

Praktické lékárenství

2022

4^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 18 | 2022

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Eliminační poločas není jen farmakologický profil

Postavení pioglitazonu v moderní léčbě diabetes mellitus 2. typu

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

Teofylin – skrytá nebezpečí

Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu
Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí vám další články.

Pěkné čtení vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

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...

Obsah

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

e4 Ondřej Strýček, Jitka Kočvarová

Eliminační poločas není jen farmakologický profil

e11 Pavlína Piňhová

Postavení pioglitazonu v moderní léčbě diabetes mellitus 2. typu

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

e20 Pavel Čermák, Josef Švéda, Jan Dvořák

Teofylin – skrytá nebezpečí

e27 Jitka Rychlíčková, Vendula Kubíčková

Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe



Praktické lékárenství

Ročník 18, 2022, číslo 4e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA
doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
Mgr. Jana Martinásková,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
doc. PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
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.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



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

IČ: 25553933

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: DTP Solen, Michal Bajnok, bajnok@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 4 čísla
na rok 2022 je 560 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.**



Eliminační poločas není jen farmakologický profil

MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Jitka Kočvarová¹

¹Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

Při výběru optimálního léčiva se zaměřujeme na několik klíčových charakteristik léku. Farmakokinetický profil je většinou při tomto výběru tím méně podstatným faktorem. Cílem následujícího sdělení je srozumitelně vysvětlit, proč bychom měli věnovat pozornost eliminačnímu poločasu jako důležitému farmakokinetickému údaji. Dále chceme poukázat, jakou roli hraje u protizáchvatových léčivých přípravků, u kterých je stabilita plazmatických hladin léku klíčová.

Klíčová slova: eliminační poločas, protizáchvatové léčivé přípravky, epilepsie.

Elimination half-life is not just a pharmacological profile

When choosing the optimal drug, we focus on several key characteristics of the drug. The drug pharmacokinetic profile is usually a less significant factor in this choice. The aim of the following article is to clearly explain why we should pay particular attention to the elimination half-life as an important pharmacokinetic parameter. We also want to point out its role in anti-seizure medication, for which the stability of plasma drug levels is essential.

Key words: elimination half-life, anti-seizure medication, epilepsy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D., ondrej.strycek@fnusa.cz
Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z: Neurol. praxi. 2022; 23(3): 227–230
Článek přijat redakcí: 10. 4. 2022
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2022



Protizáchvatové léčivé přípravky (anti-seizure medication – ASM) se používají v léčbě epilepsie. Jejich počet neustále narůstá a můžeme tak vybírat z celé plejády možností. Jelikož je až u poloviny pacientů dosaženo bezzáchvatovosti při užívání prvního zvoleného léku, měli bychom vždy právě iniciální lék vybírat velmi pečlivě (Kwan et Brodie, 2000). Bude totiž pravděpodobně lékem, který bude velká část pacientů užívat velmi dlouho (možná až do konce života). Při výběru optimálního ASM je třeba se zaměřit především na typ epilepsie (záchvatů), charakteristiky pacienta (věk, pohlaví, komorbidita a již užívaná léčiva) a poté na možné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou typickou farmakodynamickou vlastností. Farmakodynamika se zabývá účinkem léků na organismus. Nicméně existuje i velmi důležitá farmakokinetika, která nás informuje o osudu léčiva v organismu (zjednodušeně – co udělá organismus s lékem). Farmakokinetické údaje by neměly být při výběru léčiva opomenuty. Se znalostí farmakokinetiky jsme schopni predikovat koncentraci léku v krvi v závislosti na dávce, intervalu mezi dávkami a na formě (perorálním či intravenózním) podání.

Farmakokinetických údajů, kterých k tomu využíváme, je hned několik. Zvláštní význam má pro lékaře eliminační poločas, neboli biologický poločas eliminace, označovaný symbolem $t_{1/2}$. Pokud bychom si měli u ASM pamatovat jeden farmakokinetický parametr, měl by to být, alespoň orientačně, právě $t_{1/2}$. Eliminační poločas je podle definice čas, za který klesne koncentrace látky na polovinu (v tzv. lineární kinetice a po jedné dávce). Znalost eliminačního poločasu nám dává na počátku léčby představu o tom, za jak dlouho dosáhneme rovnovážného stavu (steady state). To znamená setrvalé hladiny léku, jehož koncentrace v plazmě již výrazněji nestoupá ani neklesá, ale osciluje kolem určité hodnoty (cílem je hodnota

terapeutická). V tomto období lze teprve zhodnotit léčebný efekt léčiva. Hned v úvodu je třeba zdůraznit, že terapeutická dávka ASM se u daného pacienta neřídí naměřenou koncentrací léčiva v plazmě, ale jeho klinickou účinností. Každý pacient má tak své individuální terapeutické rozmezí, které se může od arbitrárního lišit. Zásadní je vždy dosažení kompenzace epilepsie a nikoliv dosažení určité koncentrace v plazmě. Typicky to platí především pro „novější“ ASM (např. i levetiracetam – LEV, lamotrigin – LTG, zonisamid – ZNS aj.), u kterých je výrazná variabilita mezi klinickým efektem a plazmatickou koncentrací (Aícua-Rapún et al., 2020). Malá korelace mezi klinickou účinností a hladinou v plazmě je i u některých starších ASM, třeba u valproátu (VPA). U něj je zásadní monitorace z hlediska možné toxicity. U některých ASM (např. perampanel – PER) není ani terapeutické rozmezí validně stanovitelné, a proto není jejich monitorování ani doporučeno (až na specifické případy jako třeba ověření užívání léčiv apod.) (Steinhoff et al., 2019). U jiných ASM (např. u fenytoinu – PHT) naopak ale klinická účinnost dobře koreluje s všeobecně stanoveným terapeutickým rozmezím. Za terapeutický (či toxický) efekt je vždy odpovědná volná frakce léku v plazmě (tj. nenavázaná na bílkoviny). Proto bychom měli monitorovat právě tuto. Pokud máme k dispozici jen celkovou koncentraci, je nutné volnou frakci vypočítat z celkové hladiny léku a hladiny albuminu. Následující příklady se týkají léčiv s tzv. lineární kinetikou (neboli s kinetikou prvního řádu). Při ní je rychlost eliminace léčiva úměrně závislá na jeho dávce a tedy koncentraci v plazmě (při narůstající koncentraci léčiva roste úměrně rychlost jeho eliminace a naopak). Tato lineární kinetika se týká většiny léků a tedy i většiny ASM, kromě PHT a částečně i VPA, karbamazepinu (CBZ) a gabapentinu. Ty podléhají nelineární farmakokinetice (kinetice nultého řádu), při níž je rychlost eliminace konstantní a nezávislá na koncentraci léku



v plazmě. Dosažení rovnovážného stavu u léku s lineární kinetikou lze odvodit z $t_{1/2}$. Zjednodušeně k němu dochází zhruba za dobu jeho 5násobku, tzn. v čase $5 \times t_{1/2}$ (přesněji v tomto čase dosáhneme 97% hladiny stavu rovnovážného, což pro účely zjednodušení považujeme za náš cíl).

Například pokud začneme léčbu ASM s $t_{1/2}$ 8 hodin, bude rovnovážného stavu při dané dávce léku (optimální koncentrace) dosaženo za asi 2 dny (40 hodin). Pokud si ale vybereme lék s $t_{1/2}$ 100 hodin, bude této optimální koncentrace dosaženo až téměř za 3 týdny (500 hodin).

Modelový příklad nárůstu koncentrace a fluktuace hladin léku s krátkým a dlouhým $t_{1/2}$ je zobrazen na obrázku 1. V případě nutnosti rychlejšího dosažení optimálních léčebných hladin (např. u pacienta s vysokým počtem záchvatů, u něhož je cílem rychlá kompenzace) bychom proto neměli používat léčiva s dlouhým $t_{1/2}$. Analogie platí pro eliminaci léčiva. Za dobu $t_{1/2}$ sice poklesne hladina léčiva na polovinu, ale téměř plného vyloučení (v tomto případě přesně z 97 %) dosáhneme v čase rovném 5násobku $t_{1/2}$. ASM s krátkým $t_{1/2}$ se bude vylučovat nepoměrně kratší dobu než to s dlouhým, jehož kompletní vyloučení může trvat i týdny. To ale přináší nesporné výhody právě v léčbě epilepsie. Eliminační poločasy jednotlivých ASM jsou uvedeny v Tab. 1.

První výhodou dlouhého $t_{1/2}$ je dávkování léčiv. Léčiva s dlouhým $t_{1/2}$ se podávají jednou denně, léčiva s krátkým naopak vícekrát denně. To přináší komfort pro pacienta a zvyšuje se tím i jeho compliance s léčbou (Claxton et al., 2001). Proto se mnohé léky s původně krátkým poločasem pomocí farmaceutických výrobních postupů připravují ve formách s prodlouženým účinkem (extended release – ER). V této souvislosti je nutné upozornit na dvě skutečnosti. Úpravou léku na formu ER se mění především jeho absorpce, ale nemění se významně jeho $t_{1/2}$. Jinými slovy tento

Tab. 1. Eliminační poločasy jednotlivých protizáchvatových léčivých přípravků

ASM	$t_{1/2}$	ASM s krátkým $t_{1/2}$
brivaracetam	7–8	
gabapentin	5–9	
lakosamid	13	
levetiracetam	6–8	
pregabalin	5–7	
primidon	7–22	
rufinamid	8–12	
stiripentol	4,5–13	
tiagabin	7–9	
valproát	12–16	
vigabatrin	5–8	
eslikarbazepin	20–24	ASM s dlouhým $t_{1/2}$
etosukcimid	40–60	
fenobarbital	70–140	
fenytoin	30–100	
karbamazepin	10–56*	
klobazam	30–48	
klonazepam	17–56	
lamotrigin	15–35	
perampanel	66–110	
topiramát	20–30	

Tab. 1. Eliminační poločasy jednotlivých protizáchvatových léčivých přípravků – pokračování

zonisamid	50–70	ASM s dlouhým $t_{1/2}$
-----------	-------	-------------------------

Vybrané protizáchvatové léčivé přípravky rozdělené podle eliminačního poločasu na s krátkým (průměrně do 20 hodin) a dlouhým (průměrně nad 20 hodin). V rámci těchto dvou skupin jsou léky seřazeny abecedně. Zpracováno podle Patsalos a St. Louis (2018) a Gidal et al. (2021).

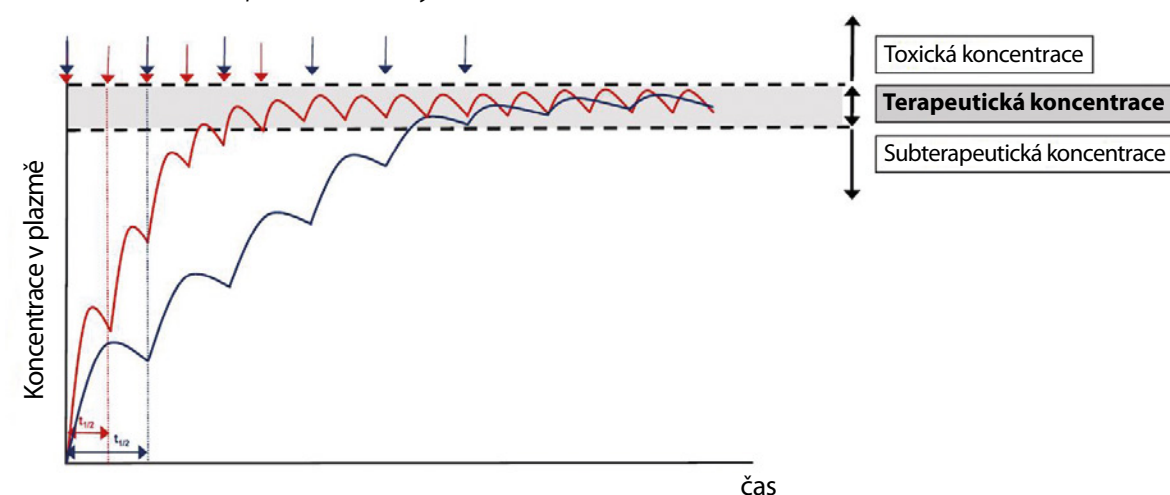
$t_{1/2}$ – eliminační poločas, ASM – anti-seizure medication – protizáchvatové léčivé přípravky,

*eliminační poločas léku klesá při opakovaném užívání.

lék se především pomalu a postupně vstřebává, což prodlužuje jeho nástup účinku. Jeho eliminace z těla, po tom co je vstřebán a roz distribuován, zůstává stejně rychlá. Dále je logické, že tyto lékové formy nelze drtit ani pūlit, protože by tak svůj prodloužený účinek ztratily. Ještě je třeba zmínit, že nejčastěji se pod pojmem eliminační poločas udává tzv. terminální eliminační poločas (ten se udává v souhrnu údajů o přípravku). Může však být zavádějící u léků s komplexnější absorpcí a distribucí v těle (typicky léky ER nebo topiramát – TPM). U nich je třeba brát v potaz především tzv. efektivní eliminační poločas, který se od terminálního může lišit.

Ne vždy koreluje $t_{1/2}$ s nutným počtem dávek. Například u LEV $t_{1/2} = 8$ hodin bychom předpokládali nutnost podávat jej více 3× denně. Není tomu tak, díky vlastnostem LEV, jehož délka účinnosti převyšuje eliminační

Obr. 1. Model plazmatických koncentrací léčiv



Model plazmatických koncentrací léčiv léku s krátkým a dlouhým eliminačním poločasem. Červeně je znázorněn lék s krátkým a modře lék s dlouhým (dvojnásobným) eliminačním poločasem. Svislé šipky nad obrázkem označují prvních šest dávek léku, které tak ohraničují 5násobek eliminačního poločasu léku, kdy je dosaženo rovnovážného stavu. Patrný je rozdíl mezi rychlostí dosažení rovnovážného stavu a dále mezi fluktuacemi hladin jednotlivých léků. $t_{1/2}$ – eliminační poločas. Zpracováno volně podle Southwood et al., 2018.

poločas, a proto jej můžeme podávat 2× denně (Patsalos, 2000). Naopak třeba TPM má sice poměrně dlouhý terminální $t_{1/2}$ (nad 20 hodin), ale je podáván rozděleně ve dvou dávkách. Při podávání jednou denně totiž významně kolísají jeho hladiny. Stejně to platí pro PHT či pro benzodiazepiny s dlouhým $t_{1/2}$ (např. klobazam). U těchto je rozdělení do dílčích dávek nutné právě kvůli minimalizaci fluktuací koncentrace a z toho plynoucích výrazných nežádoucích účinků. Etosukcimid (ETX) má taktéž dlouhý poločas a jeho koncentrace při podávání jednou denně proto nekolísají. Podáván je však rozděleně do dvou či tří dávek pro minimalizaci nežádoucích gastrointestinálních účinků (Dooley et al., 1990). Překvapivě jsou ale neracionálně některé léky s velmi dlouhým $t_{1/2}$ (např. ZNS) často předepisovány rozděleně do dvou dávek např. z obavy před možnými ne-



žádoucími účinky. Díky dlouhému $t_{1/2}$ a malým fluktuacím hladin je však lze bezpečně užívat jednou denně. Vzhledem k poměrně dlouhému $t_{1/2}$ lze podávat jednou denně i např. LTG, ale u něj je vyšší pravděpodobnost nežádoucích fluktuací hladin než např. u zmíněného ZNS. Vhodné je, aby frekvence podávání léčiv během dne byla individualizovaná. Ne vždy je třeba dodržovat rigidní dávkovací schéma (například po 12 hodinách přesně), ale může být výhodnější některou z dávek posunout časově dopředu či dozadu (například podle spánkového režimu pacienta či nejčastější doby výskytu záchvatů).

Druhá výhoda léčiv s dlouhým $t_{1/2}$ se týká event. vynechání dávky léku. Pokud pacient vynechá (např. zapomene užít) jednu dávku léku s dlouhým $t_{1/2}$, jeho plazmatická koncentrace klesne minimálně a klinický dopad bude zanedbatelný. U některých léků s velmi dlouhým $t_{1/2}$ (např. PER) je dokonce v případě opomenutí dávky (a uplynutí určité doby od času obvyklého užití) doporučeno pokračovat až v dávce následný den a neužívat lék hned, jak je to možné. Pokud ale vynecháme dávku léčiva s krátkým $t_{1/2}$ (např. 8 h), může klesnout jeho plazmatická koncentrace do té míry, že se projeví průlomovým záchvatem. U těchto léků platí, že pokud pacient lék zapomene užít, má to udělat hned, jak si na vynechanou dávku vzpomene.

Analogie platí v případě příliš vysoké koncentrace léku, kdy chceme odhadnout, na jak dlouho je třeba dávku vynechat, aby hladina léku klesla do optimálních hodnot. V případě s dlouhým $t_{1/2}$ to může být velmi dlouhá doba. Vše lze jednoduchým (logaritmickým) vzorcem spočítat, ale pro představu stačí následující příklady.

Pokud je u užívaného léku s $t_{1/2} = 100$ hodin (např. PER) jeho koncentrace v plazmě překročena 1,5násobně, můžeme čekat 57 hodin, než

klesne hladina na optimální úroveň, a teprve poté zahájit opětovné podávání. V případě léku s $t_{1/2} = 8$ hodin (např. LEV) to bude ale jen zhruba 4,5 hodiny.

Zásadní znalostí je, které faktory mohou $t_{1/2}$ ovlivnit. Jedná se především o jaterní a ledvinový metabolismus (podle toho jakou hlavní cestou je daný lék eliminován), případně s tím ještě související celkový tělesný obsah vody nebo obsah sérových bílkovin. Z klinicky relevantních situací se s takovými změnami setkáváme při různých chorobách, abnormálním výživovém stavu, v těhotenství, ve stáří a při užívání určitých jiných léků. Zvláštní pozornost by měl lékař věnovat právě lékovým interakcím. Některé interakce jsou lékařům velmi dobře známy. Pokud však interakce neznáme, je lepší kombinovat léky, které se vzájemně neovlivňují. Ne vždy je to ale možné. V případě, že potřebujeme kombinovat léky, z nichž jeden zkracuje $t_{1/2}$ druhého (například karbamazepin zkracuje $t_{1/2}$ celé řady ASM), můžeme situaci vyřešit zvýšením dávky (či přidáním další dávky) a při titraci můžeme postupovat rychleji. Analogicky pokud jeden lék prodlužuje $t_{1/2}$ druhého, je dávku třeba snížit, titrovat pomaleji a lék je možné podávat v menším počtu denní dávek. Například VPA prodlužuje $t_{1/2}$ LTG (z původních průměrných 24 hodin až na 60 hodin), proto se při titraci LTG jako přídatného léku k terapii VPA používá pomalejší titrační schéma a LTG je doporučené podávat jen v jedné denní dávce (Thompson et al., 2008). Při výběru optimálního léčiva se z hlediska eliminačního poločasu nabízí otázka, zda je obecně výhodnější používat v léčbě léky s delším či kratším poločasem. Na to může být celá řada odpovědí v závislosti na úhlu pohledu. Pokud vezmeme v úvahu možnost dekompenzace onemocnění, budou optimální léky s dlouhým $t_{1/2}$ (nad 20 hodin). Riziko akutní hospitalizace z důvodu epilepsie (či jiného než epilepsie, jako např. traumata) je



u pacientů užívající ASM s dlouhým $t_{1/2}$ významně nižší než u pacientů užívajících ASM s krátkým $t_{1/2}$, jak ukazuje retrospektivní analýza zahrnující 4 984 pacientů (Cramer et al., 2019). Léky s dlouhým $t_{1/2}$ a tedy dávkováním 1× denně tak vedou u pacientů k lepší adherenci, nižší fluktuaci hladin, nižšímu výskytu průlomových záchvatů, větší kapacitě „odpustit“ pacientovi vynechanou dávku, nižšímu počtu hospitalizací a lepší kvalitě života (Gidal et al., 2021). Názorně tyto výhody ilustruje další recentní studie, zabývající se pacienty s nedostatečně kompenzovanou epilepsií, která je dána nízkou adherencí k léčbě. U těchto nemocných se kompenzace epilepsie zlepší, když přejdou z preparátu užívaného vícekrát denně na lék užívaný pouze jedenkrát denně (Kim et al., 2021). Mezi moderní ASM s dlouhým poločasem podávané standardně jednou denně řadíme především PER, eslikarbazepin (ESL) a ER formy některých ASM. Dále lze jednou denně efektivně podávat i ZNS a LTG. Jak již bylo zmíněno, TPM, PHT a ETX mají sice také dlouhý poločas, ale podáváme je rozděleně ve dvou denních dávkách. Velmi dlouhý poločas má i fenobarbital (PB), nicméně jej v léčbě využíváme výjimečně. Při výběru ASM je však třeba vždy dodržovat indikační kritéria (např. PER je schválen jen jako přídatná léčba). Léky s dlouhým $t_{1/2}$ mají i své nevýhody. Jedná se především o delší trvání titrace (a dobu dosažení rovnovážné plazmatické hladiny), a proto se nehodí k řešení urgentních situací. Ve všech ostatních případech však nabízí proti ASM s krátkým poločasem klinicky relevantní výhody.

Na závěr uvádíme názornou kazuistiku

Jedná se o 63letou ženu s farmakorezistentní epilepsií spánkového laloku vpravo od 6 let věku. Trpěla frekventními fokálními záchvaty s poruchou vědomí (focal onset impaired awareness seizures – FIAS) v počtu 10/měsíc

a fokálními záchvaty přecházejícími do bilaterálních tonicko-klonických (focal to bilateral tonic-clonic seizures – FBTCs) v počtu 2/měsíc. V záchvatech se často poranila (fraktury, popáleniny). Léčena byla LEV (3 000 mg/den) a ESL (400 mg/den – vyšší dávky netolerovala). V předchozím období vyzkoušela celou řadu antiepileptik (CBZ, LTG, PHT, PB, klonazepam, lakosamid). Pro vysokou frekvenci záchvatů byl do terapie zaveden PER, postupně titrovaný do 8 mg/den. FBTCs vymizely zcela a frekvence FIAS klesla o 80 %. Po došetření byla pacientka zhodnocena jako vhodná kandidátka chirurgické léčby epilepsie a podstoupila anteromediální temporální resekci vpravo. Histologicky se jednalo o hipokampální sklerózu typ I (dle klasifikace ILAE 2013). Medikace byla ponechána beze změn. Pooperačně byla 8 měsíců bez záchvatů. Následně se u pacientky objevily tři FBTCs během jedné noci. Zpětně bylo zjištěno, že si pacientka cíleně vysadila PER, aniž by se poradila s ošetřujícím lékařem. Chtěla vyzkoušet, zda by bylo možné lék vysadit, když už je 8 měsíců bez záchvatů. Záchvaty se u ní objevily 72–80 hodin po vysazení PER. Po znovuzavedení PER do léčby je pacientka plně kompenzována (nyní 4,5 let od operace). Pokračuje v léčbě kombinací LEV (3 000 mg/den) a PER (8 mg/den), ESL byl následně vysazen. Při noncompliance pacientky došlo, díky dlouhému eliminačnímu poločasu, k recidivě záchvatů po více než 72 hodinách po vysazení léku. Tento případ prakticky ilustruje, jak dlouho po vysazení přetrvává léčivo s dlouhým $t_{1/2}$ v terapeutických hladinách. Takto může zabránit recidivě záchvatů při náhodném (neúmyslném) vynechání i několika dávek léku za sebou.

Z klinického hlediska je eliminační poločas velmi důležitý údaj, který by měl být brán v potaz při volbě léku. Léčiva s dlouhým poločasem nabízejí velmi důležitou stabilitu plazmatických hladin. U těchto léků trvá delší do-



bu, než je této stability dosaženo. Proto se nehodí pro situace vyžadující rychlou titraci léčiva. Nicméně dlouhý poločas a stabilita plazmatických hladin přináší celou řadu výhod. Především umožňuje podávání léku v jedné denní dávce a vede tak u pacientů k lepší adherenci a nižší pravděpodobnosti průlomového záchvatu, při vynechání dávky. Proto mohou být léky s velmi dlouhým eliminačním poločasem optimálními ASM, nejenom

u pacientů s problematičtější adherencí k léčbě. Při rozhodování o léčbě bychom tedy měli zařadit i úvahu, zda bude pro pacienta přínosnější rychlá titrace a nástup účinku ASM s krátkým poločasem, anebo pro něj bude výhodné „počkat“ si na stabilní hladinu ASM s dlouhým poločasem s benefitem vyšší stability koncentrace a nižšího rizika průlomových záchvatů.

LITERATURA

1. Aícua-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol*. 2020;87(1):22-29. doi: 10.1002/ana.25641.
2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
3. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*. 2002;3(4):338-342. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00037-9.
4. Dooley JM, Camfield PR, Camfield CS, et al. Once-daily ethosuximide in the treatment of absence epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1990;6(1):38-9. doi: 10.1016/0887-8994(90)90076-d.
5. Gidal BE, Ferry J, Reyderman L, et al. Use of extended-release and immediate-release anti-seizure medications with a long half-life to improve adherence in epilepsy: a guide for clinicians. *Epilepsy Behav*. 2021;120:107993. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107993
6. Kim SH, Lee H, Kim DW. Switching antiepileptic drugs to once-daily dosing regimens in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand*. 2021 Jan;143(1):51-55. doi: 10.1111/ane.13333.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
8. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85(2):77-85. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00052-2.
9. Patsalos PN, St Louis EK. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs – third Edition*. Cambridge University Press. 2018;19-249. doi: 10.1017/9781108669399.
10. Southwood RL, Fleming VH, Huckaby G. *Concepts in clinical pharmacokinetics*. 7th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 53-56 s. ISBN 9781585285914
11. Steinhoff BJ, Hübers E, Kurth C, et al. Plasma concentration and clinical effects of perampanel-The Kork experience. *Seizure*. 2019;67:18-22. doi: 10.1016/j.seizure.2019.02.022.
12. Thompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). *Epilepsia*. 2008;49(3):410-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01274.x.



Postavení pioglitazonu v moderní léčbě diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2) jsou vysoce riziková stran výskytu makrovaskulárních komplikací a mají významně zvýšenou kardiovaskulární mortalitu oproti pacientům bez DM2. V současné době je pozornost všech upřena na schopnost dvou tříd antidiabetik (inhibitory SGLT2 a agonisté receptoru pro GLP-1) redukovat výskyt těchto komplikací. Poněkud se pozapomnělo, že už mnoho let používaný pioglitazon dokáže zpomalit aterosklerotický proces a snižovat výskyt kardiovaskulárních příhod podobným způsobem. Pioglitazon je potentním inzulinovým senzitizerem, dokáže dlouhodobě udržet zlepšení metabolické kompenzace a je schopen ovlivnit řadu komponentů metabolického syndromu, včetně zlepšení nealkoholické steatohepatitidy. Léčba tímto preparátem je sice doprovázena některými nežádoucími účinky, ale neměli bychom na možnost jeho použití u pacientů s DM2 zapomínat.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence, inzulinové senzitizery, pioglitazon.

The role of pioglitazon in modern treatment of type 2 diabetes

Type 2 diabetes patients are at high risk for macrovascular complications and suffer from very high cardiovascular mortality. Recent trials have demonstrated that agents in two antidiabetic classes (SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists) are able to reduce cardiovascular complications in diabetics. People have forgotten that very similar evidence is available also in an older preparation – pioglitazone, which can

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D., Pavlina.Pithova@fnmotol.cz
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Převzato z: Med. praxi 2022;19(4):279-283
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2022



retard the atherosclerotic process and reduce cardiovascular events. Pioglitazone is an insulin sensitizer, that causes durable improvement of metabolic control and improves multiple components of metabolic syndrome including non-alcoholic fatty liver disease. Treatment with pioglitazone is accompanied by some adverse effects but is still usable in the treatment schema in type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, insulin sensitizers, pioglitazone.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je kardiometabolické onemocnění, jehož důsledky postihují mikro- i makrocirkulaci (1, 2). Zatímco postižení mikrovaskulární (retinopatie, neuropatie a nefropatie) je spojeno s dlouhodobou expozicí hyperglykemií a její redukce snižuje i výskyt tohoto typu komplikací (3), je hyperglykemie chabějším rizikovým faktorem makrovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, mozková cévní příhoda aj.), které však představují zvýšené mortalitní riziko pro pacienty s DM2 (4). Pioglitazon je jedním z preparátů, které dokáží výskyt tohoto typu komplikací ovlivnit.

Mechanismus účinku

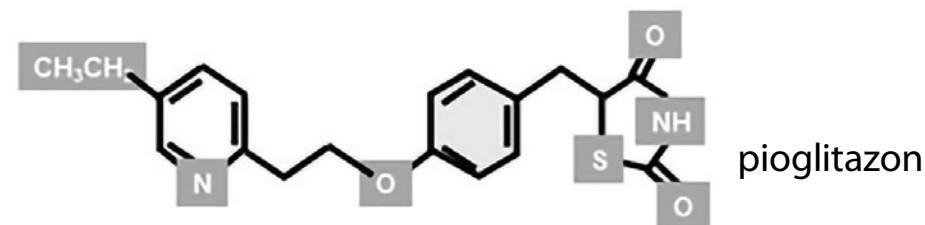
Pioglitazon (obr. 1) je inzulínovým senzitizerem ze skupiny thiazolidindionů, zvyšujícím citlivost tkání k účinku endogenního inzulínu, což vede k poklesu plazmatické hladiny glukózy.

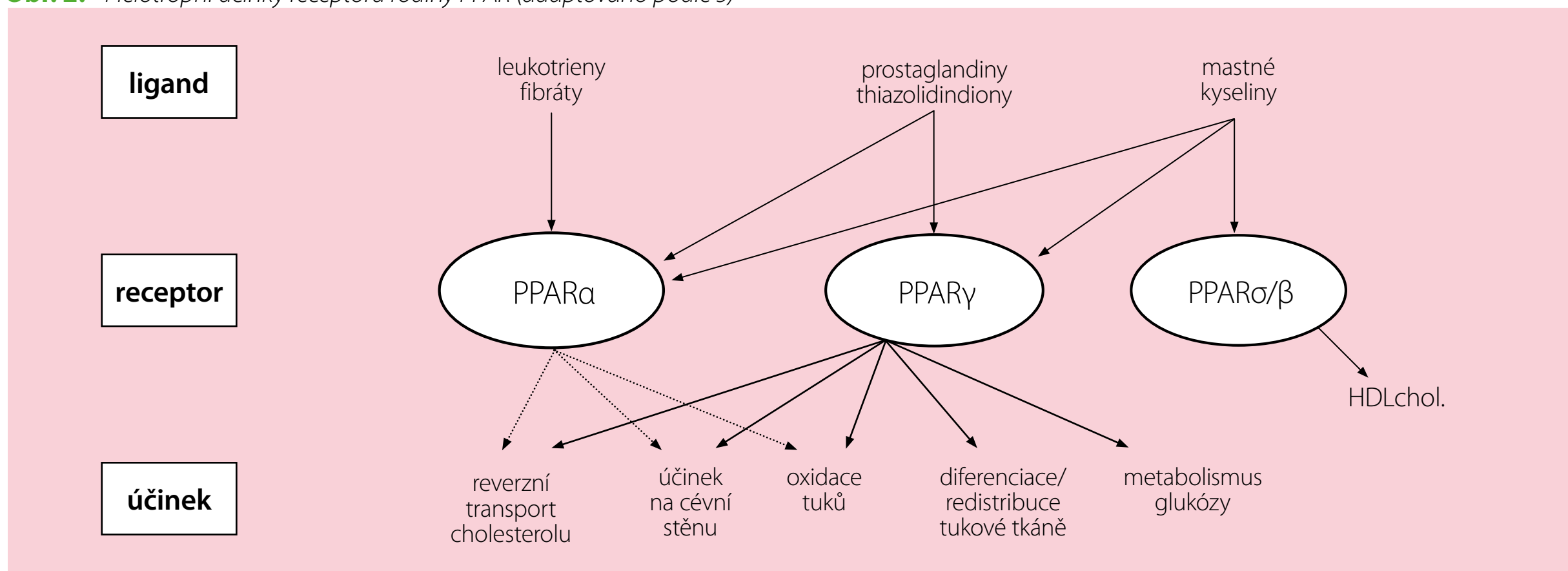
Thiazolidindiony jsou vysoce selektivními a potentními agonisty PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), lokalizovaných na jádře buněk. PPAR receptory se nacházejí v různých tkáních, vyskytují se v různých izotypech, každý se specifickým vzorcem exprese a specifickou funkcí (obr. 2). Byly identifikovány tři hlavní izotypy receptorů PPAR skupiny – alfa (α), beta/delta (β/δ) a gamma (γ). PPAR α ovlivňuje oxidaci tuků, je vysoce exprimován ve tkáních, metabolizujících mastné kyseliny – játra, srdce,

ledviny a střevní sliznice. Je rovněž receptorem pro fibrátová hypolipidemika. PPAR γ je jaderný receptor zapojený v lipidovém a sacharidovém metabolismu. PPAR γ jsou exprimovány ve velkém množství v tukové tkáni, tlustém střevě a hematopoetických buňkách, ve středním množství v ledvinách, játrech a tenkém střevě a v malých množstvích v kosterním svalu (tj. především ve tkáních klíčových pro účinek inzulínu). PPAR β/δ nejsou tkáňově specifické. Ovlivňují celou řadu procesů, např. proces apoptózy, proliferace a diferenciace kožních keratinocytů, ale modulují také rozvoj aterosklerózy a mají vztah k některým nádorovým onemocněním. Jsou rovněž spojeny s účinky v lipidovém metabolismu, jejich stimulace vede např. ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu.

Thiazolidindiony mají vysokou vazebnou afinitu k PPAR γ . Po navázání thiazolidindionu na PPAR se vytvoří makromolekulární komplex s recep-

Obr. 1. Pioglitazon



Obr. 2. Pleiotropní účinky receptorů rodiny PPAR (adaptováno podle 5)

torem pro kyselinu retinovou. Interakce je schopna vyvolat vazbu PPAR na specifické sekvence DNA (tzv. thiazolidin-responzivní geny). Celý děj ústí ve zvýšení aktivity transkripce genů účastnících se diferenciace adipocytů a tukového metabolismu. Thiazolidindiony způsobují diferenciaci tukové tkáně a dozrávání adipocytů, které se stávají více inzulin-senzitivními a uvolňují do oběhu méně volných mastných kyselin, více adiponektinu a méně TNF- α , resistinu a leptinu (tj. substancí, které mají vliv na inzulinovou rezistenci, a i dysfunkci endotelu). To vede ke zlepšení vychytávání glukózy v kosterním svalu, potlačení jaterní produkce glukózy a zvýšení ukládání tuků v tukové tkáni. Vede sice ke zvýšení tělesné

hmotnosti, ale dochází k příznivé redistribuci tukové tkáně z viscerální do podkožní oblasti (6, 7).

PPAR γ receptor moduluje rovněž expresi genů, které produkují klíčové proteiny zapojené v regulaci produkce glukózy játry a vychytávání a skladování glukózy (přenašeč GLUT4). Pioglitazon tedy dokáže dlouhodobě udržet zlepšení metabolické kompenzace (8).

Třebaže thiazolidindiony nemodulují přímo sekreci inzulinu B – buňkami, zlepšením inzulinové rezistence (a rovněž stimulací receptorů PPAR γ , přítomných v pankreatu) může dojít k obnově potlačené regulace uvolňování inzulinu a může tak být zajištěna odpověď ostrůvků na vnější pod-



něty (6). Thiazolidindiony mají rovněž významný anti-apoptotický efekt na B-buňky, který je vysvětlován přímou aktivací PPAR receptorů a nepřímo potlačením lipotoxicity. Tento efekt se může například projevit i snížením progresu prediabetické poruchy do manifestního DM2, jak bylo například prokázáno ve studii ACT NOW (9).

Další studie prokazují celou řadu účinků thiazolidindionů, především jejich vliv na zánět, aterosklerózu, kontrolu buněčného cyklu, apoptózu a karcinogenezi.

Některé účinky pioglitazonu jsou zřejmě zprostředkovány i částečnou aktivací PPAR α receptorů (zatímco rosiglitazon byl čistý agonista PPAR γ , dokáže pioglitazon částečně aktivovat i PPAR α). Pioglitazon tedy snižuje hladinu volných mastných kyselin i triglyceridů, zvyšuje hladinu HDL-

cholesterolu a snižuje zastoupení malých denzních LDL částic. Pioglitazon tedy významně ovlivňuje hlavní složky diabetické dyslipidemie (7, 10).

Pioglitazon rovněž mírně snižuje krevní tlak a zlepšuje funkci endotelu. Protizánětlivé účinky jsou spojeny s poklesem hladin řady ukazatelů zánětu, včetně C-reaktivního proteinu, matrixové metaloproteinázy 9, inhibitorů aktivátoru plazminogenu a zvýšení produkce adiponektinu. Pioglitazon rovněž příznivě ovlivňuje průběh nealkoholické jaterní steatózy. Snižuje albuminurii, ochraňuje podocyty renálních glomerulů, a také chrání buňky hypoxického myokardu před reperfučním poškozením (6, 7). Lze tedy shrnout, že pioglitazon je schopen příznivě ovlivnit řadu složek metabolického syndromu, což je v oblasti antidiabetických preparátů naprosto unikátní vlastnost (účinky pioglitazonu viz tab. 1).

Tab. 1. Benefit x riziko léčby glitazony (adaptováno podle 6)

Benefity:	Rizika:
■ zlepšení glykemické kontroly (dlouhodobé stabilní ↓ HbA1c) ■ minimální riziko hypoglykemie ■ ↓ inzulinové rezistence/ ↓ hladiny inzulinu ■ ↓ viscerálního tuku (redistribuce) ■ dozrávání adipocytů se ↓ produkcí prozánětlivých cytokinů ■ zlepšení funkce pankreatických B-buněk (a jejich ochrana před zánikem) ■ zlepšení endoteliální dysfunkce/regrese IMT ■ ↓ obsahu tuku v játrech (ovlivnění NASH) ■ indukce ovulace u PCOS ■ léčba neoplázií ■ zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů (↓ TG, ↓ krevního tlaku, ↓ zánětu, ↓ HDL chol) ■ ↓ výskytu KV příhod u vysoce rizikových pacientů	■ hepatotoxicita/možnost jaterního selhání ■ ↑ tělesné hmotnosti/ ↑ celkového obsahu tuku v těle/ ↑ subkutánního tuku (ale ↑ viscerální tuku a ektopického tuku v játrech a svalové tkáni) ■ otok/ retence tekutin /riziko vzniku plicního edému ■ ↑ hladin Lp(a)



Klinický účinek pioglitazonu se tedy projeví snížením glykemie (ovšem v rámci normálních hodnot, nevede ke vzniku hypoglykemie, přičemž efekt na snížení hodnot glykemie je pozvolný a projeví se až zhruba za 6–8 týdnů), snížením inzulinemie nalačno i postprandiálně, snížením koncentrace volných mastných kyselin a cirkulujících triglyceridů a zvýšením koncentrace HDL cholesterolu.

Indikace a podávání

Tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Začíná se obvykle dávkou 15–30 mg, v případě potřeby lze dávku navýšit na 45 mg/den. Ze zažívacího traktu se rychle a téměř úplně vstřebává do krve a z 99 % se váže na plazmatické bílkoviny. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2 hodiny po podání, zvyšuje se v závislosti na velikosti podané látky. Příjem potravy sice mírně zpomaluje rychlost absorpce, ale neovlivňuje celkové množství vstřebané látky. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Rovnovážný stav je dosažen po 4–7 dnech podávání léku. Navázané na transportní bílkoviny se účinné látky dostávají ke svému cíli, dovnitř buněk, k jadernému receptoru. Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických metylénových skupin, k čemuž dochází převážně na cytochromu P450 2C8 a částečně i na jeho jiných izoformách. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní; pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost, metabolit M-IV je asi 3× účinnější než pioglitazon a účinek M-II je jen minimální. Pioglitazon a jeho metabolity se vylučují stolicí (55 %) a močí (45 %). Průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu je 5–6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16–23 hodin. Farmakokinetika pioglitazonu není významněji změněna u osob nad 65 let

věku ani u osob s poruchou funkce ledvin a jater. Absolutní biologická dostupnost je přes 80 % (11).

Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě DM2, a to v monoterapii u pacientů se zjevnou inzulinovou rezistencí, kde nelze použít metformin z důvodu intolerance nebo kontraindikace, v kombinaci s metforminem, pokud nedosahujeme cílových hodnot metabolické kompenzace, v kombinaci se sulfonylureou, pokud nelze použít metformin nebo v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou. Je možné ho použít i v kombinaci s inzulinem.

Update doporučení Americké diabetologické asociace z roku 2022 dokonce řadí použití pioglitazonu u pacientů s vysokým rizikem srdečně-cévních onemocnění na třetí místo za metformin a komplex glitazonů a agonistů GLP-1 receptorů (32).

Ovlivnění aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod

- Pozitivní vliv pioglitazonu na rizikové faktory – hypertenzi, dyslipidemii, inzulinovou rezistenci, NASH, viscerální tukovou tkáň a endotel se projevil i v celé řadě klinických studií. Pioglitazon omezil progresi aterosklerotických změn na společné karotické tepně (hodnocené jako nárůst tloušťky intimy-medie) (12, 13, studie PERISCOP -14), navodil regresi koronární aterosklerózy, snížil riziko restenózy ve stentu po přímé intervenci v oblasti koronárních tepen (15, 16), dokonce i oddálil rozvoj ischemické choroby dolních končetin (studie BARI 2 D -17, subanalýza studie PROactive – 18).
- Ve studii PERISCOPE bylo zahrnuto 543 pacientů, u kterých byl recentně provedeno intrakoronární ultrazvukové vyšetření a byli randomizováni k léčbě pioglitazonem nebo glimepiridem v nejvyšší dávce, kterou to-



lerovali. Po 18 měsících bylo vyšetření zopakováno a byla hodnocena změna objemu ateromových plátů. Zatímco ve skupině léčené pioglitazonem byla pozorována mírná redukce jejich objemu, ve skupině léčené glimepiridem naopak nárůst (14).

- Do studie Chicago bylo zahrnuto 462 pacientů s DM2 na standardní léčbě, u kterých byla pomocí ultrazvukového vyšetření měřena intimomediální tloušťka (IMT) na společné karotické tepně (1 vyšetřující, automatický detekční systém). Pacientům byl po dobu 72 týdnů přidán do medikace pioglitazon nebo glimepirid. U pacientů léčených pioglitazonem byl pozorován menší nárůst hodnoty IMT (12).
- Studie PROactive sledovala léčbu pioglitazonem proti placebo po dobu 3 let u 5 000 pacientů s DM2 v sekundární prevenci. Za tuto dobu došlo ke snížení celkové mortality, výskytu nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 16 % (19), přičemž u jedinců s předchozím infarktem myokardu (IM) bylo riziko následného IM redukováno o 28 % (20) a u osob s předchozí cévní mozkovou příhodou (CMP) bylo riziko následné CMP redukováno o 47 % (21).
- Studie IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) byla iniciována právě na podkladě výsledků studie PROactive. Tato studie testovala hypotézu, zda léčba pioglitazonem dokáže u osob po recentně proběhlé tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo CMP snížit výskyt IM a CMP u pacientů s klinicky zřejmou inzulinovou rezistencí, ale bez manifestního DM2. Přes 3 800 osob bylo sledováno 5 let a za tuto dobu došlo v léčené skupině k 24% redukci rekurence CMP, k 29% redukci výskytu akutního koronárního syndromu, a dokonce i k redukci rozvoje DM2 (HR 0,48) proti skupině kontrolní. Pacienti však byli současně léčeni i statiny a antiagregační léčbou, šlo tedy o komplexní

sekundárně-preventivní intervenci. Pioglitazon v této skupině tedy dokázal významným způsobem ovlivnit „reziduální riziko“ (22).

- Studie TOSCA-IT zahrnula 3 tisíce pacientů s DM2 s nedobrou metabolickou kompenzací na monoterapii metforminem, v primární prevenci, bez manifestní KV choroby, kteří byli randomizováni k léčbě pioglitazonem nebo sulfonylureovým preparátem. Po dobu 5 let sledování nedošlo ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu primárního složeného cíle (celkové mortality, nefatálního IM, CMP či urgentní revaskularizace), ve skupině léčené pioglitazonem byl zaznamenán jen nižší výskyt periferních cévních příhod a nižší výskyt hypoglykemických epizod (23).
- Kromě randomizovaných studií se možnému KV benefitu při léčbě pioglitazonem věnovala i celá řada observačních „real-world“ studií – například analýza 91 500 pacientů z UK Research General Database (GPRD), sledovaných 7 let, demonstrovala pokles celkové mortality o 39 % u diabetiků léčených metforminem (24) a po přidání pioglitazonu jako druhého antidiabetického léku došlo k dalšímu 29 % poklesu celkové mortality (25). A také další retrospektivní studie z britské databáze Clinical Practice Research Datalink (CPRD) zjistila u diabetiků léčených pioglitazonem signifikantní pokles výskytu CMP (HR 0,63) v porovnání s léčbou jinými antidiabetiky (26).
- Z několika retrospektivních studií se objevují data a snížení poklesu kognitivního deficitu u pacientů s DM2 při léčbě pioglitazonem (27).

Nežádoucí účinky

- Mezi nejčastější a rovněž nejobávanější nežádoucí účinky pioglitazonu patří retence tekutin s rizikem srdečního selhání. Retence tekutin je



zapříčiněna periferní vazodilatací a retencí natria, riziko otoků je závislé na dávce a zvyšuje se v kombinační léčbě s inzulinem nebo deriváty sulfonylurey, naopak současná kombinační léčba s glifloziny výskyt otoků snižuje (28). Otoky bývají většinou mírné. Pioglitazon nemá vliv na zhoršení systolické funkce levé komory srdeční, ba dokonce dokáže diastolickou dysfunkci lehce zlepšit. Nicméně u pacientů s manifestním srdečním selháním může dojít k jeho zhoršení (2).

- Během léčby pioglitazonem dochází k mírnému nárůstu tělesné hmotnosti, obvykle kolem 2–3 kg/rok. Nárůst hmotnosti je dán jednak retencí tekutin, jednak redistribucí tukové tkáně z viscerální oblasti do podkoží. Adipocyty podkožní tukové tkáně posléze akumulují volné mastné kyseliny, místo aby se ukládaly do jater, svalů a viscerální tukové tkáně, takže vlastně tento efekt lze považovat spíše za benefit (2).
- Aktivací receptorů PPAR γ v kostní dřeni způsobí pioglitazon diferenciaci kmenové mesenchymální buňky směrem k adipocytu místo k osteoblastu. To má za následek snížení kostní novotvorby a pokles kostní denzity se zvýšením rizika osteoporotických kostních fraktur, především u postmenopauzálních žen (29). Při hodnocení údajů z klinických studií s pioglitazonem bylo zjištěno, že celkově se ve všech studiích vyskytly u žen fraktury s incidencí 19 na 1 000 pacientů léčených 1 rok (proti 11,4 u srovnávaných preparátů). Zjištění zvýšeného rizika kostních fraktur u žen léčených pioglitazonem není důvodem k nutnosti změny léčby, je však nutné na možné riziko pamatovat a dbát na kontrolu a zajištění dobrého stavu kostní tkáně pacientek (30).
- Riziko poruchy funkce jater není při léčbě pioglitazonem vysoké, nicméně u pacientů se vstupní hodnotou ALT $\geq$ 2,5násobek normy

bychom měli být obezřetní. Na druhou stranu pioglitazon pozitivně ovlivňuje obsah tuku v jaterní tkáni (19).

- Ve studii PROactive bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení počtu jedinců, kteří v průběhu studie onemocněli karcinomem močového měchýře (19). Následná prospektivní desetiletá klinická hodnocení téměř 200 tisíc pacientů s DM2, léčených pioglitazonem toto nepotvrdila (31), stejným způsobem vyzněly i následné analýzy velkých prospektivních studií IRIS a TOSCA-IT. Naopak některé observační studie toto mírně zvýšené riziko zaznamenaly, a to zejména v evropské populaci a při dlouhodobé léčbě s kumulativní dávkou nad 28 000 mg pioglitazonu (31).
- V důsledku zlepšení citlivosti tkání na inzulín může vést léčba pioglitazonem k obnovení ovulace a otěhotnění u pacientek se syndromem polycystických ovarií.

Kontraindikace léčby pioglitazonem

Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků je pioglitazon kontraindikován jednak u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou nebo pomocnou látku, se srdečním selháním manifestním nebo v anamnéze, s poruchou funkce jater, s diabetickou ketoacidózou, s karcinomem močového měchýře v současnosti léčeným nebo v anamnéze a u pacientů s makroskopickou hematurií, jejíž příčina nebyla objasněna. Nesmí se podávat rovněž těhotným a kojícím ženám (11).

Závěr

Ačkoliv máme v poslední době k dispozici řadu moderních preparátů s prokázanými benefitními účinky na kardiovaskulární mortalitu a morbi-



ditu u pacientů s DM2 a tyto přípravky jsou v rámci doporučení tlačeny na přední místa v léčbě, nelze zapomínat i na lety prověřený pioglitazon, který má k dispozici rovněž data o příznivém ovlivnění kardiovaskulárních komplikací, ale také disponuje daty o příznivém ovlivnění jednotlivých složek metabolického syndromu, což tento efekt pochopitelně umocňuje.

LITERATURA

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459-2502.
2. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links: the Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270-1287.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.
5. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996 Dec;45(12):1661-9. doi: 10.2337/diab.45. 12. 1661.
6. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16:133-143.
7. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-1554.
8. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9:5389.
9. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *New Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
10. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al.; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007;30:2458-2464.
11. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-actavis-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-actavis-epar-product-information_cs.pdf)

je. Nelze rovněž podceňovat jeho vliv na zlepšení inzulinové rezistence, ochranný vliv na endotel a B-buňky. Navíc je pioglitazon nyní dostupný i ve formě generických preparátů, což dále léčbu zlevňuje. V neposlední řadě byla zmírněna i preskripční omezení, která nyní neobsahují hranici HbA1c, doporučenou k zahájení léčby.

-epar-product-information_cs.pdf

12. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-2581.
13. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3452-3456.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-1573.
15. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:101-106.
16. Patel D, Walitt B, Lindsay J, Wilensky RL. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011;4:353-360.
17. Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care*. 2013;36:3269-3275.
18. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, et al. PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes – results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202:272-281.
19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289.
20. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent



myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772-1780.

21. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke*. 2007;38:865-873.

22. Young LH, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;135:1882-1893.

23. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on their incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:887-897.

24. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.

25. Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab*. 2012;97:4605-4612.

26. Morgan CL, Inzucchi SE, Pulles J, et al. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: a real world database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2140-2147.

27. Tseng CH. Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2018;7:306.

28. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1353-1362.

29. Karasek D. Vliv antidiabetické léčby na kost nemocných s DM 2. typu. *Vnitř Lek*. 2016;62:582-587.

30. SÚKL upozorňuje: pioglitazon a riziko kostních fraktur u žen. *Farmakoterapeutické informace* 5/2007.

31. Adil M, Khan RA, Ghosh P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2018;6:61-68.

32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009. PMID: 34964831.



Teofylin – skrytá nebezpečí

PharmDr. Pavel Čermák¹, PharmDr. Josef Švéda², PharmDr. Jan Dvořák²

¹Nemocniční lékárna, Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Nemocniční lékárna, Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Možnosti farmakoterapeutického mírnění dušnosti představují nejen v současné době velice důležité téma. Při volbě medikace je třeba zvážit velké množství faktorů s ohledem na zdravotní stav konkrétního pacienta. Jedním z dlouhodobě zavedených léčiv s bronchodilatačním efektem je purinový analog teofylin. Tato látka příbuzná kofeinu může kromě pozitivních terapeutických účinků (bronchodilatační, imunomodulační) vykazovat také některé charakteristické negativní efekty (tachykardie, hypokalemie, průjem, nespavost, konvulze atd.). V článku je popsána kazuistika kardiologického pacienta, u něhož byl pro kardiální dušnost provázející infarkt myokardu zaveden teofylin. Následná kaskáda jak akutních, tak chronických zdravotních projevů u pacienta poukazuje na důležitost provádění farmakoterapeutického úsudku nejen na základě empirických znalostí, ale zejména na základě důkladně zvládnutých hlavních farmakologických rysů používaných léčiv.

Klíčová slova: teofylin, arytmie, fibrilace síní, tachykardie, hypokalemie, průjem, terapeutické monitorování lékových hladin.

Theophylline – hidden risks

The possibilities of pharmacotherapeutic alleviation of dyspnoea represent an important topic. When choosing medication a great amount of factors need to be considered with respect to medical condition of a particular patient. One of the well-established bronchodilator drug is a purine analogue theophylline. It is important to remember that this caffeine-related substance may in addition to the positive therapeutic

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Pavel Čermák, pavelcermak73@gmail.cz
Nemocniční lékárna, Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

Převzato z: Med. praxi. 2022;19(2):127-130
Článek přijat redakcí: 26. 11. 2021
Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2022



effects (bronchodilator, immunomodulatory) show also some characteristic negative ones such as tachycardia, hypokalaemia, diarrhea, insomnia, convulsions, etc. The article describes a case report of a cardiological patient to whom theophylline (600 mg per day) was introduced to improve symptoms of dyspnoea accompanying myocardial infarction. There was a cascade of both acute and chronic side effects that followed (tachycardia, atrial fibrillation, diarrhea, hypokalaemia, behavioral changes). For a long period of time theophylline toxicity was symptomatically treated without discovering the real cause. The case report highlights the importance of making pharmacotherapeutic judgment not only on the empirical basis, but especially on the basis of mastery of the main pharmacological features of the chosen drug and EBM principles.

Key words: theophylline, arrhythmia, atrial fibrillation, tachycardia, diarrhea, therapeutic drug monitoring.

Úvod

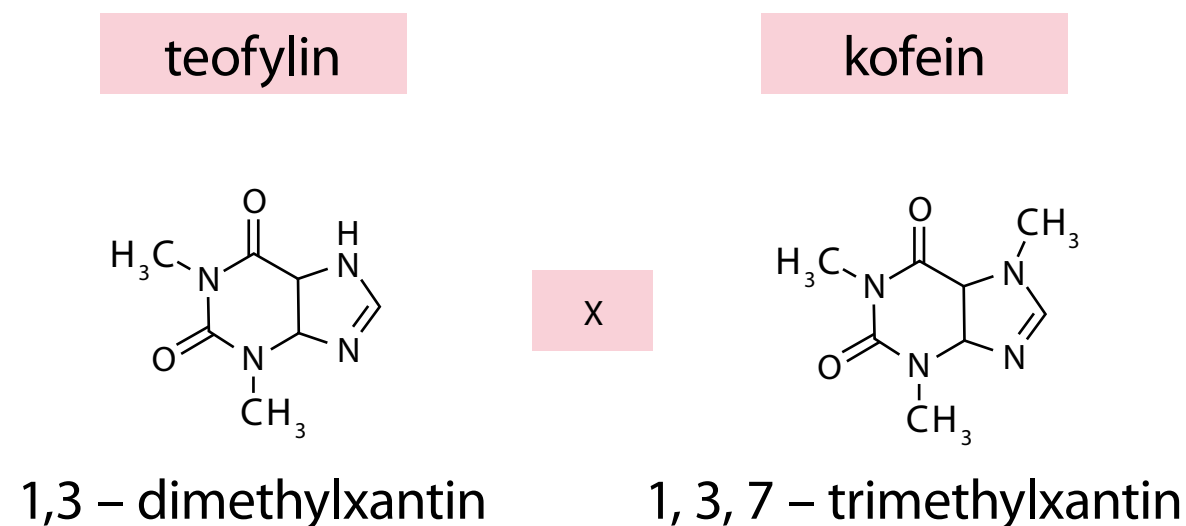
Teofylin je purinový alkaloid. Patří do skupiny xanthinů, strukturně je velmi příbuzný kofeinu (obrázek 1). Methylované deriváty xanthinů teofylin, teobromin a kofein se v přírodě vyskytují v semenech kávovníku, listech čajovníku a maté, kolovém semenu, guaraně a kakaovém semenu. Přestože lze látky z rostlinného materiálu izolovat, produkce pro farmaceutické účely probíhá synteticky. Popsaným mechanismem účinku teofylinu je neselektivní inhibice fosfodiesteráz (PDE), vykazuje také antagonistický efekt na adenosinových receptorech. Mechanismus jeho celého spektra účinku není zcela znám (1, 2, 3, 4, 5).

Je indikován k léčbě astma bronchiale či CHOPN, přičemž dle českých doporučených postupů má být v těchto indikacích předepisován jako léčivo druhé volby (2, 3). Některé mezinárodní guidelines považují látku za léčivo až tzv. třetí volby (1). Ne vždy je ovšem v klinické praxi na tato doporučení brán zřetel.

Terapeuticky je využíváno bronchodilatačního účinku, látka dále stimuluje dechové centrum, vykazuje protizánětlivý a imunomodulační efekt, zlepšuje mukociliární clearance. Je však třeba počítat i s jeho extra-

pulmonárními účinky – vazodilatační, pozitivně chronotropní a inotropní, diuretický, vliv na zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové (1, 3).

Obr. 1. Chemická struktura teofylinu a kofeinu



Díky absenci methylové skupiny v poloze 7 hydrofilnější teofylin neprostupuje hematoencefalickou bariérou tolik jako kofein, má proto ve srovnání s ním méně vyjádřeny účinky na centrální nervovou soustavu a naopak více některé periferní efekty – bronchodilatace.



Farmakokinetika teofylinu se vyznačuje značnou interindividuální variabilitou. Po perorálním podání dochází zpravidla k úplné absorpci, potrava neovlivňuje vstřebávání. Nedochozí k distribuci do tukové tkáně, což znamená, že dávkování nemá být závislé na reálné hmotnosti pacienta, ale na jeho hypotetické ideální hmotnosti (3). Extenzivně se metabolizuje v játrech (asi 90 % látky), a to z velké části cestou izoformy cytochromu P450 CYP1A2 (3, 6). Exkrece metabolitů probíhá renálně. Teofylin vykazuje velkou variabilitu v parametrech clearance, eliminačního poločasu a koncentrace v séru (3). Terapeutický poločas je udáván v širokém rozmezí 3 až 9 hodin, v určitých případech až 24 hodin. Látka má úzký terapeutický index, údolní terapeutická hladina v séru má být u dospělých pacientů maximálně do 20 mg/l, optimálně spíše do 15 mg/l (1, 3) (tabulka 1).

Při nadlimitní koncentraci v plazmě se významně zvyšuje riziko nežádoucích až toxických projevů, mezi které patří nauzea, zvracení, průjem, neklid, nespavost, konvulze, elektrolytová dysbalance (hypokalemie, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezemie), v důsledku iritačního efektu na myokard dysrytmie (tachykardie), palpitace, srdeční selhání, dále metabolická acidóza, respirační alkalóza (1, 2, 3). Léková hladina, clearance a eliminační poločas závisí na mnoha faktorech, mezi něž patří funkční stav jater a ledvin, věk, městnavé srdeční selhávání, genetický polymorfismus, abnormality funkce štítné žlázy (snížení clearance při hypotyreóze), odvykání kouření, lékové interakce (1,3). U pacientů kuřáků je často pro dosažení terapeutického efektu nutné podání vyšších dávek teofylinu, a to kvůli enzymové indukci vyvolané kouřením (3) (tabulka 2).

Z lékových interakcí teofylinu je zajímavou, a v klinické praxi potenciálně rizikovou, v první řadě ta s ciprofloxacinem či dalšími zástupci chinolonových antibakteriálních chemoterapeutik. Ciprofloxacin je inhibitorem

oxidázy CYP1A2, jejíž blokáda může zpomalit metabolismus teofylinu a může tedy dojít ke zvýšení jeho lékové hladiny. Navíc obě látky disponují prokonvulzivním potenciálem, kromě ostatních toxických projevů se tedy zejména riziko křečí či epileptického záchvatu může výrazně prohlubovat.

Tab. 1. Přehled farmakokinetických parametrů teofylinu

Farmakokinetika teofylinu	
Biologická dostupnost	prakticky 100 % po p. o. podání
Distribuční objem	0,5 l/kg, distribuce do všech kompartmentů kromě tukové tkáně
Metabolismus	extenzivně (90 % látky), v játrech, důležitá oxidáza CYP1A2, biologický poločas 3 až 9 hod., výjimečně až 24 hod.
Exkrece	renálně
Terapeutický index	úzký, terapeutická koncentrace optimálně 5 až 15 mg/l, maximálně do 20 mg/l

Tab. 2. Přehled účinků teofylinu

Přehled účinků teofylinu	
Terapeutické	bronchodilatační, imunomodulační
Extrapulmonární	vazodilatační, pozitivně chrono- a inotropní, diuretický
Nežádoucí	■ gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjem) ■ neurologické (neklid, nespavost, konvulze) ■ kardiální (tachykardie, palpitace, srdeční selhání) ■ metabolické (hypokalemie, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezemie)



Pokud je nezbytné obě látky podat společně, je nutné redukovat dávku teofylinu na maximálně 60 % původní doporučené dávky (3). Management této lékové interakce by měl být optimálně doplněn o monitoring klinického stavu pacienta a lékové hladiny teofylinu.

Současné podání teofylinu a inhibitorů xantinoxidázy (allopurinol, febuxostat) může vést ke zvýšení plochy pod křivkou teofylinu a jeho biologického poločasu, a to asi o jednu čtvrtinu (7). Podání diuretik, například furosemidu, vede k prohloubení hypokalemizujícího efektu (3). Logickou interakcí je kombinace s kofeinem, která může zvýraznit nežádoucí účinky obou látek.

Následující kazuistika odhaluje potenciální rizika léčby teofylinem zejména u kardiologických pacientů.

Vlastní kazuistika

Pacient, muž 66 let, 85 kg, je toho času léčen pouze s esenciální hypertenzí. Léková anamnéza zahrnuje metoprolol v monoterapii (Vasocardin 50 mg 2× denně), pacient je silný kuřák (20–40 cigaret denně). Náhle dochází k hospitalizaci pro infarkt myokardu (STEMI přední stěny). Je provedena perkutánní koronární intervence (PCI) a zaveden lékový stent (DES). Pro dušnost je pacientovi nasazen teofylin (600 mg/den). Následně se u pacienta projevuje síňová tachykardie. Je nasazen ivabradin (10 mg/den), který je následně zaměněn za bisoprolol. Další průběh hospitalizace je komplikován kardiální insuficiencí a rozvojem fibrilace síní (tepová frekvence 118/min.). Je provedena úspěšná verze amiodaronem, který je v medikaci nadále ponechán. Pacient, který je do té doby silný kuřák, po této příhodě na doporučení kardiologa údajně kouření zanechává.

Za osm měsíců od dimise je pacient hospitalizován pro bolest na hrudi a srdeční selhávání. Je zjištěna hypokalemie, stav je řešen nasazením spironolaktonu (Verospiron) a chloridu draselného (Kalnormin).

Tab. 3. Laboratorní hodnoty

Laboratoř vstupně	
Na ⁺	114,3 mmol/l
Cl ⁻	72,0 mmol/l
K ⁺	2,49 mmol/l
PO ₄ ³⁻	0,46 mmol/l
Osmolalita	247 mmol/kg
Teofylin	31,4 mg/l
GGT	3,24 µkat/l
Kreatinkináza	13,15 µkat/l
Laktát	4,60 mmol/l
Kreatinin	66 µmol/l
ASTRUP:	
pH	7,63
pCO ₂	3,0 kPa
pO ₂	5,2 kPa
Saturace	81,3 %
HCO ₃ ⁻	28,7 mmol/l
base excess	6,0 mmol/l

Tab. 4. Léková anamnéza

Léková anamnéza	
Concor (bisoprolol) 5mg tbl.	1-0-0
Cordarone (amiodaron) 200 mg tbl.	0-1-0
Euphyllin CR N (teofylin) 300 mg cps. ret.	1-0-1
Verospiron (spironolakton) 25 mg tbl.	1-1-1
Tritace (ramipril) 2,5 mg tbl.	STOP
Rosucard (rosuvastatin) 20 mg tbl.	0-0-2
Anopyrin (ASA) 100 mg tbl.	0-1-0
Erdomed (erdostein) 300 mg. cps.	1-1-0
Codein Slovakoфарма (kodein) 30 mg tbl.	0-0-0-1
Ambroxol AL roztok 7,5 mg/ml	4-4-4ml
Atrovent (ipratropium bromid) 0,25 mg/ml sol. neb.	Inhalačně při dušnosti
Ventolin (salbutamol) 5 mg/ml sol. neb.	Inhalačně při dušnosti
Clexane (enoxaparin) 0,4 ml inj.	1x denně 1 inj. (po 24 hod.)

Po dvou měsících je pacient opět přijat pro celkovou slabost, nechutenství, nauzeu a chronický průjem. Je zaznamenána hypokalemie, hyposaturace a dle ASTRUP vyšetření krve mírná alkalóza. Provedená gastroscopie neodhaluje příčinu nechutenství a nauzey. Následná kolonoskopie popisuje přítomnost střevních polypů, což je považováno za příčinu průjmu.

Za další půlrok je pacient znovu přijat pro zmatenost, neadekvátní chování a poruchy psychomotorického tempa. Stěžuje si na chronický průjem. Laboratorně je detekována významná minerálová dysbalance (hyponatremie 114,3 mmol/l, hypokalemie 2,49 mmol/l, hypofosfatemie 0,46 mmol/l a hypoosmolalita 247 mmol/kg) s mírnou alkalózou. Je indikována korekce mineralogramu a alkalózy (Plazmalyte, roztok 6,8 % KH₂PO₄ a roztok 7,45 % KCl), dále symptomatická medikamentózní léčba průjmu (Hidrasec, Hylak forte). Druhý den hospitalizace je na doporučení klinického farmaceuta stanovena ranní plazmatická hladina teofylinu (celkem 16 měsíců od nasazení teofylinu) a zjištěna toxická koncentrace 31,4 mg/l. Teofylin je vysazen a následně po úpravě stavu opět nasazen ve snížené dávce 400 mg/den. Při propuštění pacienta je hladina teofylinu v normě (11,0 mg/l) (tabulka 3 a 4).

O tři měsíce později je pacient opětovně hospitalizován pro kardiální dekompenzaci a kolapsový stav. Je stanovena hladina teofylinu s výsledkem 20,9 mg/l, opět s průvodní hypokalemií, hyponatremií a hypochloremií. Na základě tohoto zjištění je teofylin vysazen definitivně.

Diskuze

V popsané kazuistice lze zaznamenat několik důvodů proč se domnívat, že nasazení teofylinu pacientovi mohlo mít zásadní vliv na další vývoj jeho zdravotního stavu. Teofylin byl pacientovi poprvé podán pro dušnost provázející akutní koronární syndrom, a to v empiricky stanovené dávce 600 mg/den. Existuje časová souvztažnost mezi zavedením teofylinu, následnou tachykardií a eskalací stavu ve fibrilaci síní. V literatuře jsou popsány případy vyvolání fibrilace síní teofylinem (6, 8). Iontová dysbalance, kterou může teofylin způsobit (nejen) riziko arytmií dále prohlubuje. Amiodaron



byl zaveden pro provedení farmakologické kardioverze fibrilace síní, na jejímž vyvolání se teofylin pravděpodobně podílel. Toto antiarytmikum je slabým inhibitorem jaterní oxidázy CYP1A2, teoreticky může navíc hladinu teofylinu zvyšovat.

Cigaretový kouř je enzymový induktor, náhlé zanechání kouření může vést ke zpomalení biotransformace xantinů, a tedy také ke zvýšení koncentrace teofylinu.

Léková hladina teofylinu byla poprvé stanovena až po více než roce a čtvrt od jeho nasazení. Na základě zjištěné toxické koncentrace léčiva lze vyslovit domněnku, že byl pacient s vysokou pravděpodobností dlouhodobě teofylinem předávkován. V daném období byl celkem čtyřikrát hospitalizován a symptomaticky léčen pro projevy charakteristické pro předávkování teofylinem.

V literatuře popisované kontraindikace léčivých přípravků s obsahem teofylinu v České republice jsou infarkt myokardu v nedávné době, akutní arytmie s tachykardií, věk do 6 měsíců a hypersenzitivita (3). Nasazení a užívání teofylinu bylo pro pacienta v popsáném případě kontraindikováno.

Příčinou dušnosti pacienta je stav provázející infarkt myokardu. Po provedení PCI a zavedení stentu by v ideálním případě mělo postupně dojít k jejímu odeznění. Při přetrvávající dušnosti bez pulmonární etiologie lze při hospitalizaci dočasně využít oxygenoterapie. Je taktéž možné uvažovat o opatrné inhalační aplikaci krátkodobě působícího β_2 -sympatomimetika, například salbutamolu (léčivý přípravek Ventolin či Ventolin Inhaler N), nicméně je nutné monitorovat stav pacienta kvůli případnému tachykar-

dizujícímu efektu látky. Na rozdíl od teofylinu není podání salbutamolu v tomto případě kontraindikováno (9).

Přestože teofylin a jeho analogy mají v přehledu bronchodilatancí svou pevnou pozici, je důležité si uvědomit, že podání látky zejména kardiologicky nemocným pacientům s sebou nese mimo benefitů i svá charakteristická rizika, na která je třeba při volbě medikace pamatovat.

Závěr

Je klíčové, aby nežádoucí účinky léčiv či lékové interakce měly v diferenciální diagnostice zdravotních potíží pacienta své stálé místo. V opačném případě mohou být mylně považovány za projevy jiného onemocnění. Následnou symptomatickou léčbou bez odhalení pravé příčiny dochází k preskripčním kaskádám a polypragmázii. Zvyšuje se morbidita a hypoteticky i mortalita.

Při preskripci farmakoterapie je potřeba brát v úvahu nejen účinnost, ale i bezpečnost zvolené medikace. Zvážení poměru přínosu a rizika léčby a dobrá znalost nežádoucích účinků léků a jejich kontraindikací jsou nepochybně jedním z klíčových bodů v celém procesu léčby.

Teofylin by neměl být rutinně podáván kardiologicky nemocným pacientům. Volba terapeutické dávky může být nevyzpytatelná kvůli interindividuální variabilitě farmakokinetických parametrů v populaci, dávkování by proto mělo být individuální. Mezi nejdůležitější nežádoucí účinky látky patří dysrytmie (tachykardie), hypokalemie, projevy gastrointestinální toxicity a neurotoxicity. Zejména v lůžkové péči je důležité mít na paměti možnost terapeutického monitorování lékových hladin.

LITERATURA

1. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med.

2003 Mar 15;167(6):813-8. doi: 10.1164/rccm.200210-1142PP. PMID: 12623857.



2. <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-CHOPN-2019.pdf>.
3. SPC LP Euphyllin CR N, databáze SÚKL dne 14. 11. 2021.
4. Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, et al. Adenosine A1 receptor blockage mediates theophylline-associated seizures. *Epilepsia*. 2010 Mar;51(3):483-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02382.x. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19845735.
5. Spilková J, et al, *Farmakognozie*, Univerzita Karlova v Praze, 2016, ISBN 978-80-246-3264-3.
6. Linhartová A. The risks of treatment with theophylline in patients with polypharmacotherapy. *Remedia* 2013;23:424-426.
7. Manfredi RL, Vesell ES. Inhibition of theophylline metabolism by long-term allopurinol administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Feb;29(2):224-9. doi: 10.1038/clpt.1981.36. PMID: 7460486.
8. Aggelopoulou E, Tzortzis S, Tsiourantani F, et al. Atrial Fibrillation and Shock: Unmasking Theophylline Toxicity. *Med Princ Pract*. 2018;27(4):387-391. doi: 10.1159/000490145. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29936503; PMCID: PMC6170900.
9. SPC LP Ventolin Inhaler N, databáze SÚKL dne 20. 1. 2022.



Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Vendula Kubíčková³

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

Kolistin je úzkospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny lipopeptidů, účinné pouze proti gram-negativním patogenům. Pacientům je podáván ve formě proléčiva – kolistin methansulfonátu, jehož spontánní hydrolýzou dochází k uvolnění vlastního účinného kolistinu. Stabilita kolistin methansulfonátu je závislá na koncentraci, teplotě, pH i složení nosného roztoku. V klinické praxi pak jeho stabilita sehrává roli v případě inhalačního či intravenózního podávání; v případě terapeutického monitorování léčiv je zásadní správné uchovávání vzorků a zvolený typ zkumavek a laboratorních pomůcek. Cílem tohoto přehledového článku je upozornit na jednotlivé rizikové momenty používání kolistinu a jeho terapeutického monitorování.

Klíčová slova: kolistin, stabilita, nebulizace, adsorpce, LC-MS.

Physico-chemical properties of colistin and their impact on clinical practice

Colistin, a lipopeptide antibacterial agent, has a narrow-spectrum bactericidal activity only against gram-negative bacteria. It is administered as an inactive prodrug – colistin methanesulphonate, which is spontaneously converted to the active colistin. Its stability is concentration-,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS, rychlickova@med.muni.cz
Farmakologický ústav LF MU
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2022;36(1):29-33

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2021

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2022



temperature-, and pH-dependent; moreover, the type of the carrier solution also plays a role. The stability of the colistin prodrug solutions has several implications for clinical practice, whether in intravenous or inhalation administration. Appropriate storage and properly selected type of test tubes and laboratory equipment are essential in therapeutic drug monitoring procedures. The aim of this paper is to emphasize several aspects for safe and effective colistin use and therapeutic monitoring.

Key words: colistin, stability, nebulization, adsorption, LC-MS.

Úvod

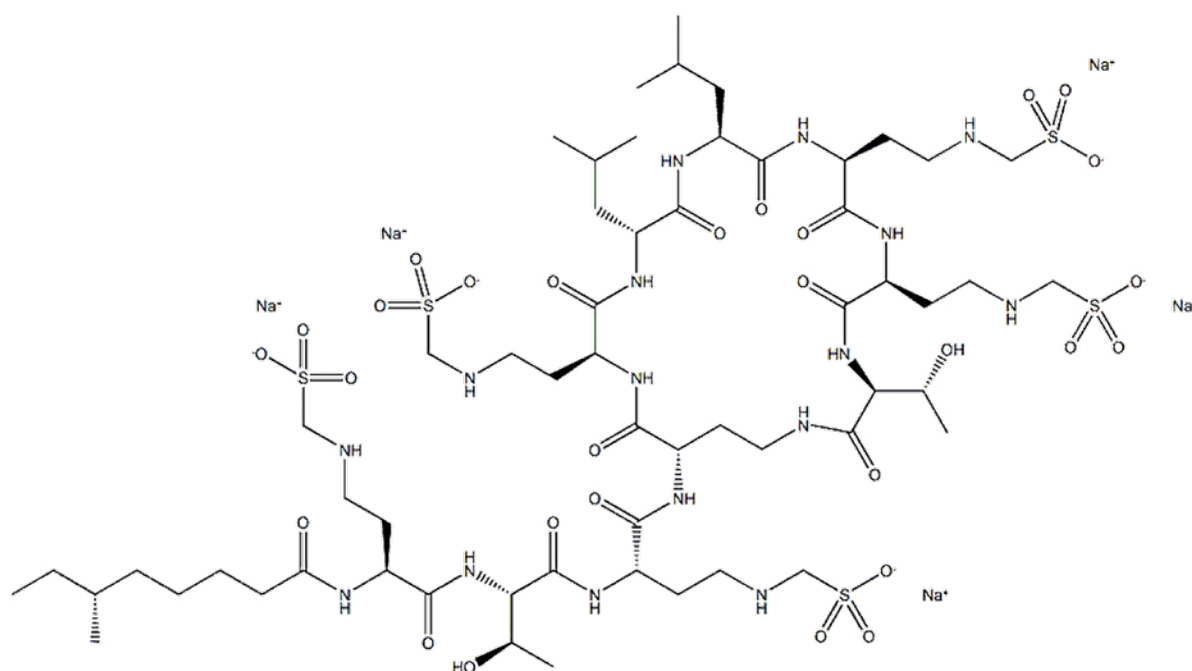
Lipopeptidová antibiotika, polymyxin B a kolistin, představují výjimečně účinná antibiotika v terapii infekcí způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny jako *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Aktuálně se jejich použití v klinické praxi, navzdory jejich stáří, stává čím dál častější – především s ohledem na vývoj rezistence a chybějící nová léčiva. Mechanismus účinku kolistinu (resp. obou polymyxinů) stále není zcela objasněn. Jedním z předpokládaných mechanismů rychlého antimikrobiálního účinku je destabilizace vnější membrány gram-negativních patogenů probíhající dvoustupňově (interakce pozitivně nabitě molekuly kolistinu s negativně nabitou membránou, kompetitivní odstranění dvojmocných iontů z povrchových lipopolysacharidů vnější membrány gram-negativních bakterií a její destabilizace), leč nezávisle na metabolické aktivitě bakterie (1, 2). Vedle tohoto efektu kolistinu stojí další teorie – neutralizace bakteriálních endotoxinů, indukovaná fúze vnější a vnitřní membrány bakterií spojená se ztrátou její funkce, nebo oxidační stres (3–5). Nicméně většina zmíněných mechanismů úzce souvisí s fyzikálně-chemickými vlastnostmi molekuly kolistinu.

Z chemického hlediska je kolistin pozitivně nabitá amfifilní lipopeptidová molekula sestávající z několika částí – cyklický heptapeptid spojený

tripeptidovým můstkem s mastnou kyselinou (1). Odtud tedy zařazení mezi lipopeptidová (někdy i polypeptidová) antibiotika (2). Nejznámější a v praxi používané soli kolistinu jsou dvě následující – kolistin sulfát a kolistin methansulfonát. V České republice je aktuálně obchodován právě kolistin methansulfonát (neboli kolistimethát sodný; CMS) indikovaný pro intravenózní a inhalační podání. CMS je antimikrobiálně zcela neaktivní pro léčivo vzniklé připojením pěti sulfomethylových skupin k primárním aminům molekuly kolistinu (viz obrázek 1) (1). Cílem této úpravy byla redukce toxicity kolistinu (6). Hydrolýzou CMS vznikají parciálně sulfomethylované metabolity, které rovněž nemají vlastní antimikrobiální účinek; až odštěpením všech pěti sulfomethylových jednotek je získán antimikrobiálně účinný kolistin. CMS má na rozdíl od kolistinu celkově negativní povrchový náboj a s každým odštěpeným sulfomethylovým substituentem se molekula stává kladněji nabitá, tedy za fyziologického pH.

Stabilita CMS, její význam pro praxi a faktory ovlivňující stabilitu

CMS byl syntetizován s cílem redukce nežádoucích účinků kolistinu (nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity), resp. jeho dráždivosti v dýchacích cestách při nebulizaci (6, 7). Přeměna CMS na vlastní účinný kolistin je na

Obr. 1. Struktura kolistin methansulfonátu (CMS)

jedné straně žádoucí, neboť jediné tak můžeme využít antimikrobiálního účinku; na druhé straně ale předčasná aktivace proléčiva kompromituje výše uvedený záměr redukce nežádoucích účinků, případně stojí za dalšími problémy. Příkladem může být kazuistika mladé pacientky s cystickou fibrózou, u níž došlo k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS, acute respiratory distress syndrome). Jako pravděpodobná příčina byl identifikován lékárnou připravený premix CMS určený k nebulizaci, ve kterém došlo s ohledem na délku uchovávání před vlastním použitím (uvedeno 5 týdnů) ke spontánní hydrolyze CMS na kolistin (8). FDA pak vydala doporučení k používání pouze čerstvě upravených roztoků. Dalším příkladem je potřeba ověřování stability CMS v infuzním roztoku jednak v kontextu potenciálního použití kontinuální infuze v nemocničním prostředí, jednak pro případ ambulantní antibiotické terapie, kdy je pacient

vybaven premixem infuzního roztoku CMS například v elastomerické pumpě. V neposlední řadě nezapomínejme na riziko in vitro degradace CMS a falešný nárůst koncentrací kolistinu ve vzorcích odebraných pro jeho stanovení. Rizikové jsou pochopitelně vzorky, kde je přítomnost CMS očekávatelná s ohledem na jeho biologický poločas, a také vzorky, které nejsou analyzovány ihned po odběru.

Přeměna CMS na kolistin probíhá ve vodných roztocích spontánně, hydrolyzou. Její rychlost se odvíjí od celé řady faktorů – koncentrace CMS v roztoku, složení a pH roztoku, teplota prostředí, případně i materiál zku-mavek/infuzních obalů. Právě závislost stability CMS na koncentraci a zcela rozdílné koncentrace roztoků CMS ve třech výše nastíněných klinických situacích (roztok pro nebulizaci, infuzní roztok a vzorky plazmy) jsou důvo-dem, proč se stabilitním datům a dalším fyzikálními vlastnostem budeme nadále věnovat v návaznosti na konkrétní účel použití.

Stabilita a další fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku CMS pro inhalační podání, důsledky pro klinickou praxi

Inhalační podání CMS je dlouhodobě zavedeno v léčbě infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou, nicméně postupně získává na popularitě i v terapii ventilátorových pneumonií způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny. Koncentrace roztoků pro nebulizaci se při obvyklém dávkování 1–2 MIU (miliony meziná-rodních jednotek) CMS ředěných do 3 ml resp. 6 ml fyziologického roztoku (FR) pohybují kolem 26 mg/ml, tedy řádově 1 000x výše než koncentrace plazmatické. Existují ale práce popisující podání vyšších dávek: 4 MIU po 8 hodinách (ředění nespecifikováno), 5 MIU po 8 hodinách (40 mg/ml CMS ve vodě pro injekci) (9, 10).



Stabilitou roztoku CMS pro nebulizaci se v návaznosti na doporučení FDA podmíněné případem rozvoje ARDS po podání premixu CMS zabývaly následující dvě práce. Obě práce používaly prakticky srovnatelnou koncentraci roztoku CMS – 77,5 mg/ml ve vodě a FR (11), resp. 75 mg/ml CMS ve sterilní vodě (12) a v obou pracích byla prokázána výborná stabilita CMS v roztoku s méně než 1 % formovaného kolistinu po celou dobu sledování – po dobu 24 hodin při 21 °C (12), resp. po dobu 1 roku při 4 °C a 25 °C v temnu (11). K oběma pracím je třeba ale podotknout, že koncentrace CMS byla vyšší než standardně používaná a že stabilita ve FR, který je oficiálně doporučovaný jako nosný roztok pro nebulizaci, je nižší (viz níže) (13). Přenositelnost těchto výsledků do praxe je tudíž limitovaná a i z hlediska mikrobiologické stability je žádoucí používat čerstvě upravené roztoky.

V rámci volby nosného roztoku je na místě vedle vlivu na stabilitu připomenout změny osmolality, které se odvíjejí od použitého roztoku a které mohou ovlivnit toleranci nebulizace. Dodd a kol. sledoval objektivně měřené změny plicních funkcí a subjektivní vjemy spojené s inhalačním podáním hypotonického (nosným roztokem sterilní voda), izotonického (voda a FR 1 : 1) a hypertonického roztoku (FR) CMS v dávce 2 MIU u dospělých pacientů s cystickou fibrózou. Po aplikaci všech roztoků došlo k podobnému poklesu FEV1 (forced expiratory volume in one second; usilovně vydechnutý objem za první sekundu), lišil se ale čas, kdy k maximálnímu poklesu došlo – nejrychlejší nástup změn byl pozorován u hypertonického roztoku, nejpomalejší pak u roztoku hypotonického; stejně tak byl hypertonický roztok pacienty nejméně preferovanou formou (14). Navozená bronchokonstrikce je dávana do souvislosti právě s tonicitou roztoku pro nebulizaci, nicméně nezapomínejme na detergenční vlastnosti molekuly

kolistinu, které mohou rovněž stát za degranulací mastocytů (15, 16). O to významněji ve vyšších dávkách.

S vyššími inhalačními dávkami CMS souvisí také praktické aspekty – objem komůrek pro nebulizační roztok, jenž je zpravidla limitován na 10 ml či ještě méně. Při doporučeném ředění 1 MIU CMS do 3 ml FR může aplikace vyšších dávek vyžadovat rozdělení aplikace jedné dávky do více bolusů, čímž se prodlužuje také čas aplikace ev. roste riziko podání nesprávné dávky. Řešením může být použití menšího objemu nosného roztoku; vyšší koncentrace nepředstavuje riziko z hlediska stability CMS, ale s rostoucí koncentrací CMS dochází ke změně fyzikálních vlastností roztoku (hlavně viskozity) a mění se tak i vlastnosti pro tvorbu aerosolu. Bihan a kol. porovnával standardní ředění 4 MIU CMS ve 12 ml (26 mg/ml) a experimentální ředění 4 MIU CMS v 6 ml FR (53 mg/ml), a to jak ve smyslu charakteru produkováných částic, tak ve smyslu změn farmakokinetiky. U koncentrovanějšího roztoku byla zpočátku pozorována větší velikost generovaných částic, nicméně stále v limitu, který umožňuje depozici v distálních dýchacích cestách. Také celková délka nebulizace byla významně kratší u koncentrovanějšího roztoku. Farmakokinetika CMS a kolistinu se naopak s ředěním nezměnila (13). S ohledem na velmi dobrou rozpustnost CMS, koncentrační závislost stability a obdobnou kinetiku může nižší objem nosného roztoku představovat praktické řešení pro účelné dávkování nebulizace.

Stabilita roztoku CMS pro intravenózní podání, důsledky pro klinickou praxi

Optimální dávkování intravenózního kolistinu je stále předmětem výzkumu. Doporučené udržovací dávky jsou u pacientů s normálními



renálními funkcemi 9–10,9 MIU denně rozdělené do dvou resp. třech dávek; u kriticky nemocných je pak doporučována sytící dávka 9 MIU (17, 18). Dávka je pak obvykle rekonstituovaná do 50 ml FR (v perfuzorové stříkačce). Koncentrace roztoků CMS pro intravenózní podání je tak přibližně 4,8–14,4 mg/ml (řádově 1000× výše než koncentrace plazmatické, násobně nižší než v roztocích pro nebulizaci). Kolistin je také (hlavně v zahraničí) připravován lékárnou pro ambulantní/domácí použití do elastomerických pump či do infuzních vaků (zpravidla s větším objemem než perfuzorová stříkačka) a pro odložené použití.

Stabilitní data CMS pro infuzní podání jsou dostupná, nicméně dostatečně nereflektují rozptyl koncentrací, materiálů infuzních obalů a faktorů vnějšího prostředí, které v klinické praxi podání CMS doprovázejí. Wallace a kol. testuje stabilitu CMS v koncentraci 4 mg/ml ve FR i v 5% glukóze v infuzním vaku uchovávaném v temnu při teplotě 4 °C a 21 °C. V obou nosných roztocích dochází k postupnému nárůstu koncentrací kolistinu; během 48 hodin spontánně konvertují přibližně 4 % CMS při vyšší teplotě, zatímco při nižší teplotě je to pouze 0,3 % (11). Během 12–24 hodin po naředění, tedy v časech, které kopírují potenciální délku jedné infuze při kontinuálním podání, degradují na kolistin při pokojové teplotě přibližně 2–3 % (11). Abdulla a kol. a Post a kol. sledovali stabilitu CMS v elastomerických pumpách pro ambulantní pacienty, tedy v odlišném materiálu a současně při nižších koncentracích – 0,8 mg/ml (19), resp. 0,8 mg/ml, 1,6 mg/ml a 2,4 mg/ml (20). Nicméně Post a kol. díky použití gradientu koncentrací dokazuje vztah stability a koncentrace – k největší konverzi CMS docházelo u roztoku s nejnižší koncentrací (3,7 % CMS hydrolyzovalo v průběhu 8denního uchovávání při 20 °C a na světle vs. 2,6 % a 2,3 % u vyšších koncentrací). V práci Posta a kol. byla ale ještě navíc sledována

stabilita CMS v infuzním vaku (2 MIU CMS ve 100 ml FR; 1,6 mg/ml) (20). Právě zde docházelo k nejnižší degradaci CMS v průběhu 8denního sledování v porovnání se všemi koncentracemi použitými v elastomerických pumpách (při 4 °C resp. 20 °C byl podíl formovaného kolistinu 1,7 % resp. 2,1 %) (20).

Pro klinickou praxi mají stabilitní data význam především v případě potenciálního použití kontinuálních infuzí. Tento způsob podání prozatím nemá silnou oporu v publikacích (21, 22), nicméně teoretický předpoklad založený na farmakokineticko-farmakodynamické (PK/PD) a bezpečnostní charakteristice kolistinu by tento způsob podání opodstatňoval. Na druhé straně nebyl v tomto omezeném souboru pozorován protektivní efekt kontinuálních infuzí ve smyslu redukce nefrotoxicity ani lepšího terapeutického efektu (22). Stejně tak lze pouze spekulovat o klinických dopadech nitrožilního podání vzniklého kolistinu.

Stabilita CMS ve vzorcích pro terapeutické monitorování, důsledky pro klinickou praxi

Plazmatické koncentrace CMS se pohybují v rozmezí 0–50 mg/l; z dostupných dat jsou píkové koncentrace zpravidla 10–20 mg/l (23, 24). Nicméně je třeba mít na paměti, že CMS je pouze proléčivo a vlastní antimikrobiální efekt je vázaný na kolistin. Plazmatické koncentrace kolistinu se v dostupné literatuře pohybují v širokém rozmezí 0–13 mg/l (24–26), nicméně cílová průměrná koncentrace v ustáleném stavu cSS, average by měla odpovídat přibližně 2 mg/l (17). Problematická může být in vitro degradace CMS na kolistin v průběhu uchovávání vzorků před analýzou, která pak vede k falešně vyšším detekovaným hodnotám. Logickým dů-



sledkem pak může být neúčelné snížení dávek antibiotika s cílem prevence na dávce závislých nežádoucích účinků.

Stabilitou CMS a kolistinu v klinicky relevantních koncentracích se zabýval Dudhani a kol. V jeho experimentu byly připraveny tři typy vzorků – kolistin v koncentraci 1,7 mg/l a CMS 2 mg/l a 30 mg/l v plazmě s pH 7,4; vzorky byly dále uchovávány při -20 °C, -70 °C a -80 °C (27). Koncentrace CMS v obou typech vzorků zůstávala při nižších teplotách stabilní po dobu 4 měsíců; ovšem při -20 °C docházelo k významné degradaci na kolistin – po dvou měsících uchovávání poklesla hodnota CMS o více než 26 % (v případě 2 mg/l) a současně se objevila měřitelná hladina de novo formovaného kolistinu (přibližně 0,4 mg/l); stabilita CMS ve vyšší koncentraci byla lepší. Co se týká stability kolistinu, tedy samotného analytu, na nějž je vázán farmakologický účinek, opět je zde zřejmá teplotní závislost – při -70 °C a -80 °C nepřesahuje degradace kolistinu po dobu 6–8 měsíců 7 %, zatímco při -20 °C byl obdobný rozsah degradace pozorován už po jednom měsíci. Podobná data publikoval Gobin a kolektiv (28). Na základě těchto výsledků je tedy zřejmé, že uchovávání vzorků při -20 °C není vhodné a i při uchovávání při -80 °C (resp. -70 °C) by analýza měla být provedena do 4 měsíců od odběru (27).

Praktickou otázkou je stabilita CMS a kolistinu v případě rozmrazení vzorku. Z dostupných dat vyplývá zachování stability při dvou (28), resp. třech (pouze kolistin) cyklech zmrazení/rozmrazení (29, 30). Obecně CMS je v roztoku méně stabilní než kolistin, proto by při zpracování vzorků, kde je přítomnost CMS očekávatelná, měl být počet rozmrazení minimalizován. To souvisí i s transportem vzorků do analytické laboratoře. Při ponechání vzorku plazmy s CMS při pokojové teplotě dochází v řádu jednotek hodin k významnému vzestupu koncentrací de novo formovaného kolistinu (28).

Za zmínku ještě stojí potenciál adsorpce kolistinu na některé plasty, především polystyren; naopak polypropylen vykazuje nižší riziko adsorpce (31). Příčinou jsou opět fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu, hlavně amfifilní charakter a pozitivní náboj jeho molekuly a rizikovým faktorem je práce se vzorkem v kapalném skupenství, počet expozic novým, nesaturovaným povrchům a koncentrace kolistinu (31). Jev adsorpce tak mohl a může sehrávat roli při určování MIC bakterií a stanovování PK/PD cílů a v kinetických studiích využívajících mikrodialýzu, či materiál získaný bronchoalveolární laváží. Při zpracovávání plazmy nebo séra preventují obsažené proteiny adsorpci kolistinu na plastové povrchy (31).

Metody stanovení kolistinu a kolistin methansulfonátu

Bylo publikováno mnoho metod pro kvantifikaci kolistinu v biologické matrici, zahrnující chromatografii na tenké vrstvě, imunologické či mikrobiologické metody nebo kapilární elektroforézu. Uvedené metody však postrádají citlivost a selektivitu a jsou časově náročné. Optimální analytická metoda by měla být rychlá, jednoduchá, přesná a dostatečně citlivá. Tyto podmínky v současnosti nejlépe splňuje spojení kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS), o čemž svědčí i nedávno publikované metodiky (32, 33). Kolistin, také známý jako polymyxin E, je komplexní směs několika složek, z nichž dvě hlavní jsou kolistin A (polymyxin E1) a kolistin B (polymyxin E2). Při měření koncentrací kolistinu jsou stanovovány právě tyto dvě hlavní složky (2). Jak již bylo zmíněno, kolistin je podáván ve formě CMS. Vzhledem k nestabilitě molekuly CMS je prodrug stanovován nepřímo kyselou hydrolýzou příslušných vzorků a následným stanovením kolistinu (28, 32).



Metody LC-MS/MS často využívají různé analytické kolony, mobilní fáze a chromatografické podmínky s cílem zkrátit dobu analýzy, zlepšit tvar píku či detekovat analyt při nízkých koncentracích. Ve většině metod pro detekci kolistinu byly pro chromatografickou separaci využity kolony C18, jako mobilní fáze voda a acetonitril obsahující 0,1 % kyseliny mravenčí a jako interní standard polymyxin B (32, 33). Většina metod také uvádí ionizaci elektrosprejem (ESI) v pozitivním módu. Prekurzorové molekulární ionty colistinu mohou být jednou až trojnásobně nabitě jako: $[M+H]^+$, $[M+2H]^{2+}$ a $[M+3H]^{3+}$, při m/z 1 170, 586, 391 pro kolistin A a 1 156, 579, 386 pro kolistin B. Produktové ionty spolu s přehledem vybraných metod jsou uvedeny v Tabulce 1 (28, 34–42). Stanovení colistinu z biologické matrice metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí je přesné a rychlé s vysokou citlivostí a specificitou.

Závěr

Kolistin je úzkospektré baktericidní lipopeptidové antibiotikum zachovávající si účinnost vůči gram-negativním patogenům, díky čemuž se vrací do klinického použití. Je nositelem unikátních fyzikálně-chemických vlastností, které podmiňují nejen jeho mechanismus účinku a toxicitu, ale je třeba je zohlednit i v podmínkách laboratoře či při úpravě léčiva do aplikační formy. Rizikem je vždy předčasná konverze proléčiva na kolistin a s tím související riziko nežádoucích účinků či zkreslení koncentrace analytu při terapeutickém monitorování léčiv. Terapeutické monitorování léčiv je v případě kolistinu žádoucí modalitou, kterou lze zajistit pomocí dostupných LC-MS metod a která může pomoci zlepšit poměr benefitů a rizik spojených s podáním tohoto antibiotika.

Tato práce je podpořena grantem Verification of colistin adsorption on the ECMO circuit (DSGC-2021-0179) v rámci projektu OP VVV "Zkvalitnění schémat Doktorské studentské grantové soutěže a jejich pilotní implementace", reg.č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016713.

Tab. 1. Přehled vybraných LC-MS metod pro stanovení kolistinu a CMS

Typ kolony	IS	MF		Eluce	Doba analýzy [min]	Iontový přechod	m/z		Zdroj
		A	B				kolistin A	kolistin B	
Xbridge C18 (150 × 2,1 mm; 5 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	isokratická A : B (80 : 20)	3,8	pozitiv	585,5 → 101,2	578,5 → 101,2	[28]
Xbridge BEH-Amide (50 × 2,1 mm; 2,5 μm) HILIC	×	0,1% kyselina mravenčí v ACN	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	gradientová	12	pozitiv	390,7 → 100,9	386,0 → 100,9	[34]



Synergi Fusion RP C18 (150 × 2 mm; 4 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	11	pozitiv	585,7 → 101,1; 202,3; 241,3	578,7 → 101,1; 202,3; 227,3	[35]
Kinetex C18 (50 × 3 mm; 2,6 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	6	pozitiv	585,5 → 101,1; 241,1	578,5 → 101,1; 227,2	[36]
Acquity UPLC BEH C18 (100 × 2,1 mm; 1,7 μm)	×	0,2% kyselina mravenčí a 5% ACN ve vodě	ACN	gradientová	10	pozitiv	390,60 → 101,07; 241,19	385,90 → 101,07; 227,17	[37]
Atlantis dC18 (100 × 2,1 mm; 3 μm)	klarithromycin	voda	0,2% kyselina mravenčí v ACN	isokratická A : B (50 : 50)	4	pozitiv	585,6 → 101,4	578,7 → 101,3	[38]
Kinetex XB-C18 (100 × 2,1 mm; 2,6 μm)	polymyxin B	ACN : MeOH (1 : 1)	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	gradientová	3,5	pozitiv	390,7 → 101,3	386,0 → 101,2	[39]
MassTox	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v MeOH	gradientová	3,5	pozitiv	585,5 → 534,9; 576	578,5 → 527,9; 568,9	[40]
Acquity UPLC C18 (150 × 4,6 mm; 3,5 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	2,5	pozitiv	390,9 → 385,1	386,2 → 101,0	[41]
Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm; 1,7 μm)	sulphadiazin 13C6	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	3,5	pozitiv	390,8 → 86,1; 101,0	386,0 → 86,0; 101,1	[42]
						negativ	1 167,8 → 1 079,4; 1124,1	1 153,7 → 1 065,8; 1 110,0	

IS – interní standard; MF – mobilní fáze; ACN – acetonitril; MeOH – methanol; x – není specifikováno nebo není použito



LITERATURA

1. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(6):1953-1958.
2. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):707-721.
3. Warren HS, Kania SA, Siber GR. Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(1):107-112.
4. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem*. 2010;53(5):1898-1916.
5. Sampson TR, Liu X, Schroeder MR, Kraft CS, Burd EM, Weiss DS. Rapid killing of *Acinetobacter baumannii* by polymyxins is mediated by a hydroxyl radical death pathway. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5642-5649.
6. Ehrentauf SF, Muenster S, Kreyer S et al. Extensive Therapeutic Drug Monitoring of Colistin in Critically Ill Patients Reveals Undetected Risks. *Microorganisms*. 2020;8(3):415.
7. Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):23-28.
8. McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2310-2311.
9. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.
10. Lu Q, Luo R, Bodin L et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335-1347.
11. Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3047-3051.
12. Healan AM, Gray W, Fuchs EJ, Griffiss JM, Salata RA, Blumer J. Stability of colistimethate sodium in aqueous solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(12):6432-6433.
13. Bihan K, Zahr N, Becquemin MH et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(6):1639-1646.
14. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(7):656-658.
15. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6302):1285-1287.
16. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7331-7339.
17. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
18. Colomycin. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.
19. Abdulla A, van Leeuwen RWF, de Vries Schultink AHM. Stability of colistimethate sodium in a disposable elastomeric infusion device. *Int J Pharm*. 2015;486:367-369.
20. Post TE, Kamerling IMC, van Rossen RCJM et al. Colistin methanesulfonate infusion solutions are stable over time and suitable for home administration. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2018;25:337-339.
21. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):142-145.
22. Kassamali Z, Curello J, Gregson A. Comparison of continuous versus intermittent intravenous infusion of colistimethate sodium (colistin) for treatment of carbapenem-resistant gram negative bacterial infections. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012, April 9-12. Amsterdam, Netherlands.
23. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3430-3436.
24. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4241-4249.



25. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther*. 2008;30(1):143-151.
26. Menna P, Salvatorelli E, Mattei A, Cappiello D, Minotti G, Carassiti M. Modified Colistin Regimen for Critically Ill Patients with Acute Renal Impairment and Continuous Renal Replacement Therapy. *Chemotherapy*. 2018;63(1):35-38.
27. Dudhani RV, Nation RL, Li J. Evaluating the stability of colistin and colistin methanesulphonate in human plasma under different conditions of storage. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(7):1412-1415.
28. Gobin P, Lemaître F, Marchand S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulphonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1941-1948.
29. Hanai Y, Matsuo K, Kosugi T et al. Rapid, simple, and clinically applicable high-performance liquid chromatography method for clinical determination of plasma colistin concentrations. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4(22).
30. Binhashim NH, Alvi SN, Hammami MM. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies. *International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography*. 2021;9(1).
31. Karvanen M, Malmberg C, Lagerbäck P, Friberg LE, Cars O. Colistin Is Extensively Lost during Standard In Vitro Experimental Conditions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e00857-17.
32. Dagla I, Karkoula E, Baira E, Tsarbopoulos A, Gikas E. Analytical methodologies used for the determination of colistin in biological fluids. Is it still a challenge? *J Pharmaceut Biomed*. 2019;164:777-788.
33. Zabidi MS, Abu Bakar R, Musa N, Wan Yusuf WN. Analytical methodologies for measuring colistin levels in pharmacokinetic studies. *J Liq Chromatogr Relat*. 2020;43:671-686.
34. Qi B, Gijzen M, Van Brantegem P, De Vocht T, Deferm N, Abza GB, Nauwelaerts N, Wauters J, Spriet I, Annaert P. Quantitative determination of colistin A/B and colistin methan-

esulfonate in biological samples using hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2020;12:1183-1195.

35. Leporati M, Bua RO, Mariano F, Carignano P, Stella M, Biancone L, Vincenti M. Determination by LC-MS/MS of Colistins A and B in Plasma and Ultrafiltrate From Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Ther Drug Monit*. 2014;36(2):182-191.

36. Yuan H, Yu S, Chai G, Liu J, Zhou Q (Tony). A LC-MS/MS method for simultaneous analysis of the cystic fibrosis therapeutic drugs colistin, ivacaftor and ciprofloxacin. *J Pharm Anal*. 2021;11(6):732-738.

37. Peng C, Zuo S, Qiu Y, Fu S, Peng L. Determination of Colistin in Contents Derived from Gastrointestinal Tract of Feeding Treated Piglet and Broiler. *Antibiotics*. 2021;10(4):422.

38. Binhashim NH, Alvi SN, Hammami MM. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies. *Int J Anal Mass Spectrom Chromatogr*. 2021;9:1-11.

39. Zhao M, Wu X-J, Fan Y-X, Guo B-N, Zhang J. Development and validation of a UHPLC-MS/MS assay for colistin methanesulphonate (CMS) and colistin in human plasma and urine using weak-cation exchange solid-phase extraction. *J Pharmaceut Biomed*. 2016;124:303-308.

40. Cangemi G, Barco S, Castagnola E, Tripodi G, Favata F, D'Avolio A. Development and validation of UHPLC-MS/MS methods for the quantification of colistin in plasma and dried plasma spots. *J Pharmaceut Biomed*. 2016;129:551-557.

41. Bihan K, Lu Q, Enjalbert M, Apparuit M, Langeron O, Rouby J-J, Funck-Brentano C, Zahr N. Determination of Colistin and Colistimethate Levels in Human Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):796-803.

42. Gaugain M, Raynaud A, Bourcier S, Verdon E, Hurtaud-Pessel D. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to determine colistin, bacitracin and virginiamycin M1 at cross-contamination levels in animal feed. *Food Addit Contam A*. 2021;38(9):1481-1494.



Thumbnail

Praktické lékárenství

pages: 1 / 10

© SOLEN

1

Praktické lékárenství 2016 1E

ARTURAL FARMACEUTICALS
Nové pokroky v léčbě glaukomu
Vydáno v rámci projektu "Nové pokroky v léčbě glaukomu"
ISSN 1802-2004 / Ročník 12 / 2016

INFORMACE
Vydáno v rámci projektu "Nové pokroky v léčbě glaukomu"
ISSN 1802-2004 / Ročník 12 / 2016

2

Nové pokroky v léčbě glaukomu

ARTURAL FARMACEUTICALS
Nové pokroky v léčbě glaukomu
Vydáno v rámci projektu "Nové pokroky v léčbě glaukomu"
ISSN 1802-2004 / Ročník 12 / 2016

3

Nové pokroky v léčbě glaukomu

ARTURAL FARMACEUTICALS
Nové pokroky v léčbě glaukomu
Vydáno v rámci projektu "Nové pokroky v léčbě glaukomu"
ISSN 1802-2004 / Ročník 12 / 2016

4

Nové pokroky v léčbě glaukomu

ARTURAL FARMACEUTICALS
Nové pokroky v léčbě glaukomu
Vydáno v rámci projektu "Nové pokroky v léčbě glaukomu"
ISSN 1802-2004 / Ročník 12 / 2016

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany

Navigační prvky pro posun stránek



www.praktickelekarenstvi.cz