,5 mm velký či samička až 4,5 mm velká. Dále saje již jen samička, která posléze je schopna naklást až 2 500 vajíček. Cyklus klíštěte trvá až 6 let, aktivita klíšťat začíná přibližně 14 dnů po odtání sněhu a trvá až do listopadu, případně počátku prosince. Nejvhodnějším biotopem pro klíšťata jsou listnaté lesy

Obrázek 2. Lymeská borrelióza, 2012, případy podle okresu pravděpodobné nákazy (expozice) (www.szu.cz)



Obrázek 3. Lymeská borrelióza v ČR, nemocnost podle věku na 100 000 obyvatel, 2011 a 2012, Epidat (www.szu.cz)



a nízká, hustá křoviska. Běžně se udává hranice výskytu klíšťat 600–800 metrů nad mořem, ale s postupujícím fenoménem oteplování byla aktivní klíšťata nalezena i nad 1 200 metrů nad mořem a například i v Alpách ve výškách blížících se 2 000 metrů nad mořem (1, 4).

Patogeneze onemocnění

Spirochety žijí ve střevě klíšťate. Po přisátí migrují přes stěnu střevní do slinných žláz, odkud se dostanou do svého hostitele. Tento děj trvá obvykle několik hodin. Proto riziko nákazy je tím větší, čím delší čas je klíšťe přisáté. Udává se, že odstranění klíšťate nejpozději do 24 hodin představuje minimální riziko nákazy. Větší riziko nákazy nesou i přisátá vývojová stadia – larva, nymfa – protože vzhledem ke své velikosti unikají pozornosti.

Samotné projevy onemocnění jsou dány 3 mechanismy, jednak vlastním působením spirochet na postižené tkáně, dále autoimunitní reakcí organismu a v neposlední řadě se uplatňuje vliv projevů vaskulitidy a ukládání imunokomplexů.

Borrelie se šíří v extracelulárním vazivu, posléze lymfatickými cestami a krví. Cílovými orgány, kde jsou schopné uchycení, jsou především centrální a periferní nervový systém, klouby, myokard, kosterní svaly, některé struktury oka a kůže. Jsou primárně extracelulárními patogeny, ale mohou se nalézat i intracelulárně, např. ve fibroblastech, neuroglii, endoteliích, buňkách synovie. Jsou schopny se různými mechanismy chránit před imunitou hostitele, především změnou povrchových antigenů, mohou odhodit své bičíky, aktivně unikat před fagocytózou, inaktivovat komplement, disregulovat imunitní systém (1, 2, 6).

Klinický obraz

Podle nejnovější klasifikace dělíme lymeskou borreliózu na 3 stadia:

1. Časné lokalizované stadium
2. Časné diseminované stadium
3. Pozdní diseminované stadium

Časné lokalizované stadium – projevuje se na kůži jako erythema migrans (EM).

Inkubační doba u EM se udává mezi 3 až 180 dny. Erytém se v místě přisátí klíšťate postupně zvětšuje, v typickém případě vídáme centrální výbled – obraz prstence, šířící se směrem do okrajů. V průměru může dosahovat až několik desítek centimetrů. Diagnózu podporuje průměr alespoň 5 cm, u dětí může být i menší. EM nevystupuje nad povrch kůže, není otok, samo je nebolestivé, někdy se objevuje pálení v místě EM, případně citlivost na dotyk. Může mírně svědit, Až 50 % pacientů popisuje systémové příznaky – únavu, malátnost, cephaleu, artralgie. EM představuje až 85 % všech kožních forem.

Při primárním EM rozlišujeme tyto klinické typy:

1. Erythema migrans maculare – homogenní, centrum nebledne – obrázek 4.
2. Erythema migrans annulare – červený lem na okraji, centrální výbled – obrázek 5.
3. Erythema migrans concentricum – erytém tvoří koncentrické kružnice, kde se střídá červená a bledá barva kůže, v anglické literatuře bull's eye rash – obrázek 6 (3).

Dalším projevem **časného lokalizovaného stadia** je borreliový lymfocytom (BL). BL je lividní uzlík, vznikající za 1–70 dnů



Obrázek 4. Erythema migrans – maculare (7)**Obrázek 5.** Erythema migrans – annulare (7)**Obrázek 6.** Erythema migrans – concentricum (8)

od přisátí klíštěte, velikosti od několika milimetrů do až 5 cm v lokalizacích – ušní boltec, nos, dvorec prsní bradavky, scrotum. Většinou je solitární, vzácnější mohou být 2 i 3. V 16 % je doprovázen regionální lymfadenitidou. Subjektivně nepůsobí žádné potíže. Klinicky rozlišujeme typ papulare a infiltratum (obrázek 8).

BL představuje 3–5 % všech kožních forem onemocnění.

Časné diseminované stadium na kůži je představováno projevy erythema multiple.

Erythema multiple (obrázek 7) rozumíme přítomnost 2 a více EM. Předpokládá se, že jde o projev diseminace borrelií z pri-



márního ložiska. Sekundární léze jsou menší, bledší a objevují se opožděně – o několik dnů oproti primárnímu EM.

Kloubní a svalové projevy časného diseminovaného stadia zahrnují artralgie, muskuloskeletální bolesti bez objektivních známek zánětu na kloubech či svalech a dále artritidy s objektivním fyzikálním nálezem zánětlivých změn a tvorbou výpotku. Postiženy jsou především velké klouby, zvláště kolenní kloub. Projevy artritidy bývají asymetrické a v 80 % případů jde o mono či oligoartikulární postižení. Nezřídka je i postižení svalové hmoty – myalgie, myozitidy a fibromyalgie. Projevy na pohybovém aparátu vznikají přibližně do 6 měsíců od počátku nemoci (1, 2). Představují přibližně 10–15 % všech klinických projevů LB (6).

Obrázek 7. Erythema migrans multiple (9)



Postižení nervového systému v časném diseminovaném stadiu se objevuje u 10–40 % pacientů s neléčeným EM. Projevy zahrnují aseptickou meningitidu, encephalitidu, myelitidu, radikuloneuritidu, parézy hlavových nervů, především n.VII – facialis. Typický je Garinův-Bujadouxův-Bannwarthův syndrom (GBB-syndrom) – s meningeálními projevy, bolestmi radikulárního rázu, poruchami kožního cití a periferními parézami mozkových nebo končetinových nervů. V likvoru nalézáme typický obraz lymfocytární pleocytózy – aseptického zánětu (1, 6). Neurologické projevy představují až 25 % všech klinických manifestací LB a jsou druhou nejčastější manifestací po kožních formách (6).

Obrázek 8. Borreliový lymfocytom – typ papulare (10)



Kardiální postižení se projevuje lymeskou karditidou s poruchami srdečního rytmu, nejčastějším projevem je pak atrioventrikulární blokáda. Vzácnější jsou pak myokarditidy, perikarditidy, případně poruchy sinoatriálního vedení. Postižení srdce se objevuje u 2–5 % orgánových manifestací lymeské borreliózy (11). Je jedinou smrtící formou onemocnění z důvodu náhlé smrti při AV bloádě III stupně.

Další orgánové manifestace jsou již vzácnější. Postiženo může být oko – keratitis, uveitis, konjunktivitis. Popsány jsou i orchitidy a postižení jater (1, 6).

Projevem **pozdního diseminovaného stadia** na kůži je acrodermatitis chronica atroficans (ACA). Představuje asi 1 % všech kožních forem onemocnění. Tento je rozdělen do 2 fází – zánětlivé a atrofické (obrázek 10). Zánětlivá fáze začíná do 2 let od kontaktu s klíštětem jako akutní zánět kůže, typicky je kůže lividně zbarvena, s jasně patrným edémem s typickou lokalizací nad kostními strukturami končetin. Klinicky rozlišujeme 3 typy zánětlivé fáze:

1. Typ maculare – lividně červené maculy akrálně s prosáknutím
2. Typ oedematosa – převažuje edém, lividní zbarvení méně patrné – obrázek (9)
3. Typ fibromatosa – tuhé papule a uzly barvy kůže nad lokty a malými klouby, v průměru od 1 cm do několika cm

Zánětlivá fáze později přechází v atrofickou fázi, kde je postižená kůže přirovnávána k cigaretovému papíru s prosvítáním žilní kresby. U velké části až poloviny nemocných s ACA jsou přítomny symptomy postižení jiných orgánů – artropatie, periferní neuropatie. Klinicky rozlišujeme 2 typy atrofické fáze:

Obrázek 9. Acrodermatitis chronica atroficans – zánětlivá fáze (12)



1. Typ teleangiectatica – dilatace cév, cévy prosvítají na kůži – obrázek (10)
2. Typ atrofica sensu strictiori – vymizení elastických vláken, typický vzhled cigaretového papíru – obrázek (11).

Kloubní a svalové projevy pozdního diseminovaného stadia zahrnují chronické artritidy, entezopatie, nervová soustava může

Obrázek 10. Acrodermatitis chronica atroficans – atrofická fáze (13)

být postižena chronickou encephalitidou, encephalomyelitidou, polyneuritidou, presenilní demencí. Kardiální forma pozdního stadia je spojena kardiomyopatií a oční s chronickou uveitidou (1, 6).

Diagnostika

Diagnostika zahrnuje metody přímé a nepřímé. Mezi přímé metody patří kultivace borrelií, průkaz PCR a elektronová mikroskopie.

Obrázek 11. Acrodermatitis chronica atroficans – atrofická fáze – sensu strictiori (14)

Kultivace spirochet se provádí na speciálních půdách – Kellyho půdy. V podmínkách ČR není běžně dostupná. Více rozšířená je pak elektronová mikroskopie. Rutinně se používá pouze vyšetření PCR, které je nejvýtečnější ze synoviální tekutiny s až 90% senzitivitou, v likvoru se udává v rozpětí 12–46 % a z kožní biopsie méně využívané až 90 %. Metoda je velmi specifická, senzitivita kolísá viz výše, nejnižší je v séru, přibližně na 50 % záchytu v likvoru (1, 3).

Nepřímými metodami se prokazují specifické protilátky třídy IgM a IgG. Sérologické testy neodliší akutně probíhající infekci od infekce, která již odezněla. Obecně sérologické testy nejsou standardizované a jednotlivé typy souprav nelze mezi sebou porovnávat. Prvně testujeme vždy pomocí ELISA metody, v případě positivity pak přistupujeme k imunoblotu. Tvorba IgM protilátek začíná mezi



2.–4. týdnem, IgG mezi 4.–8. týdnem. U pacientů je běžné, že protilátky IgM nezachytíme a rovnou detekujeme až protilátky typu IgG. V imunoblotu hodnotíme jednotlivé antigeny borrelií. Zatím se nepodařilo stanovit jednotná kritéria pro jejich hodnocení (3).

Závěrem je nutno zdůraznit, že diagnóza lymeské borreliózy nemůže být postavena na pouhé izolované séropozitivitě či pozitivitě PCR. Diagnóza je průnikem anamnestických údajů, klinického nálezu pacienta a výše popsaných diagnostických metod. Platí, že neléčíme séropozitivitu, ale vždy pacienta, respektive jeho klinické potíže.

Terapie

Dle doporučeného postupu české infektologické společnosti je léčba jednotlivých stadií lymeské borreliózy následující (5):

Časná LB lokalizovaná – erythema migrans:

- doxycyklin 200 mg denně (v jedné nebo ve dvou denních dávkách) p.o. (nad 8 let věku 4 mg/kg a den¹)
- amoxicilin 3× 500 mg až 1 g p.o. (50 mg/kg a den¹)
- cefuroxim-axetil 2× 500 mg p.o. (30 mg/kg a den¹)
- phenoxymethylpenicilin 3× 1–1,5 mil.j. p.o. (100.000 j./kg a den¹)
- azitromycin² 1× 500 mg p.o. (10 mg/kg a den¹), první den dvojnásobná dávka
- claritromycin² 2× 500 mg p.o. (7,5 mg/kg a den¹)

1. Dávky pro děti jsou uvedeny v závorkách, maximální dětské dávky se rovnají běžným dávkám doporučeným pro dospělé.

2. Pouze pacientům, kteří nemohou užívat doxycyklin, amoxicilin, cefuroxim-axetil či penicilin.

Délka léčby 14 dnů. Podávání doxycyklinu lze zkrátit na 10 dnů, azitromycinu na 5–10 dnů.

Časná LB diseminovaná – časná neuroborrelióza, lymeská karditida, oční formy LB:

- ceftriaxon 1× 2 g i.v., i.m. (50–75 mg/kg a den¹)
- cefotaxim × 2 g i.v. (150–200 mg/kg a den¹)
- penicilin G 4× 5 mil.j. (200.000–400.000 j./kg a den¹)
- doxycyklin³ 200–400 mg denně p.o. (u dětí nad 8 let 4–8 mg/kg a den¹)

Délka léčby 14–21 dnů.

Borreliový lymfocytom – terapie stejná jako u erythema migrans.

Pozdní LB diseminovaná:

Pozdní lymeská artritida

- doxycyklin 200 mg denně (v jedné nebo ve dvou denních dávkách) p.o. (nad 8 let věku 4 mg/kg a den¹)
- amoxicilin 3× 500 mg až 1 g p.o. (50 mg/kg a den¹)
- cefuroxim-axetil 2× 500 mg p.o. (30 mg/kg a den¹)
- azitromycin² 1× 500 mg p.o. (10 mg/kg a den¹)
- claritromycin² 2× 500 mg p.o. (7,5 mg/kg a den¹)

Délka léčby 28 dnů.

3. Zejména při alergii na betalaktamová antibiotika nebo nevhodnosti nitrožilní aplikace. Také u periferní parézy n. facialis s normálním likvorovým nálezem.



Pozdní neuroborrelióza

- ceftriaxon 1×2 g i.v., i.m. (50–75 mg/kg a den¹)
- cefotaxim 3×2 g i.v. (150–200 mg/kg a den¹)
- penicilin G 4×5 mil. j. (200.000–400.000 j./kg a den¹)
- doxycyklin³ 200–400 mg denně p.o. (u dětí nad 8 let 4–8 mg/kg a den¹)

Délka léčby 14–28 dnů.

Acrodermatitis chronica atrophicans

- doxycyklin 200 mg denně (v jedné nebo ve dvou denních dávkách) p.o. (nad 8 let věku 4 mg/kg a den¹)
- amoxycilin 3×500 mg až 1 g p.o. (50 mg/kg a den¹)
- cefuroxim-axetil 2×500 mg p.o. (30 mg/kg a den¹)
- ceftriaxon 1×2 g i.v., i.m. (50–75 mg/kg a den¹)
- cefotaxim 3×2 g i.v. (150–200 mg/kg a den¹)

Délka léčby 21 dnů.

Prevence

Prevence LB spočívá pouze v zabránění kontaktu s klíšťaty, použití repelentů, nošení přiléhavých oděvů, prohlížení kůže po návratu z přírody. Pokud je již klíště přisáté, je nejdůležitější jej odstranit v co nejkratší době, při vytažení jej netraumatizovat, nejlépe používat speciální pinzetu. Místo přisátí následně desinfikovat. Preventivní podání ATB se nedoporučuje, na zvířecím modelu byl protektivní účinek prokázán pouze v den odstranění v 74 % a účinek zcela selhával po podání ATB po 2 a více dnech. Vakcinace pro humánní potřeby není k dispozici, ve veterinární medicíně je k dispozici vakcína pro psy, kočky a koně (3, 4).

Literatura

1. Beneš J. Infekční lékařství, In: Lymeská borrelióza, 1. vydání, Praha, Galén 2009: 289–292.
2. Valešová M. Lymeská artritida. Vydání, Praha, Grada Publishing 1999.
3. Krbková L, Náterová Z. Erythema migrans. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2012; 18(6): 172–179.
4. Boštíková V, Salavec M, Šplíňo M, et al. Lymeská borrelióza – významný problém nejen v České republice. Vakciniologie 2014; 8(1): 11–19.
5. Státní zdravotní ústav ČR. Available from [www, szu.cz](http://www.szu.cz).
6. Bartůněk P, a kolektiv, Lymeská borelióza, 4. vydání, Praha, Grada Publishing 2013.
7. Available from: www.gopixpic.com.
8. Available from: pixgood.com.
9. Available from: www.merckmanuals.com.
10. Available from: www.huidziekten.nl.
11. Bartůněk P, Lymeská kardiitida, 1. Vydání, Praha, Grada Publishing 1996.
12. Available from: dermaamin.com.
13. Available from: www.dermnet.com.
14. Available from: www.danderm.dk/atlas/8–42.html.
15. Dlouhý P, Honegr K, Krbková L, et al. Lymeská borrelióza doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2011; 17(4): 144–149.

Převzato a upraveno z Dermatol. praxi 2015; 9(1): 36–39.

MUDr. Zdeněk Prokeš

Infekční oddělení Nemocnice Prostějov, SMN a. s.
Mathonova 291/1, 796 04 Prostějov
Zdenek.Prokes@npv.agel.cz



Specifika farmakokinetiky v dětském věku (absorpce, distribuce a exkrece)

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.¹, PharmDr. Jaroslav Matal, Ph.D.²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Lékárna FN Olomouc

Lidský růst a vývoj zahrnuje řadu biologických pochodů. Vliv vývojových změn při lékové expozici bývá odvislý od tělesné kompozice (např. obsah vody v těle, koncentrace sérových proteinů) a funkce orgánů důležitých při metabolizaci (např. játra) nebo exkreci (např. ledviny) léčiv. V první dekádě života jsou tyto změny poměrně dynamické a nelineární, což může způsobovat obtíže při volbě vhodné dávky léčiva. V období růstu/vývoje mohou být také reakce na řadu léčiv odlišné. Volba správného léčiva a stanovení adekvátní dávky pro dítě je proto zcela zásadní. Tohoto cíle můžeme dosáhnout jen pokud budeme mít alespoň základní znalosti o tom, jak ontogeneze ovlivňuje farmakokinetiku léčiv.

Klíčová slova: děti, farmakokinetika, absorpce, distribuce, exkrece.

Differences in Pharmacokinetics in Children

Human growth and development consists of a continuum of biologic events. The impact of these developmental changes in drug disposition is largely related to changes in body composition (e.g. body water content, plasma protein concentrations) and function of organs important in metabolism (e.g. the liver) and excretion (e.g. the kidney). During the first decade of life, these changes are dynamic and can be nonlinear and discordant making standardized dosing inadequate. During rapid phases of growth/development drug disposition and response may be altered. The main goal is to optimize drug therapy in children. This can be achieved through fundamental understanding of how ontogeny influences pharmacokinetics.

Key words: children, pharmacokinetics, absorption, distribution, excretion.

Úvod

Jedním z hlavních faktorů komplikujících farmakoterapii u dětí je odlišnost farmakokinetických dějů a jejich změny během

vývoje dětského organismu. Výběr správného léčiva je tudíž podmíněn jejich ználostí. Klíčový význam může mít především snížená vazba na bílkoviny plazmy, rela-

tivně větší objem extracelulární tekutiny, nezralost enzymatických biotransformačních systémů a ledvin a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry (1).



Absorpce

Je definována jako průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve (plazmy). Uplatňuje se u všech cest podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního. Řada faktorů ovlivňujících absorpci léčiva je závislá na věku. Žaludeční pH je u donošeného dítěte při porodu neutrální (6–8) a v průběhu následujících 24–48 hodin dosáhne hodnot pH dospělého (1–3). Potom žaludeční sekrece opět klesá a u novorozence do 1 měsíce života je pH vyšší než 5. Mezi 1. měsícem a 2. rokem života se postupně snižuje k hodnotám pH dospělého (2). Ve věku 3 let se produkce kyseliny již vyrovná produkci u dospělých. Tyto změny závislé na věku úzce souvisí s vývojem žaludeční sliznice a relativně alkalické mléko konzumované kojenci dále snižuje žaludeční kyselost (3).

Bylo prokázáno, že tyto změny v žaludečním pH ovlivňují absorpci řady léčiv. Například kyselá léčiva, jako již nepoužívaná kyselina nalidixová, jsou lépe absorbována ve své neionizované formě. V zásaditém prostředí je větší frakce ionizována a jsou proto u novorozenců hůře absorbována (3, 4).

Vyprazdňování žaludku je u dětí do 6 měsíců výrazně pomalejší než u starších dětí a u dospělých. U dospělých je vyprazdňování žaludku bifazické (rychlá fáze následovaná exponenciální pomalou fází). U nedonošených novorozenců je žaludeční vyprazdňování pomalé a lineární, což může vést k vyšší absorpci např. penicilinů (3). Intestinální motilita je u novorozenců také zpomalená. Zatímco donošení novorozenci jsou v těchto funkcích kvalitativně srovnatelní s dospělými, u nezralých je motilita GIT chaotická. Správný vývoj gastrointestinální motility významně podporuje perorální příjem potravy.

Absorpce léčiv obecně ze žaludku je nevalná a probíhá až ve střevech, jelikož plocha žaludku je v porovnání se střevem malá. Léčiv, která se přímo absorbují v žaludku je poměrně málo. Určitou úlohu hraje i povaha léčiv, „šanci“ na resorpci již v žaludku mohou mít léčiva kyselé povahy. Teoreticky by se dalo soudit, že léky, které jsou u dospělých hůře vstřebatelné, by vzhledem k prodlouženému kontaktu s žaludeční sliznicí a pomalému prázdnění žaludku, mohly mít u malých dětí lepší absorpci. Nicméně často se setkáváme spíše s tím, že mají léky u novorozenců zpomalenou a nekompletní absorpci. Až ve 3 měsících věku by měla být absorpce srovnatelná s absorpcí u dospělých (3).

Pankreatické a biliární funkce, bakteriální mikroflóra a aktivita enzymatických transportérů jsou u novorozenců nezralé. Mikroflóra zažívacího traktu kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku.

Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv (1).

U topicky aplikovaných léčiv je třeba brát v potaz menší tloušťku stratum corneum, a to zejména u předčasně narozených dětí (5). Poměr povrchu těla k váze je u dětí mnohem vyšší než u dospělých, tudíž lokálně aplikovaná léčiva mohou v porovnání s dospělými vykazovat mnohem vyšší absorpci a tím pádem i toxicitu (6).

Distribuce

Distribuce je proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů. Postnatální



změny v tělesné kompozici, odlišnosti ve vazbě na plazmatické proteiny a tkáně a hemodynamické faktory (srdeční výdej, tkáňová perfúze a membránová permeabilita) ovlivňují distribuci léčiv u dětí (7).

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku (15 % tělesné hmotnosti vs. 20 % u dospělého) a svaloviny (o 25 % méně než u dospělého). Dále je potřeba počítat s větším objemem celkové tělesné vody (CTV). Po narození zaujímá CTV 70–75 % hmotnosti novorozence v porovnání s dospělým, u kterého je to jen 50–55 %. Také extracelulární komponenta je větší (40 % vs. 20 % u dospělého). Distribuční objem hydrofilních léčiv je zde proto větší. Příkladem může být gentamicin nebo amikacin, které mají u novorozenců větší distribuční objem, a ten má během dětství tendenci se postupně snižovat. Jelikož se aminoglykosidy na plazmatické proteiny váží jen minimálně, bývají tyto odlišnosti vysvětlovány zejména změnami v procentuálním zastoupení tělesné vody (3).

Hodnot dospělého člověka dosahuje distribuční objem přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Prudký pokles se týká extracelulární tekutiny, která se u donošeného jedince ustálí kolem 3. měsíce, u nedonošeného asi o 3 měsíce později. Intracelulární tekutina se chová opačně. Její obsah postupně narůstá přibližně do 3. měsíce (8). Změny v distribučním objemu jsou pro farmakokinetiku léčiv zásadní, proto je tento parametr součástí vzorců pro přesný výpočet dávkování pro nejmladší děti. Větší distribuční objem u nejmenších dětí znamená, že stejná dávka (vztaženo ke hmotnosti dítěte) může způsobit, že maximální plazmatická koncentrace bude nižší než u dospělého.

Nicméně průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou na distribučním objemu nezávislé (3).

U novorozenců a kojenců je snížené množství plazmatických vazebných proteinů, což vede k vyšší volné frakci podaných léčiv. Na vyšších hladinách léčiv se podílí také vzestup hladin bilirubinu a volných mastných kyselin po narození (9). Ačkoli je koncentrace léčiv v určité tkáni výsledkem pasivní difuze po koncentračním spádu, exprese buněčných efluxních transportérů může tento stav změnit. Nejvíce známým a prozkoumaným transportérem je ABCB1 (označovaný též MDR1 nebo dříve označovaný jako P-glykoprotein), schopný exkretovat z buněk léčiva a jiná xenobiotika za fyziologických i patologických podmínek. Tkáně s nejvyšším obsahem ABCB1 jsou enterocyty, buňky renálních tubulů, hepatocyty a např. maligní buňky (10). Z hlediska ontogeneze P-glykoproteinu jsou k dispozici pouze omezená data. Studie provedená *post mortem* u novorozenců ve věku 23–42 týdnů gestačního věku ukazuje na stejnou lokalizaci, ale na nižší expresi ABCB1 ve srovnání s dospělým (11).

Exkrece

Exkrece léčiv zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity. Uskutečňuje se zejména ledvinami, ale také žlučí, stolicí, plícemi atp. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory jak ze strany léku, tak pacienta. Řada léčiv, včetně penicilinů, cefalosporinů, digoxinu a aminoglykosidů jsou ledvinami vylučovány v nezměněné podobě. Všechny jsou filtrovány glomeruly (filtrace závisí na velikostimolekuly), a některé jsou také reabsorbovány a vylučovány tubulárními buňkami (např. peniciliny, cefalosporiny a fenobarbital) (3).



Dozrávání renálních funkcí je dynamický proces začínající 9. týden gestačního vývoje a je ukončen ve věku 2 let. Takovýto vývoj je samozřejmě podmíněn správným vývojem ledvin, který je ukončen ve 36. týdnu (12).

Exkrece ledvinami probíhá glomerulární filtrací (GF) a aktivní tubulární sekrecí. Na výsledku se podílí i pasivní a aktivní tubulární reabsorpce. Při narození je jak GF, tak tubulární sekrece snižena, nicméně filtrace je vyvinuta relativně více.

U předčasně narozených novorozenců je počet glomerulů nižší, než u donošených, kteří mají počet glomerulů stejný jako dospělí. Proces zrání ledvinových struktur a funkcí je spojen s prodloužováním a vyzráváním tubulů, zvýšeným průtokem krve ledvinami a zlepšením efektivity filtrace. Navíc je tok krve přemístěn z hlubších do více povrchových nefronů. Zlepšení GF záleží jak na gestačním, tak na postnatálním věku (3). GF je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejrychlejší vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8–12 měsíců po porodu. Hodnoty odpovídající 50 % GF dospělých je dosaženo přibližně v 6. týdnu života. V prvním roce věku GF dítěte odpovídá 90 % GF dospělého.

Tubulární sekrece je po narození také nedostatečná, a to zejména z důvodu špatné perfúze a nevyvinutého zásobování energií. Hodnot srovnatelných s dospělým organismem je dosaženo až od 24. měsíce života (3).

Klasická představa je, že léky které jsou metabolicky inaktivovány v játrech, nejsou ovlivněny sníženými renálními funkcemi. Nicméně ve většině případů je metabolit (ať už aktivní nebo neaktivní) eliminován prostřednictvím GF nebo tubulární sekrece právě ledvinami. Redukovaná tubulární sekrece u nedonošených

novorozenců může vyústit v nárůst plazmatických koncentrací neaktivního metabolitu, ale díky enterohepatálnímu cyklu může dojít ke zvýšení koncentrace původního léku (3).

Znalost těchto dynamických principů je klíčová v plánování a nastavování léčby u novorozenců. S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem musíme tedy počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko existuje v prvních třech měsících života. V tomto období se proto u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky. Obzvláště opatrní bychom měli být u nedonošených novorozenců (1, 3, 13, 14).

Závěr

Téma volby léků a odlišností ve farmakokinetice léčiv u dětí je poměrně obsáhlé. Výběr správného léčiva pro dítě nebo adolescenta je podmíněn znalostmi specifik ve farmakokinetice. Důležité je především zhodnocení renálních funkcí a s tím související schopnost eliminace léčiv. Také řada faktorů ovlivňujících absorpci a distribuci léčiv je závislá na věku. Pochopení této problematiky by mělo pomoci používat účelnou farmakoterapii, ale také předcházet závažným nežádoucím účinkům.

*Zpracováno s podporou grantu
IGA UPOL LF_2014_008.*

Literatura

1. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.



2. Rodbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. Scand J Gastroenterol. 1967; 2: 209–213.
3. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1997; 43(1): 222–227.
4. Silvers J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. Pediatrics 1973; 51: 578–580.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003; 18; 349(12): 1157–1167.
6. Amato M, Huppi P, Isenschmid M, Schneider H. Developmental aspects of percutaneous caffeine absorption in premature infants. Am J Perinatol. 1992; 9: 431–434.
7. Seyberth HW, Rane A, Schwab M. Pediatric Clinical Pharmacology. Heidelberg: Springer, 2011.
8. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003; 55(5): 667–686.
9. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol. 1971; 3(4): 189–193.
10. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 59–98.
11. Tsai C, Ahdab-Barmada M, Daood MJ, Watchko JF. P-glycoprotein expression in the developing human central nervous system: cellular and tissue localization. Pediatr Res 2001; 47: Suppl: 436A.

12. Van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, Neijens HJ, de Groot R. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(6): 650–659.
13. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. Toxicology. 2003; 192(1): 37–48.
14. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. Pediatr Nephrol. 1991; 5(6): 675–679.

Článek doručen redakci: 14. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2014

Převzato a upraveno z *Pediatr. praxi* 2014; 15(6): 337–339.

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

petra.matalova@fnol.cz



Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová,
doc. RNDr. PhMr. Václav Rusek, CSc.

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



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, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa
na rok 2014 je 840 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**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 otištění rukopisu není právní nárok.**



The screenshot shows the 'Praktické lékárenství' PDF viewer interface. The document is titled 'Praktické lékárenství 4e 2024'. The interface includes a sidebar with thumbnails, a main viewing area, and a bottom toolbar. Annotations point to various features:

- Aktuální strana**: Points to the page number '1 / 56' in the top right corner.
- Vyhledávání v dokumentu**: Points to the search bar in the top right corner.
- Místo pro zobrazení:** Points to the main viewing area, listing:
 - obsahu
 - náhledů stránek
 - záložek
 - výsledků vyhledávání
- Odkaz na časopis**: Points to the 'Praktické lékárenství' link in the top left corner.
- Obsah**: Points to the 'Obsah' (Table of Contents) button in the bottom toolbar.
- Náhledy stránek**: Points to the 'Náhledy' (Page Thumbnails) button in the bottom toolbar.
- Záložky**: Points to the 'Záložky' (Bookmarks) button in the bottom toolbar.
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích**: Points to the social media sharing icons in the bottom toolbar.
- Nástroj k výběru textu**: Points to the text selection tool icon in the bottom toolbar.
- Tisk**: Points to the 'Tisk' (Print) button in the bottom toolbar.
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače**: Points to the 'Uložit' (Save) button in the bottom toolbar.
- Nástroj k ovládání zvuku**: Points to the volume control icon in the bottom toolbar.
- Nástroje k zvětšení strany**: Points to the zoom controls in the bottom toolbar.
- Navigační prvky pro posun stránek**: Points to the navigation buttons (back, forward, etc.) in the bottom toolbar.

www.praktickelekarenstvi.cz

