

### Obsah

Terapie kožních mykóz .....	1
Idarucizumab – reverze účinku dabigatranu .....	3

## TERAPIE KOŽNÍCH MYKÓZ

### Úvod

Mykózy kůže, nehtů a vlasů patří k nejčastějším kožním nemocem. Jejich vznik podporuje teplé a vlhké prostředí, nebo i takzvané tropické mikroklíma způsobené neprodyšnými součástmi oděvu a obuvi. Přenášejí se přímým i nepřímým kontaktem, některé formy i autoinokulací z jedné tělesné partie na druhou. Nejčastějšími kožními mykózami jsou různé formy dermatofytózy (tinea), následované pityriasis versicolor a kožní kandidózou.

Takzvané saprofytické povrchové mykózy, zvané též keratinomykózy, jsou zcela nezávadlivé, neboť infekce se omezuje pouze na vrchní vrstvy stratum corneum, kde vyvolává barevné změny. Dermatofytózy a kandidózy postihují epidermis a kožní adnexa, kde vyvolávají zánět. Pronikne-li dermatofytóza do vnitřku vlasových folikulů, může vyvolat zánět v okolní perifolikulární tkáni, čímž vzniká obraz tinea profunda. Jen za výjimečných okolností však dermatofyty a kandidy pronikají i do dermis nebo do podkoží, kde vyvolávají takzvané hluboké neboli podkožní mykózy. Ty již patří do kategorie systémových mykotických infekcí.

### Pityriasis versicolor

Pityriasis versicolor je jedinou ze saprofytických keratinomykóz, se kterou se můžeme běžně setkat i v naší zeměpisné oblasti. Ostatní mykózy z této kategorie, jako je bílá píedra, černá píedra a tinea nigra, se vyskytují v tropických krajích a u nás je můžeme vidět jen zcela výjimečně. Někdy jsou v této kategorii uváděny i trichomycosis palmellina a erythrasma. To jsou však onemocnění vyvolaná bakteriemi ze skupiny korynebakterií, proto jsou označována jako pseudomykózy.

Vzhledem ke zcela benignímu charakteru pityriasis versicolor je snaha omezit se pouze na lokální léčbu. Optimální je použití antifungálních šamponů. Starší typy šamponů obsahovaly sulfid seleničitý (zrušeny kvůli ohrožení životního prostředí toxickými koncentracemi selenu) nebo ekonazol (šampon zrušen pro podezření ze souvislosti s několika případy dřevěného útluhu při celotělové aplikaci). Ketokonazol šampon v koncentraci 2 % se aplikuje 2× týdně po dobu 2 až 4 týdnů. Pěna se nechává na kůži působit asi 5 minut. Další možností je sprej nebo krém s léčivou látkou flutrimazol. Sprej i krém se nanáší 1× denně po dobu 1 až 2 týdnů. Velmi dobrý efekt je popisován po aplikaci krému s terbinafinem. Nanáší se jednou až dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Dále se používají magistraliter přípravky s kyselinou salicylovou, sírou nebo propylen glykolem. V úporných případech někdy pomohou celkové koupele v Solfatanu obden po dobu 1 týdne (*pozn.red.: Solfatan je přísada do koupele – sirný přípravek využívaný v balneologii, nejedná se o registrovaný léčivý přípravek*). Jen v případech, kdy žádné z lokálních antimykotik nezabere, přistupuje se k léčbě celkové – podává se itraconazol (200 mg jednou denně po dobu 7 dní) nebo flukonazol (300–400 mg jednou týdně po dobu 1–3 týdnů). I po efektivní antimykotické léčbě zůstávají na kůži depigmentované skvrny, jejichž repigmentace může trvat řadu týdnů, někdy i měsíce. Původci pityriasis versicolor, kvasinky z rodu *Malassezia*, totiž interferují s metabolismem melanocytů a poškozují syntézu melaninu<sup>1,2,3</sup>.

### Dermatofytózy (tinea)

#### Tinea pedis

Dermatofytóza kůže nohou je nejčastější formou tinea. Způsobují ji antropofilní dermatofyty *Trichophyton (T.) rubrum* a *T. interdigitale*. Může postihnout mezprstí nebo plosku. V mezprstích se projevuje v akutní fázi zarudnutím,

macerací a svěděním, v chronické fázi suchou deskvamací bez svědění. Na chodidlech se můžeme setkat s vezikulózní formou charakterizovanou svědivými puchýřky, nebo se skvamózní formou, při níž vidíme na kůži suché olupování až hyperkeratózy.

K léčbě tinea pedis se používají lokální antimykotika: imidazoly (klotrimazol, bifonazol, ekonazol, flutrimazol), alylaminy (terbinafin, naftifin), olaminy (ciklopirox-olamin). Při volbě léku je potřeba brát ohled na klinický obraz léze: nejčastěji používané krémy jsou vhodné pro suché skvamózní formy, ale v případě macerace ještě vystupňují okluzivní prostředí a očekávaný efekt se nedostaví. Při maceraci nebo při hyperhidróze nohou jsou proto vhodnější lékové formy kožního roztoku, spreje nebo gelu. Četnost aplikace závisí na schopnosti dotyčného antimykotika pronikat do epidermis: například klotrimazol, který zůstává pouze na povrchu, je třeba nanášet dvakrát až třikrát denně, kdežto antimykotika s větší penetrační schopností (naftifin, bifonazol) stačí nanést jednou denně. Krémy se nanáší v tenké vrstvě na celé ložisko a okolní kůži do vzdálenosti 1–2 cm od okraje ložiska.

Moderní vysoce účinná antimykotika vedou k rychlému potlačení zánětlivých příznaků a svědění, což pacienta svádí k předčasnému ukončení léčby. Je proto třeba ho poučit, že v pravidelné aplikaci musí pokračovat po vymizení příznaků ještě asi 2 týdny, jinak hrozí recidiva.

Své místo mají i pomocné léčebné prostředky: nánosy hyperkeratóz je vhodné odstranit pomocí keratolytických mastí s kyselinou salicylovou, případně mléčnou. Nohy se doporučuje omývat dezinfekčními mýcími prostředky s obsahem chlorhexidinu nebo kyseliny docylosulfonové.

U zanedbané nebo zapažené tinea nohou může dojít k sekundární infekci bakteriemi, což se projeví intenzivním zánětem, mokváním a erozemi. V těchto případech je nutné začít léčbu koupelemi v antiseptických roztocích (např. slabém roztoku hypermanganu), případně i podáváním antibiotik. Teprve po zklidnění druhotné infekce se přechází na vlastní antimykotickou léčbu<sup>4,5</sup>.

Vyléčená tinea pedis se často vrací. Postiženého je potřeba poučit o hygienickém režimu (vzdušná obuv, bavlněné ponožky, důkladné vysušování mezi prsty po koupeli, pravidelná dezinfekce obuvi), někdy, zejména u starších lidí a diabetiků, je nutné nohy trvale profylakticky ošetřovat. Zde se uplatní starší, méně účinná, ale levnější antimykotika, jako je kyselina undecylenová nebo tolnaftát. Tyto látky jsou dnes i součástí sprejů na nohy „proti plísním“, které jsou k dostání v drogeriích. Z přírodních prostředků jsou používány menthol, thymol a éterický olej z *Melaleuca alternifolia*. Odlišný přístup využívá takzvaná „Chytrá houba“, kdy se na kůži aplikuje neškodná plíseň *Pythium oligandrum*, která parazituje na dermatofytech. (*Pozn. red.: výše uvedené příklady látek či prostředků nejsou registrovanými léčivými přípravky, na trhu jsou zpravidla dostupné jako kosmetické přípravky či jiné výrobky.*)

#### Tinea unguium

Tinea nehtů obvykle navazuje na nedostatečně léčenou tinea pedis. Nejčastějším původcem je *T. rubrum*. Její léčba je obtížná a dlouhodobá, navíc i po úspěšném vyléčení dochází poměrně často k recidivám. Terapie může být lokální (včetně mechanického odstranění napadených částí nehtu), nebo systémová či kombinovaná.

Lokální terapie je indikovaná tehdy, pokud mykóza nezasahuje do nehtové matrix, nebo pokud je systémová léčba kontraindikována. K odstranění napačeného keratinu se používá mast se 40 % močoviny, jinak jsou vhodnější kožní roztoky, protože zatečou i pod nehtovou ploténku a do spár mezi nehtem a nehtovými valy. Léčivé látky v nich obsažené by měly mít co nejvyšší schopnost penetrace do keratinu – naftifin, bifonazol a zejména ciklopirox-olamin. Roztoky je třeba aplikovat na nehty dvakrát denně až do doby, než naroste nehet zcela zdravý. Nehet na noze roste rychlostí 1 mm za měsíc, trvá tedy nejméně 2 měsíce, než začne být vidět zlepšení. Ke zhojení dojde až za 9–12 měsíců. Dlouhá doba aplikace je důvodem, proč řada pacientů lokální léčbu vzdá a předčasně ji ukončí.

Komfortnější a účinnější formou lokální léčby jsou antimykotické léčivé laky na nehty, u nás je registrován lak obsahující 5% amorolfin. Amorolfin je lak na akrylátové bázi, voděodolný, nanáší se 1× nebo 2× týdně a před nanesením se vždy musí plošně obrousit předchozí vrstva postiženého nehtu. Antifungální laky na nehty sice nezkrátí celkovou dobu léčení, avšak vzhledem k menší pracnosti je větší šance, že pacient vydrží léčit nehty dostatečně dlouho.

Kombinovaný přípravek s obsahem bifonazolu a 40% ury je určen pro úvodní fázi léčby u silně ztluštělých nehtů. Cílem je změkčit nehet, aby bylo možné bezbolestně odstranit napačenou část. Tím se zmenší infekční nálož a usnadní penetrace antimykotika do nehtu. Mast se aplikuje jednou denně na celou plochu nehtu a před každou další aplikací se pomocí škrabky odstraní změkklá část nehtu. Tento postup je třeba dodržovat tak dlouho, dokud nehtové lůžko není hladké a žádná změkklá nehtová ploténka se již nedá odstranit. Změkčování trvá 1–2 týdny. Po odstranění postižené části nehtu se dále pokračuje v lokální antimykotické léčbě stejným způsobem, jak je uvedeno v předchozích dvou odstavcích.

K systémové terapii se přistupuje tehdy, když onychomykóza postihuje nehtovou matrix, nebo když lokální léčba u prokázané onychomykózy dlouhodobě selhává. Systémová léčba je kontraindikována u pacientů s onemocněním jater. Lékem volby je terbinafin, případně itraconazol. Flukonazol je pro léčbu dermatofytické onychomykózy málo účinný, jeho hlavní oblast působnosti jsou různé formy kandidóz. U itraconazolu je potřeba brát ohled na četné lékové interakce.

Kombinovaná léčba onychomykózy může probíhat dvěma způsoby: v prvním případě se nejprve podává systémové antimykotikum po dobu prvních tří měsíců, načež se naváže lokální léčbou, ve které pacient pokračuje až do zhojení. Ve druhém případě se podává systémové i lokální antimykotikum současně už od samého začátku, po skončení kúry systémovým antimykotikem se pak pokračuje samotným lokálním přípravkem. U kombinované léčby se doporučuje volit systémový a lokální přípravek tak, aby byly každý z jiné chemické třídy a měly rozdílné mechanismy účinku. Kombinuje se tedy například systémově podávaný alylamin s azolovým lokálním přípravkem. Ciklopirox a amorolfin lze kombinovat jak s terbinafinem, tak s itraconazolem.

V řadě případů zanechává po sobě onychomykóza nehet strukturálně méněcenný, se ztluštělým a roztrženým okrajem. Pak se doporučuje dlouhodobé profylaktické ošetřování. Ideální je léčivý lak na nehty s amorolfinem, který stačí aplikovat dvakrát do měsíce. Režimová opatření jsou stejná jako u tinea pedis<sup>6,7,8,9/</sup>.

V poslední době se hledají nefarmakologické přístupy k léčbě onychomykózy. Úspěšně se zkouší použití vysokofrekvenčních vln, fotodynamická terapie a neodým-YAG laser. Publikované studie jsou však zatím jen malého rozsahu<sup>9,10,11,12/</sup>.

### ***Tinea cruris (synonymum tinea inguinalis)***

Tinea v tříslech mává obvykle svůj zdroj v neléčené mykóze nohou. Problém je v tendenci k zapařování kůže v tříselné oblasti. Proto k léčbě nejsou vhodné krémy. Je možno aplikovat kterýkoli imidazol nebo alylamin ve formě kožního roztoku, spreje, případně kožní pasty.

### ***Tinea corporis***

Drobná ložiska mykózy na těle mohou postihovat zejména děti. Jde zpravidla o infekci přenesenou od zvířat. Původcem bývají zoofilní variety *T. interdigitale* (dříve označované jako *T. mentagrophytes*) přenášené od drobných hlodavců, nebo *Microsporum (M.) canis*, přenášené od koček nebo psů. V posledních letech zaznamenáváme výskyt infekcí novým druhem dermatofyta, který dostal prozatímni název *T. species* anamorfa od *Arthroderma benhamiae*.

Jeho zdrojem jsou výhradně morčata. Klinicky se tinea corporis projevuje jako anulární ložiska se zánětlivým periferním lemem a centrálním odhováňáním. Na lemu ložiska bývají šupiny, v akutnějších případech drobné puchýřky až pustuly. Tinea corporis může však imitovat mikrobiální nebo numulární ekzém, seboroická dermatitis nebo pustulózní psoriáza, u dětí někdy i impetigo. Léčení těchto mykóz je lépe přenechat dermatologovi, a to z několika důvodů. Za prvé nemusí jít skutečně o mykózu, nýbrž o některé jiné, klinicky podobné onemocnění. Za druhé je záhodno nejprve kultivací zjistit původce a určit zdroj infekce. Za třetí u postižení obličeje nebo u silně zánětlivých projevů s hnisavými puchýřky nestačí lokální léčba a je potřeba nasadit systémová antimykotika. Lokální léčbu imidazolovými nebo alylaminovými preparáty je potřeba aplikovat dostatečně dlouhou dobu 3–8 týdnů, krém se roztírá nejen na ložisko, ale i na okolní kůži do vzdálenosti 1–2 cm.

### ***Tinea capitis***

Ve střední Evropě je tinea capitis onemocněním téměř výhradně dětského věku a jejím nejčastějším původcem je *M. canis*. Setkáváme se však i s infekcemi *T. interdigitale* nebo *T. species* anamorfoou od *Arthroderma benhamiae*. Onemocnění se projevuje ložiskem ulámaných vlasů (vypadá jako strniště), kůže je mírně zarudlá a pokrytá šupinami. V těžších případech (zejména při infekci rodem *Trichophyton*) dochází ke zhnisání vlasových folikulů a při delším trvání k jizvení a trvalé ztrátě vlasů. I zde je možná záměna za jiná kožní onemocnění: seboroickou dermatitidu, psoriázu, nekrotizující folikulitidu, lichen, diskoidní erytematodes. Ověření mykotické etiologie je nutné také proto, že na tinea capitis zatím neexistuje účinná lokální léčba. Znamená to tedy, že toto onemocnění je možné vyléčit jen systémovým antimykotikem. U dětí do 12 let přichází v úvahu pouze terbinafin (flukonazol není k léčbě tinea capitis doporučen). Délka léčby se liší podle etiologie: zatímco u infekcí rodem *Trichophyton* stačí k vyléčení 4 týdny, u infekcí odolnějším rodem *Microsporum* se doporučuje 6–8 týdnů, výjimečně je nutno léčbu prodloužit až na 12 týdnů. Celková léčba se doplňuje mytím vlasů antimykotickými šampony dvakrát týdně.

### **Kandidózy**

Kožní kandidózy postihují místa vlhké zapáčky, tedy kožní řasy pod prsy, v tříslech, v pupku nebo v podpaží. Ohroženy jsou zejména starší obézní ženy a osoby trpící hyperhidrózou (potivostí). Pro úspěch léčby je především nutné zajistit, aby se postižené místo udrželo suché a ke kůži měl přístup vzduch. Nejsou vhodné krémy, tím méně masti. Ideální jsou imidazolové preparáty ve formě kožní pasty, k doléčení je možno použít sprej. V případě rezistence na imidazoly je možno použít magistraliter pastu s nystatinem. Do kožních řas se vkládají mulové záložky, oblečení by mělo být volné a vzdušné, prádlo z přírodních materiálů.

K léčbě a profylaxi orální kandidózy u imunodeficitních a onkologických pacientů se používá perorální flukonazol. U imunokompetentních pacientů, často seniorů s chronickou orální kandidózou, je však systémová léčba příliš riziková. Vhodnější je lokální léčba suspenzí či gelem obsahujícím nystatin (*pozn.red.: v ČR dostupné jako magistraliter přípravky*). Nystatin se z trávícího traktu nevstřebává, je tudíž netoxický a bezpečný i u dětí a u gravidních žen<sup>13/</sup>.

Při častém a dlouhodobém máčení rukou se mohou vyvinout kandidová paronychia – záněty nehtových valů. V lehčích případech stačí nehet třikrát denně zakapávat roztokem klotrimazolu tak, aby roztok zatekl do chobotů pod nehtovými valy. Úpornější případy musí řešit dermatolog, neboť tam může být etiologie kombinovaná.

### **Závěr**

Většina kožních mykóz jsou povrchové infekce, které neohrožují život ani nezpůsobují vážné poruchy zdraví. Mají však tendenci k chronicitě a k recidivám. Řada pacientů je proto raději řeší volně prodejnými přípravky a teprve po jejich selhání se odhodlává k návštěvě lékaře. Je důležité, aby lékárník byl obeznámen se zásadami dermatologické léčby povrchových mykóz.

### **Literatura**

1. Zaitz C, Ruiz LRB, Souza VM. Dermatitis associated with yeasts from Malassezia genus. An Bras Dermatol 2000; 75: 129–42.
2. Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. Malassezia species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis. 2002; 15: 133–42.
3. Savin R. Diagnosis and treatment of tinea versicolor. J Fam Pract. 1996; 43: 127–32.
4. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia. 2008; 166: 353–67.

- Hay RJ, Ashbee HR. Superficial mycoses. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8 th. Singapore: Wiley Blackwell; 2010. p. 36.5–36.68.
- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 21–9.
- Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R; Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options – development of consensus guideline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 25–33.
- Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 402–10.
- Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13: 1131–42.
- Souza LW, Souza SV, Botelho AC. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1): 184–6.
- Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Med Mycol J*. 2013; 54(4): 333–9.
- Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Jan; 12(1): 33–8.
- Sklenář Z, Scigel V, Horáčková K, Slanař O. Compounded preparations with nystatin for oral and oromucosal administration. *Acta Pol Pharm*. 2013; 70(4): 759–62.

## IDARUCIZUMAB – REVERZE ÚČINKU DABIGATRANU

### Úvod

Dabigatran je kompetitivní reverzibilní přímý inhibitor trombinu. Je indikován jako antikoagulant v primární prevenci tromboembolických příhod po totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, při prevenci embolie u pacientů s fibrilací síní, k léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich rekurence<sup>1/</sup>. Při uvádění na trh bylo jako výhoda prezentováno, že není nutné monitorovat antikoagulační účinek dabigatranu. Skutečností však je, že monitorování antikoagulačního účinku v podmínkách současné klinické praxe je velmi obtížné<sup>2/</sup> a navíc do roku 2015 nebylo k dispozici antidotum, které by ukončilo antikoagulační účinek dabigatranu.

### Základní informace o idarucizumabu

Idarucizumab je fragment monoklonální protilátky, který je určen k reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu. K použití v České republice byl zaregistrován na podzim roku 2015 pod obchodním názvem Praxbind. Idarucizumab je indikován u dospělých pacientů při stavech vyžadujících rychlou reverzi antikoagulačního účinku vyvolaného podáváním dabigatranu. Jedná se především o závažné krvácivé stavy, které mohou ohrozit život pacienta nebo neplánované chirurgické výkony. Doporučená dávka je 5 mg. Registrován je v injekčních lahvičkách, které obsahují 2,5 mg/50 ml a podává se intravenózně jako dvě po sobě následující infuze každá v délce 5 až 10 minut nebo jako bolusová injekce. Dosud nebyly popsány žádné kontraindikace pro podání idarucizumabu<sup>3/</sup>.

Dabigatran je možné znovu začít podávat 24 hodin po aplikaci idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. V takovém případě je možné kdykoli zahájit jinou antikoagulační terapii (např. nízkomolekulárními hepariny), protože idarucizumab je specifický pro dabigatran<sup>3/</sup>.

### Farmakokinetika a farmakodynamika

Idarucizumab má 300× vyšší afinitu k dabigatranu než je afinita dabigatranu k trombinu. Vazba mezi idarucizumabem a dabigatranem je charakteristická rychlou asociací a pomalou disociací, je tedy velmi stabilní, vazba je v podstatě ireverzibilní. Nástup klinicky měřitelného účinku je velmi rychlý, objevuje se již po 5 minutách od podání idarucizumabu a u dávky přesahující 2,5 g přetrvává 72 hodin. Poločas komplexu idarucizumab dabigatran je 260 hodin. Zhruba 20 % dabigatranu se metabolizuje na glukuronidy, které mají stejnou antikoagulační aktivitu jako dabigatran. Idarucizumab se váže i na tyto metabolity a působí reverzně i na jejich aktivitu. Idarucizumab nepůsobí inhibičně na ostatní antikoagulanty ze stejné skupiny, jako jsou rivaroxaban či apixaban<sup>4/</sup>.

### Účinnost

Množství údajů dostupných o účinnosti idarucizumabu je podobně jako u jiných nově registrovaných přípravků dosud limitované a založené především na měření zástupných (surrogate) faktorů v průběhu studií fáze I, tedy na míře reverze antikoagulačního účinku dabigatranu, která je považována za dostatečně vypovídající o účinku idarucizumabu<sup>5/</sup>. Ze studií fáze I je k dispozici relativně málo informací pro jednotlivé subpopulace pacientů (rozdělené podle věku, pohlaví, rasy, základního onemocnění) a není proto možné vyslovit konečné závěry o možných rozdílech v účinnosti a variabilitě pozorované ve studiích fáze III. Nebyla také provedena žádná studie, která by byla navržena tak, aby bylo možné nalézt rozdíly mezi standardní léčbou a standardní léčbou doplněnou idarucizumabem. Nejsou tak dostupné žádné údaje o vlivu podávání idarucizumabu na celkovou mortalitu a morbiditu.

Mezi nejistoty, pokud jde o účinek idarucizumabu, patří i skutečnost, že u některých pacientů bylo detekováno opětovné zvýšení hladiny dabigatranu 2–24 hodin po podání. Předpokládá se, že zvýšení hladiny je způsobeno redistribucí dabigatranu z periferie a podání druhé dávky by mělo být ve většině případů dostatečné<sup>6/</sup>.

### Nežádoucí účinky

V dosud provedených klinických hodnoceních bylo zaznamenáno jen málo nežádoucích účinků. Nebyly popsány žádné závažné či smrtelné nežádoucí účinky, které by souvisely s podáním idarucizumabu. V klinických hodnoceních se objevily bolesti hlavy, migréna, zvýšení jaterních enzymů a zarudnutí v místě podání s frekvencí podobnou té sledované po podání placeba. V dávkách nad 2,5 mg se objevila na dávce závislá proteinurie, která pravděpodobně souvisí s vylučováním nezměněného idarucizumabu močí.

Ve studii RE-VERSE AD se u pacientů objevily příznaky mírné hypersenzitivity (bronchospasmus, pyrexie, hyperventilace, rush, pruritus), souvislost s podáním idarucizumabu není možné potvrdit ani vyloučit<sup>7/</sup>. Idarucizumab je bílkovinná molekula, je tedy možné předpokládat, že se po jejím i.v. podání hypersenzitivní reakce objeví.

Imunogenicita je obecně nežádoucí účinek monoklonálních protilátek, proto byl jejich výskyt studován v klinických hodnoceních fáze I. Protilátky proti idarucizumabu byly detekovány u některých subjektů hodnocení. U některých subjektů hodnocení se objevily preexistující nespecifické protilátky se zkříženou reaktivitou k idarucizumabu. Hladiny byly velmi nízké a nezdály se klinicky relevantní. V klinických hodnoceních však byla obvykle podávána pouze jedna dávka, hladiny protilátek po opakovaném podání nebyly studovány<sup>4/</sup>.

Doporučená dávka 5 g idarucizumabu obsahuje 4 g sorbitolu, což představuje problém při podání pacientům s vrozenou intolerancí fruktózy, u kterých byl po i.v. podání sorbitolu popsán rozvrat metabolismu (hypoglykémie, hypofosfatémie, metabolická acidóza, zvýšení kyseliny močové, jaterní selhání), který může skončit i úmrtím<sup>3,4/</sup>.

Počty pacientů sledovaných v průběhu klinických hodnocení jsou relativně malé a neumožňují vyslovit definitivní závěry ohledně možných rizik souvisejících s podáním idarucizumabu. Sledovány nebyly především skupiny pacientů, u kterých bude přípravek po uvedení do klinické praxe převážně používán, to znamená staří zranitelní pacienti s mnoha komorbiditami. Jako u ostatních nově registrovaných léčivých přípravků i u idarucizumabu platí, že v období po uvedení na trh je extrémně důležité, aby lékaři hlásili Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv všechny závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky, které při podání přípravku zaznamenají. Formulář na hlášení nežádoucích účinků je možné nalézt na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

### Závěr

V klinických studiích fáze I byl po podání idarucizumabu sledován velmi rychlý nástup reverze antikoagulačního účinku vyvolaného dabigatranem. Tento účinek byl potvrzen i u pacientů vyžadujících okamžitou léčbu kvůli závažnému život ohrožujícímu krvácení či nutnosti neodkladného chirurgického zásahu na odděleních urgentního příjmu v klinickém hodnocení fáze III. V dosud provedených studiích nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky, které by souvisely s podáním idarucizumabu. Léčivý přípravek obsahující idarucizumab

## IDARUCIZUMAB – REVERZE ÚČINKU DABIGATRANU

přestavuje posun v možnosti léčby krvácivých stavů souvisejících s antikoagulačním účinkem dabigatranu, je však nutné mít na paměti, že se jedná o novou látku a množství dostupných údajů o její účinnosti a bezpečnosti je dosud limitované.

### Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku léčivého přípravku Pradaxa; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

2. Farmakoterapie hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Farmakoterapeutické informace 3, 4/2014
3. Souhrn údajů o přípravku léčivého přípravku Praxbind; [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003986/WC500197462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf)
4. Praxbind: EPAR – European Public assessment report; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003986/WC500197465.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf)

### Idarucizumab – souhrnná tabulka se základními informacemi o přípravku

Vlastnosti	Idarucizumab/Praxbind
<b>Indikace</b>	
Reverze antikoagulačního účinku dabigatranu	
Skupina pacientů	Dospělí pacienti léčení dabigatranem: Závažné krvácení ohrožující život, urgentní chirurgický zákrok
<b>Mechanismus účinku</b>	
Silná vazba na molekulu dabigatranu, která vede k okamžité (do 5 minut) reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu	
<b>Dávkování a způsob podání</b>	
Doporučené dávkovací schéma	2x 2,5 g v 50 ml
Cesta podání	Jednorázově intravenózně; Dvě po sobě následující infuze v délce 5–10 minut nebo v bolusu
Opakované podání	Lze zvážit při opětovném vzniku krvácení
Farmaceutická forma	Injekční lahvička s obsahem 2,5 mg idarucizumabu v 50 ml
Opětovné nasazení dabigatranu	24 hodin po podání idarucizumabu, po stabilizaci klinického stavu
<b>Farmakokinetika</b>	
Distribuce	Multifázická kinetika distribuce a eliminace
Terminální T1/2	10,3 h
Vd	8,9 l
Biotransformace	Biodegradace na menší molekuly v ledvinách, inkorporace do syntézy bílkovin
Eliminace	Cca 30 % podané dávky se vylučuje ledvinami
<b>Farmakodynamika</b>	
Cílové receptory	Dabigatran
Účinek	Reverze antikoagulačního účinku dabigatranu
Struktura	Fragment monoklonální protilátky
<b>Zvláštní populace</b>	
Renální poškození	Není nutná úprava dávky
Jaterní poškození	Není nutná úprava dávky
Těhotenství	Nejsou k dispozici údaje, je možné použít, pokud očekávaný přínos převáží rizika
Kojení	Není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka, vzhledem k velikosti molekuly je to však nepravděpodobné
Děti	Nejsou k dispozici údaje o použití u pediatrické populace
Staří pacienti	Nejsou k dispozici informace o použití u seniorské populace
<b>Interakce</b>	
Farmakodynamické	Specifická interakce s dabigatranem Další klinicky relevantní interakce se vzhledem k vysoké specifitě vazby na dabigatran neočekávají
<b>Nežádoucí účinky</b>	
Časté	Dosud nebyly popsány
Závažné	Dosud nebyly popsány
Potenciální	Hypersenzitivita, imunogenita, trombotické příhody

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

