Přehled lékových interakcí a rizik specifických léků používaných u roztroušené sklerózy

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár
Infopharm a.s., Praha

Mezi klasické léky užívané k léčbě roztroušené sklerózy patří interferon beta, glatiramer acetát a natalizumab, které mohou účinně ovlivnit přirozený běh nemoci. Nyní se stávají dostupnými i další léčebné možnosti, včetně léků s lepší účinností a s perorálním způsobem podání, u nichž lze očekávat lepší compliance. Cílem tohoto přehledového článku je informovat lékaře v každodenní praxi o bezpečnostních rizicích specifických léčiv pro léčbu roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, bezpečnost léčby, lékové interakce, nežádoucí účinky.

Overview of drug-drug interactions and risks of specific medicines prescrifed of sclerosis multiplex

Classical multiple sclerosis treatment comprise beta-interferon, glatiramer-acetate and natalizumab, which can effectively modify the natural course of the disease. Recently new treatment options are avilable, including drugs with better eficacy and oral way of administration, where better compliance can be predicted. The aim of this review is to advice physicians in everyday praxis of drug safety of specific medicaments treating multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, drug safety, drug-drug interactions, adverse drug reactions.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění bílé hmoty CNS, které vede ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích a k difuzní ztrátě axonů. Začíná nejčastěji mezi 20. a 30. rokem věku. V 85 % případů má zpočátku remitentní průběh, kdy probíhá střídání atak a remisí, který později po vyčerpání rezerv nervového systému přechází do fáze chronicko-progresivní, kdy ubývá atak a kdy narůstá invalidita. V 15 % případů je průběh primárně progresivní, vzácně se vyskytuje malignější varianta relabující – progredující RS. Prevalence RS je 170 případů na 100 tisíc obyvatel, což v ČR představuje zhruba 18 tisíc nemocných. V nedávné době byla do léčebné praxe zavedena řada účinných léčiv ze skupiny imunomodulačních přípravků, které u remitentní formy RS dokáží zpomalit průběh a oddálit invalidizaci. Dále se u RS ve kterémkoli stadiu choroby používají symptomatická léčiva. Léčba RS je dlouhodobá a probíhá ve specializovaných centrech pro demyelinizační onemocnění, diagnostika a způsob léčby jsou popsány v Klinickém standardu z března 2012 z Národní sady klinických standardů (1). V průběhu života jsou pacienti s RS léčeni nejen neurology ve specializovaných centrech, ale též ostatními neurology, praktickými lékaři, internisty, psychiatry a dalšími specialisty pro další přidružená onemocnění. Tito lékaři by měli diagnostické a terapeutické postupy uzpůsobit nejen s ohledem na samotné onemocnění RS, ale též na souběžně podávané léky. Při diferenciálně diagnostických rozvahách vzniklých potíží by měli brát v úvahu i možné nežádoucí účinky imunomodulačních léků i fampridinu a podle svých možností tyto zmírňovat, stejně tak by měl každý ošetřující lékař pacienta včas odeslat na specializované pracoviště v případě podezření na potenciálně nebezpečnou příhodu nebo relaps RS. Tento článek byl sepsán právě pro takové lékaře a přináší přehled o lékových interakcích i jiných lékových rizicích léků užívaných u RS.

Zatímco léčba akutní ataky RS spočívá v podávání pulsní terapie kortikosteroidy s případným provedením výměnné plazmaferézy, v chronické fázi se podávají imunomodulancia, která patří k lékům DMT (disease modifying therapy). U většiny pacientů se začíná podáváním interferonu beta nebo glatiramer acetátu (2). Tato léčba má největší účinek v prvých letech nemoci. Její zahájení po první atace prodlužuje dobu do další ataky na dvojnásobek a omezuje postižení CNS patrné na MR, což má za následek oddálení invalidity. Bohužel u jedné třetiny pacientů ztrácejí tyto léky po několika letech účinnost, u jedné třetiny pacientů nejsou účinné vůbec a někteří pacienti tyto léky nesnáší. Dalšími účinnými léky jsou natalizumab a fingolimod (1, 3). ***Natalizumab*** má schopnost snížit počet atak o 68 % a zmírnit aktivitu zánětu na MR až o 90 %, u některých pacientů bylo pozorováno nejen za-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz
Infopharm a.s., Klokotská 833/1a 142 00 Praha 4

Cit. zkr: Med. praxi 2016; 13(5): e1–e8
Článek přijat redakcí: 26. 7. 2016
Článek přijat k publikaci: 16. 8. 2016

stavení progrese, ale i zlepšení neurologického nálezu. Podání natalizumabu je však spojeno s rizikem vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). ***Fingolimod*** je prvním perorálním lékem pro remitentní typ RS, který díky imunomodulaci sfingosin-1-fosfátového receptoru zadržuje lymfocyty v uzlinách a znemožňuje jim podílet se na zánětu v CNS. V roce 2013 bylo v ČR registrováno další perorální imunomodulační léčivo teriflunomid, který redukuje populaci aktivovaných B a T lymfocytů a v rámci specifického programu je hrazen i alemtuzumab, působící proti B a T lymfocytům jiným způsobem. Posledním registrovaným léčivem této skupiny je dimethyl-fumarát, který potlačuje aktivaci imunitních buněk a následné uvolňování proinflamatorních cytokinů. Symptomatická léčba RS zahrnuje ovlivnění poruch chůze, spasticity, deprese, sfinkterových a sexuálních poruch, bolesti, únavy, třesu, hybných a kognitivních funkcí, nezávisle na stadiu choroby. V tomto článku se též zmiňujeme o nově registrovaném fampridinu, který zlepšuje chůzi u pacientů s RS. Tabulka 1 uvádí základní informace o imunomodulačních léčivech a fampridinu a tabulka 2 podává souhrnné informace o lékových rizicích specifických léků užívaných u RS. Informace jsou čerpány z dostupné odborné literatury, z SPC jednotlivých přípravků i z informací FDA. Protože hypersenzitivita na podávané léčivo je vždy kontraindikací, tuto skutečnost u jednotlivých léčiv zvlášť neuvádíme.

Interferon beta 1a, 1b

(3–11)

Kontraindikace:

- Zahájení léčby v těhotenství
- Pacienti trpící závažnou depresivní poruchou a/nebo suicidálními myšlenkami

Lékové interakce: Interakce interferonů beta s kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky sledovány, avšak z klinických studií vyplývá, že pacientům s RS lze při relapsech podávat interferony beta spolu s kortikosteroidy nebo ACTH. Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání interferonu beta 1 v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450 jako např. s antiepileptiky a některými antidepresivy, žádné podrobnosti však dosud nebyly publikovány a ani je výrobci neuvádí. V jedné studii interferon beta snížil clearance theofylinu o 29 % a prodloužil jeho poločas o 39 % (12). Proto byl interferon beta podezírán, že inhibuje CYP1A2, což nebylo potvrzeno, mechanizmus uvedené interakce ani klinický význam zatím nebyly stanoveny.

Nejčastější nežádoucí účinky: Chřipkové (flu-like) symptomy, které jsou často spojené s léčbou interferonem beta 1, mohou u pacientů se skrytým kardiovaskulárním onemocněním vést ke zhoršení jejich stavu. Jedná se o následující symptomy: bolesti ve svalech, zvýšená teplota, pocity mrazení, pocení, celková malátnost a nevolnost. U řady pacientů flu-like syndrom vymizí nebo se během několika měsíců zmírní, jen u malého procenta pacientů je důvodem ke změně imunomodulačního léčiva. Léčba je symptomatická, zpravidla jsou podávána analgetika-antipyretika. Často je hlášena deprese, uvádí se i stavy zmatenosti a suicidální pokusy. Bolesti v místě vpichu injekce: je třeba chladit, je možno lokálně aplikovat kortikosteroidy.

Imunita: Pacienti mohou tvořit protilátky proti přípravku Interferon beta 1. Protilátky u některých pacientů mohou redukovat aktivitu interferonu beta-1a in vitro (neutralizující protilátky). Uvádí se, že vrcholu incidence tvorby neutralizujících protilátek je dosaženo zhruba po 12 měsících léčby. Podání interferonu může způsobit alergickou reakci. Výskyt autoimunních onemocnění, zejména TMA a tyreopatie (viz níže).

Poškození jater: Při postmarketingovém sledování bylo zaznamenáno v souvislosti s podáváním interferonu beta 1 postižení jater včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, autoimunitní hepatitidy, hepatitidy a jaterního selhání. Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky jaterního postižení a je nutná opatrnost při současném podávání interferonů s jinými potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky.

Poškození ledvin: Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, nezávisle na délce léčby. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky, např. edém, proteinurie a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin.

Kardiovaskulární onemocnění: Nemocní se srdečním onemocněním, jako je angina pectoris, chronické srdeční selhání nebo arytmie, musejí být při léčbě přípravkem Interferon beta 1 pečlivě sledováni z hlediska možného zhoršení uvedených klinických stavů. Zhoršení může být spojeno s přítomností „flu-like“ symptomů.

Jiná upozornění: Je možný výskyt křečí: podávat s opatrností pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována. Možný výskyt poruch funkce štítné žlázy: je vhodné vyšetřit funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li nález abnormální, tak každých 6–12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, není nutné funkci štítné žlázy monitorovat, testy by však měly být provedeny, pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy.

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta 1a byly hlášeny případy autoimunitních poruch, zejména **trombotická mikroangiopatie** (TMA), která se projevuje jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Na TTP mohou upozornit tyto nálezy: snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát

Tab. 1. Přehled specifických léků používaných u RS

ATC	Léčivá látka	Doporučený postup	Úhrada ze ZP§	Názvy přípravků	Cesta podání
L03AB07	interferon beta 1a	+	+	Interferon beta 1, Rebif	inj.
L03AB08	interferon beta 1b	+	+	Betaferon, Extavia	inj.
L03AX13	glatiramer acetát	+	+	Copaxone	inj.
L04AA23	natalizumab	+	+	Tysabri	inj.
L04AA27	fingolimod	+	+	Gilenya	inj.
L04AA31	teriflunomid		+	Aubagio, Teriflunomid	p.o.
L01XC04	alemtuzumab*			Campath, Lemtrada	inj.
N07XX07	fampridin			Fampyra	p.o.
N07XX09	dimethyl-fumarát			Tecfidera	p.o.

*Alemtuzumab má zvláštní postavení dané délkou aplikace: Dva krátké léčebné cykly v odstupu 12 měsíců;
§ Úhrada ze zdravotního pojištění podle Seznamu léčivých přípravků, SÚKL, duben 2015

dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu, přičemž se doporučuje okamžitě přerušit podávání interferon beta.

Glatiramer acetát

(3, 13, 14)

Kontraindikace: Těhotenství.

Lékové interakce: Interakce glatiramer acetátu s jinými léčivými přípravky nebyly hodnoceny. Studie in vitro naznačují, že glatiramer acetát je v krvi vysoce vázán na plazmatické proteiny, není však vytěsňován ani nevytěsňuje z vazby fenytoin nebo karbamazepin. U jiných takových léků údaje neexistují, proto výrobce doporučuje pacienty sledovat.

Nejčastější nežádoucí účinky: Infekce, chřipka, po aplikaci léku bolesti hlavy, nevolnost, dušnost, vazodilatace, bolesti na hrudi, artralgie, bolesti v zádech, celková slabost. Na rozdíl od interferonu se nemá místo aplikace glatiramer acetátu chladit.

Imunita: Vzácně se mohou objevit vážné hypersenzitivní reakce (např. bronchospazmus, anafylaxe nebo kopřivka). Pokud jsou reakce závažné, musí být zahájena odpovídající léčba a podávání glatiramer acetátu musí být přerušeno.

Jiná léková rizika: Možnost vzniku anomálií jaterních testů. U pacientů s onemocněním ledvin musí být během léčby glatiramer acetátem sledovány renální funkce, neboť nelze vyloučit glomerulární depozici imunokomplexů. Po injekci glatiramer acetátu se mohou dostavit následující příznaky: vazodilatace, tlak na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie, proto po aplikaci přípravku je třeba zvlášť pečlivě sledovat pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. Křeče a/nebo anafylaktické nebo alergické reakce byly hlášeny vzácně. Vzácně se mohou objevit vážné hypersenzitivní reakce (např. bronchospazmus, anafylaxe nebo kopřivka). Pokud jsou reakce závažné, musí být zahájena odpovídající léčba a podávání glatiramer acetátu musí být přerušeno.

Natalizumab

(3, 15–18)

Kontraindikace:

- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).
- Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí včetně pacientů s narušenou imunitou, včetně pacientů podstupujících imunosupresivní terapii a těch pacientů, u nichž došlo k narušení imunity předchozími terapiemi, např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem.
- Kombinace s interferony beta nebo glatiramer acetátem.
- Známá aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem kůže.
- Děti a dospívající ve věku do 18 let.

Lékové interakce: Je kontraindikován s interferony i s glatiramer acetátem. FDA též upozorňuje, že by neměl být kombinován s imunosupresivy včetně inhibitorů TNF-alfa.

Nejčastější nežádoucí účinky: Závratě, nauzea, kopřivka a ztuhlost v souvislosti s aplikací infuzí natalizumabu. Časté byly infekce močových i dýchacích cest, bolesti hlavy, zvracení, nevolnost, bolesti kloubů a únava.

Imunita: Vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce na podání infuze, závažné systémové alergické reakce se vyskytují v 0,8 %. Během léčby natalizumabem se mohou objevit oportunní infekce, tuto skutečnost by měli vést v patrnosti všichni ošetřující lékaři příslušného pacienta. V průběhu léčby natalizumabem zhruba u 6 % pacientů dojde k tvorbě protilátek proti natalizumabu, což může být spojeno se zhoršením choroby. Jsou-li protilátky přítomny i po 6 týdnech, výrobce doporučuje léčbu ukončit. Po ukončení podávání natalizumabu se může vyskytnout imunorestituční zánětlivý syndrom, který může vést k závažným neurologickým komplikacím, a který může skončit úmrtím.

Poškození jater: Může vzniknout kdykoli během léčby natalizumabem.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při léčbě natalizumabem dochází ke zvýšenému riziku vzniku PML, což je oportunní infekce vyvolaná JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Virus JC se běžně vyskytuje v lidské populaci, séroprevalence je kolem 50 %. Primoinfekce většinou nastává v dětství, probíhá asymptomaticky a virus později může v organizmu perzistovat. Aby mohlo dojít k vývoji PML, virus musí projít mutací a musí nastat podmínky pro jeho průnik do CNS, k němuž dochází při imunosupresi, v přítomnosti malignit, po transplantacích, při onemocnění AIDS a podobně. Perzistenci viru v těle lze detekovat testem na přítomnost protilátek proti JC viru. Sérokonverze se předpokládá asi u 2 % pacientů, proto je nutné tento test u pacientů s negativními protilátkami proti JCV každý rok opakovat. Pacient je ohrožen až koncem druhého roku podávání natalizumabu.

Frekvence výskytu PML je 1 případ na 1 000 pacientů léčených natalizumabem. Pacient spolu se svým ošetřovatelem musí být poučen o časných příznacích PML a měli by je znát i všichni ostatní lékaři, kteří mají pacienta ve své péči, včetně praktického lékaře. Pacienta je třeba v případě podezření na PML neprodleně odeslat na vyšetření ve specializovaném pracovišti.

K podezření na PML by měly vždy vést nedávno vzniklé poruchy chování či osobnosti, hemiparéza, poruchy řeči, retrochiazmatické poruchy zorného pole, epileptické záchvaty, které se dosud nevyskytovaly.

Se zvýšeným rizikem PML se pojí všechny následující nezávislé rizikové faktory:

- Přítomnost anti-JCV protilátek.
- Trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky. Existují jen omezené zkušenosti u pacientů, kteří byli natalizumabem léčeni déle než 4 roky, a proto nelze riziko PML u těchto pacientů v současné době stanovit.
- Užívání imunosupresivních léčiv před užíváním natalizumabu.
- Lékař musí především sledovat příznaky svědčící pro PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní nebo psychiatrické příznaky). Je nutné, aby pacienti a lékaři i v průběhu následujících šesti měsíců od vysazení natalizumabu zachovávali bdělost vůči jakýmkoliv novým projevům nebo příznakům, které mohou naznačovat přítomnost PML.

Fingolimod

(3, 19–20)

Kontraindikace

- Známý syndrom imunodeficience.
- Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi).
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé ak-

tivní maligní onemocnění, s výjimkou pacientů s kožním bazocelulárním karcinomem.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).

Lékové interakce: Antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky by neměly být podávány současně s fingolimodem vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Opatrnost je nutná i v případě, že pacient přechází z dlouhodobě působící léčby s účinky na imunitní systém, jako je například natalizumab nebo mitoxantron. V klinických studiích léčby roztroušené sklerózy nebyla současná léčba relapsů krátkým pulzem kortikosteroidů spojena se zvýšenou incidencí infekcí. Během léčby fingolimodem a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekcí a je třeba se mu vyhnout.

Látky vyvolávající bradykardii: Fingolimod sám může způsobit bradykardii a může též prohloubit bradykardii vyvolanou jinými léčivy s bradykardizujícím účinkem. Ve studii u 12 zdravých dobrovolníků (23) byl podán fingolimod v jednorázové dávce 5 mg p.o. (tedy desetinásobek doporučené dávky), poté byl po dobu pěti dnů podáván atenolol 50 mg denně (beta-blokátor) nebo placebo a pátý den byl současně podáván též fingolimod 5 mg p.o. Průměrná nejnižší tepová frekvence byla při podávání samotného atenololu 55/min, samotného fingolimodu 51/min a při současném podávání fingolimodu i atenololu pouze 42/min. Byly pozorovány značné interindividuální rozdíly, u pacientů s tepovou frekvencí pod 50/min fingolimod způsobil pouze malé prohloubení bradykardie způsobené atenololem. Ke změnám plazmatických koncentrací fingolimodu ani atenololu nedošlo. V podobně uspořádané studii týchž autorů s diltiazemem (blokátor kalciových kanálů) nedošlo k žádnému prohloubení bradykardie vyvolané fingolimodem, přesto výrobce fingolimodu varuje před jeho současným podáváním s jakýmikoli bradykardizujícími léky. Pokud se u těchto pacientů uvažuje o léčbě fingolimodem, výrobce doporučuje konzultaci s kardiologem ohledně převedení na přípravky nezpomalující srdeční akci nebo ohledně vhodného monitoringu pacienta při zahájení léčby. Pokud léky zpomalující srdeční akci nelze vysadit, doporučuje se přinejmenším monitorovat pacienta při zahájení takové kombinované léčby. Následující studie (24) ukazuje, že při dodržení monitoringu lze bradykardizující léky, jakými jsou beta-blokátory, spolu s fingolimodem bezpečně podávat. U 906 pacientů s roztroušenou sklerózou průměrného věku 36 let po prvé dávce fingolimodu (podrobnosti nebyly uvedeny) byla pozorována bradykardie u 12 pacientů. AV blok I. stupně byl pozorován u jednoho pacienta a AV blok II. stupně (Mobitz) byl pozorován u 2 pacientů, tyto příhody spontánně odezněly do druhého dne. Pouze u 2 pacientů z 906 nebylo možno fingolimod dále podávat. Celkem 6 z 906 pacientů současně užívalo beta-blokátory, u žádného z nich nedošlo k žádné zvláštní příhodě ani bradykardii a žádného pacienta s beta-blokátorem nebylo zapotřebí monitorovat déle než standardních 6 hodin.

Farmakokinetické interakce: Fingolimod je metabolizován převážně CYP4F2 a zřejmě též na CYP3A4. Současné podávání ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) vedlo k 1,7násobnému vzestupu plazmatických koncentrací fingolimodu. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin), neboť by mohlo dojít k vzestupu plazmatických koncentrací fingolimodu.

Současné podání karbamazepinu, který je silným induktorem CYP3A4 (snížilo plazmatické koncentrace fingolimodu a jeho metabolitů přibližně o 40 %. Jiné silné induktory CYP3A4, například rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz a třezalka tečkovaná mohou snižovat plazmatické koncentrace fingolimodu a jeho metabolitů v nejméně stejném rozsahu, proto je při jejich současném podání nutná opatrnost s výjimkou třezalky, jejíž podání se nedoporučuje. Fingolimod nemění účinek hormonálních kontraceptiv (25).

Nejčastější nežádoucí účinky: Chřipka, sinusitida, bolest hlavy, průjem, bolest zad, zvýšené jaterní enzymy a kašel, lymfopenie. Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě fingolimodem 0,5 mg, který vedl k přerušení léčby, bylo zvýšení hladiny ALT (3,8 %). Nejzávažnější nežádoucí účinky: infekce, makulární edém, bradyarytmie (viz níže) a přechodný atrioventrikulární blok při zahájení léčby.

Imunita

Podávání fingolimodu vede k lymfopenii a zvyšuje riziko infekcí. Ve studiích III. fáze byla identifikována dvě úmrtí pacientů na diseminovaný herpes zoster a na encefalitidu způsobenou herpes simplex. U pacientů s příznaky infekce během léčby je třeba používat účinné diagnostické a léčebné postupy. Pacienti léčení fingolimodem by měli být poučeni, aby během léčby hlásili příznaky infekce. Pokud se závažná infekce rozvine, je třeba zvážit přerušení léčby fingolimodem a před jejím opětovným zahájením by měla být provedena rozvaha mezi přínosem a rizikem další léčby.

Eliminace fingolimodu po přerušení terapie může trvat až dva měsíce, sledování možných příznaků infekce by tedy mělo pokračovat i v tomto období. Pacienti by měli být poučeni o hlášení příznaků infekce až 2 měsíce po ukončení léčby fingolimodem.

Klíčovým farmakodynamickým účinkem fingolimodu je snížení počtu periferních lymfocytů na 20–30 % výchozích hodnot. To je způsobeno sekvestrací lymfocytů v lymfoidních tkáních. Krevní obraz je třeba vyšetřit před zahájením léčby a poté pravidelně po třech měsících léčby fingolimodem prvý rok a pak jedenkrát ročně, vyšetření je třeba provést i při výskytu známek infekce. Je-li absolutní počet lymfocytů < 0,2 × 109/l, výrobce doporučuje léčbu až do zotavení přerušit. Před zahájením léčby fingolimodem je nutné vyhodnotit imunitu pacientů vůči varicedle (plané neštovice) a v negativním případě zvážit vakcinaci.

Jaterní funkce

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů, zejména ALT, ale též GGT a AST. Fingolimod by neměl být podáván u pacientů se závažným poškozením jater (třída Child-Pugh C). U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky ukazující na jaterní poškození, jako například nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, by měly být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a fingolimod by měl být vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater.

Zahájení léčby fingolimodem by mělo být odloženo u pacientů s aktivní virovou hepatitidou až do jejího vyřešení z důvodů imunosupresivního účinku fingolimodu.

Účinky na kardiovaskulární systém

Jak bylo výše zmíněno, zahájení léčby fingolimodem vede k přechodnému poklesu srdeční

Tab. 3. Symptomy PML a jejich frekvence

Symptomy PML	Procento výskytu u pacientů s PML
Kognitivní/behaviorálnípříznaky	49
Motorické (např. hemiparéza)	37
Řečové (např. dysarthrie, afázie)	31
Zrakové (např. hemianopsie)	26
Mozečkové (např. ataxie)	17
Záchvaty (např. fokální motorické, generalizované)	17
Senzitivní (např. parestézie)	3

frekvence, může dojít i ke zpomalení atrioventrikulárního převodu, včetně výskytu přechodného kompletního AV bloku. Pokles srdeční frekvence po první dávce začíná během jedné hodiny a je nejvyšší během prvých šesti hodin. Tento efekt přetrvává v následujících dnech, i když je obvykle mírnější a obvykle odezní během následujících týdnů. Pokud je to nezbytné, lze pokles srdeční frekvence indukovaný fingolimodem zvrátit atropinem nebo isoprenalinem podaným parenterálně.

S ohledem na riziko závažných poruch rytmu výrobce zakazuje fingolimod užívat u pacientů s atrioventrikulárním blokem druhého stupně typu Mobitz II, s AV blokem vyššího stupně, se sick-sinus syndromem nebo se sino-atriálním srdečním blokem, dále se symptomatickou bradykardií nebo rekurentní synkopou v anamnéze nebo u pacientů s významným prodloužením QT intervalu (QTc > 470 ms (ženy) nebo > 450 ms (muži). Výrobce uvádí, že významná bradykardie způsobená fingolimodem může být špatně tolerovaná u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční (včetně anginy pectoris), s cerebrovaskulární chorobou, s infarktem myokardu v anamnéze, s městnavou chorobou srdeční, se srdeční zástavou v anamnéze, s dekompenzovanou hypertenzí nebo se závažnou spánkovou apnoe. Proto u těchto pacientů podle výrobce lze uvažovat o léčbě fingolimodem pouze tehdy, pokud předpokládaný prospěch vyváží možná rizika. Lze doufat, že s přibývajícími zkušenostmi s fingolimodem budou výše uvedená restriktivní opatření uvolňována.

Účinky na krevní tlak: Může dojít ke zvýšení TK, proto by měl být TK pravidelně monitorován.

Laboratorní vyšetření: Fingolimod snižuje počet periferních lymfocytů v krvi prostřednictvím jejich redistribuce do sekundárních lymfoidních orgánů, což vede k 20–30 % snížení počtu leukocytů v periferní krvi. U pacientů léčených fingolimodem nelze použít samotné vyšetření diferenciálního počtu leukocytů v periferní krvi k hodnocení celkové populace lymfocytů. Laboratorní vyšetření zahrnující použití cirkulujících mononukleárů vyžadují větší objem krve vzhledem ke sníženému počtu cirkulujících lymfocytů.

Jiná upozornění:

Respirační účinky: První měsíc po zahájení léčby fingolimodem bylo pozorováno určité snížení hodnot usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV1) i snížení difuzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO), tyto hodnoty se pak dále nezhoršovaly. Fingolimod by měl být užíván s opatrností u pacientů se závažným respiračním onemocněním, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí.

Byly hlášeny vzácné případy **posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu** (PRES), kdy došlo k silným bolestem hlavy provázeným nevolností, zvracením, poruchou zraku a křečemi, pacienti byli psychicky alterováni. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou vyústit do cévní mozkové příhody ischemické nebo hemoragické. Opožděná diagnóza a léčba může vést k trvalým neurologickým následkům. Pokud existuje podezření na PRES, je nutné přerušit léčbu fingolimodem.

Makulární edém byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se na počátku léčby. Pacient nemusí mít žádné příznaky, proto je třeba po 3–4 měsících od zahájení léčby provést oční vyšetření. Pokud pacient udává zrakové potíže kdykoliv v průběhu léčby, mělo by být toto vyšetření zopakováno. Pacienti s anamnézou uveitidy a pacienti s diabetes mellitus mají zvýšené riziko makulárního edému, proto je třeba tyto pacient vyšetřit již před zahájením léčby fingolimodem.

Teriflunomid

(3, 26–29)

Kontraindikace:

- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C).
- Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci a kojící ženy.
- Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, např. AIDS.
- Pacienti s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.
- Pacienti se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení.
- Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu.
- Pacienti se závažnou hypoproteinemií, např. s nefrotickým syndromem.
- Současná léčba leflunomidem (neboť teriflunomid je metabolitem leflunomidu a jednalo by se o duplicitní terapii).

Lékové interakce (Farmakokinetické interakce jiných látek s teriflunomidem)

Vliv jiných látek na teriflunomid: Teriflunomid je substrátem CYP3A4, inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit a induktory CYP3A4 snížit plazmatické koncentrace teriflunomidu. Primární cesta biotransformace teriflunomidu však je hydrolýza, oxidace představuje pouze minoritní způsob, proto takové změny plazmatických koncentrací nemusí být vždy klinicky významné. Rifampicin, který je induktorem CYP3A4, snížil plazmatické koncentrace teriflunomidu přibližně o 40 %, proto je třeba rifampicin a jiné známé silné induktory cytochromu CYP3A4 podávat s teriflunomidem s opatrností (jak praví výrobci), což se týká karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované. Dále se doporučuje neužívat kolestyramin ani aktivní uhlí, pokud není přímo vyžadována urychlená eliminace teriflunomidu, neboť tyto látky způsobují rychlé a významné snížení jeho plazmatických koncentrací.

Vliv teriflunomidu na jiné látky: Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke 2,4násobnému zvýšení plazmatických koncentrací repaglinidu (antidiabetikum), který je metabolizován na CYP2C8. Proto je nutno s teriflunomidem používat léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8 s opatrností, což se kromě repaglinidu týká také pioglitazonu nebo rosiglitazonu (antidiabetika) a paklitaxelu. Teriflunomid však nemění farmakokinetiku warfarinu, který je substrátem CYP2C9 (viz níže).

Perorální antikoncepce: Teriflunomid v jedné studii zvýšil plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,6násobně a levonorgestrelu 1,4násobně. I když se neočekává, že interakce s teriflunomidem nepříznivým způsobem ovlivní účinnost perorální antikoncepce, výrobce doporučuje zvážit výběr perorální antikoncepce, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat.

Kofein je substrátem cytochromu CYP1A2. Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo

ke zvýšení plazmatických koncentrací kofeinu 1,55násobně. Během léčby teriflunomidem je nutné používat léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP1A2 s opatrností (např. duloxetin, theofylin a tizanidin), neboť teriflunomid může zvyšovat jejich účinnost.

Substráty OAT3: Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení expozice cefaklorem o polovinu. Z toho vyplývá, že teriflunomid je in vivo inhibitorem OAT3 (organický aniontový transportér 3). Proto výrobce doporučuje postupovat opatrně při podávání teriflunomidu v kombinaci se substráty OAT3, jako je např. cefaklor, benzylpenicilin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexát nebo zidovudin.

Substráty BCRP a/nebo OATP1B1/B3: Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení expozice rosuvastatinem 2,5násobně. Rosuvastatin je substrátem BRCP a substrátem organického aniontového transportního polypeptidu B1 a B3 (OATP1B1/B3). Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s teriflunomidem výrobce doporučuje snížit dávku rosuvastatinu na 50 %. Opatrnosti je třeba též při současném podávání i jiných substrátů BCRP a/nebo OATPB1/B3 s teriflunomidem, např. methotrexátu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doxorubicinu, simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu. Výrobce doporučuje v takovém případě pečlivě monitorovat známky a příznaky nadměrné expozice zmíněnými léčivými přípravky, a v případě potřeby zvážit snížení dávek těchto léčivých přípravků.

Warfarin: Opakované dávky teriflunomidu neměly žádný účinek na farmakokinetiku warfarinu, avšak došlo k 25% snížení účinnosti warfarinu vyjádřené v INR. Proto výrobce doporučuje pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem.

Nejčastější nežádoucí účinky teriflunomidu

Průjem, zvýšená hladina ALT, nauzea a alopecie. Průjem, nauzea a alopecie mívají mírnou až střední závažnost, přechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušení léčby. Též byly pozorovány příznaky periferní neuropatie, v tom případě je třeba zvážit ukončení léčby.

Imunita

Může nastat mírný pokles lymfocytů. I když v placebem kontrolovaných studiích nebyl pozorován žádný nárůst výskytu závažných infekcí, výrobce teriflunomidu doporučuje, aby u pacientů se závažnou aktivní infekcí bylo zahájení léčby teriflunomidem odloženo až do vyléčení infekce, protože teriflunomid má imunomodulační účinek. Z týchž důvodů je třeba zvážit pozastavení léčby teriflunomidem, pokud se během jeho podávání závažná infekce rozvine. Vzhledem k prodlouženému poločasu vyloučení může být vhodné zvážit zrychlení eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí. U pacientů s pozitivními výsledky v screeningovém vyšetření na tuberkulózu je nutné infekci léčit standardními postupy před zahájením léčby teriflunomidem.

Účinky na játra

U pacientů léčených teriflunomidem byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů zejména v průběhu prvních 6 měsíců od začátku léčby. Před zahájením léčby teriflunomidem je nutné zkontrolovat hladinu jaterních enzymů a toto během léčby opakovat a mimo pořadí vyšetřit při podezření na hepatopatii; při zvýšených hladinách jaterních enzymů (více než 3násobek horní hranice normy) je vhodné zvážit ukončení léčby. U pacientů s hepatopatií a u alkoholiků výrobce doporučuje postupovat se zvýšenou opatrností.

Jiná upozornění

Je třeba měřit TK, neboť teriflunomid může způsobit zvýšení TK.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD), které je potenciálně fatální: i když nebyly hlášeny žádné případy ILD související s teriflunomidem, takové případy byly hlášeny při léčbě leflunomidem, tj. s výchozí sloučeninou pro teriflunomid. ILD se může akutně objevit během léčby a riziko ILD je zvýšené u pacientů s ILD v anamnéze, kteří byli léčeni leflunomidem. Plicní příznaky, jako perzistující kašel nebo dyspnoe, je třeba vyšetřit specialistou.

Hematologické účinky: Byl zjištěn mírný pokles počtu bílých krvinek o méně než 15 % od výchozích hodnot. U pacientů s již existující anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. Pokud dojde k těmto komplikacím, je nutné pacienta neprodleně odeslat na specializované pracoviště.

Ostatní: U leflunomidu (nikoliv však teriflunomidu) byly pozorovány Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Při podezření na takovou reakci výrobce teriflunomidu doporučuje jeho podávání přerušit. Ojediněle byla pozorována periferní neuropatie. Teriflunomid se ve značné míře váže na proteiny a míra navázání závisí na koncentracích albuminu, u pacientů s hypoproteinemií (např. u nefrotického syndromu) lze proto očekávat vyšší koncentrace nevázaného plazmatického teriflunomidu. Výrobce teriflunomidu nedoporučuje jeho podávání u pacientů se závažnou hypoproteinemií.

Alemtuzumab

(3, 30–32)

Kontraindikace: Infekce virem lidské imunodeficience (HIV).

Lékové interakce: Žádné specifické interakce nejsou známy. Antineoplastika a imunosupresiva by při současném podávání mohla potencovat vznik infekcí.

Nejčastější nežádoucí účinky: Velmi často infekce horních cest dýchacích a močových cest, lymfopenie, leukopenie, cefalgie, zrudnutí, kopřivka, vyrážka, pruritus, pyrexie, nauzea, únava. Často jiné infekce, lymfadenopatie, syndrom uvolňování cytokinů, poruchy štítné žlázy vč. pozitivity protilátek proti štítné žláze, rozmazané vidění, vertigo, poruchy srdečního rytmu, dyspnoe, kašel, epistaxe, bolest v krku, bolesti břicha, průjem, dyspepsie, alopecie, akné, myalgie, bolesti zad a končetin, nepravidelná menstruace, třesavka, nespecifické bolesti, periferní edém, chřipkovité příznaky a únava, bolest v místě infuze.

Imunita: Infekce ve studiích s alemtuzumabem se objevily u 71 % pacientů a byly převážně lehké až středně závažné. Jednalo se zejména o nazofaryngitidu, infekci močových cest, infekci horních dýchacích cest, sinusitidu, herpes labialis, chřipku a bronchitidu. Závažné infekce se v kontrolovaných klinických studiích s RS objevily u 2,7 % pacientů: gastroenteritida, pneumonie, herpes zoster a zubní infekce. Infekce obecně trvaly obvyklou dobu a byly zvládnuty konvenční farmakoterapií. Též byla pozorována apendicitida, závažné infekce způsobené virem varicela zoster a TBC. Lékaři by měli zvážit oddálení zahájení podávání alemtuzumabu u pacientů s aktivní infekcí až do jejího úplného zvládnutí. Je třeba dbát opatrnosti u pacientů, kteří jsou nosiči HBV a/nebo HCV, neboť tito pacienti mohou být ohroženi nevratným jaterním poškozením způsobeným event. reaktivací viru HBV nebo HCV. Hlášena byla i meningitida způsobená Listeria monocytogenes. Očekává se vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu štítné žlázy, melanomu a lymfoproliferativních poruch

(FDA label information, 2014), lékaři by měli pátrat po příznacích těchto onemocnění.

Nefropatie: V klinických studiích s RS byly pozorovány nefropatie u 0,3 % pacientů, z toho ve dvou případech se jednalo o závažné onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM). Před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze je vhodné provádět měření hladiny sérového kreatininu. Mikroskopickou analýzu moči je vhodné provádět před zahájením a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze.

Kardiovaskulární onemocnění: U pacientů léčených alemtuzumabem pro jiná onemocnění než je RS, kteří byli dříve léčeni potenciálně kardiotoxickými látkami, bylo hlášeno městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie a snížená ejekční frakce.

Jiná upozornění – autoimunitní onemocnění

Autoimunitní **poruchy štítné žlázy** byly pozorovány u 36 % pacientů sledovaných v klinických studiích, jednalo se jak o hypertyreózu, tak i hypotyreózu, zpravidla lehkého až středně těžkého stupně, kde konzervativní terapie byla úspěšná. Funkční testy štítné žlázy, např. hladin TSH, by měly být provedeny před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze. Po tomto období by testování mělo být prováděno na základě klinických nálezů svědčících pro dysfunkci štítné žlázy. Do výčtu autoimunitních onemocnění pozorovaných při léčbě alemtuzumabem patří též imunitní trombocytopenická purpura (ITP), autoimunitní cytopenie, nefropatie s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů, chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie, lékaři by měli pátrat po příznacích těchto chorob. Mezi symptomy ITP patří snadná tvorba podkožních hematomů, petechie, spontánní krvácení z nosu a hemoptýza, která může být spojena i s výše zmíněným typem nefropatie.

Dimethyl-fumarát

(3, 33–36)

Kontraindikace: Kromě hypersenzivity na účinnou látku výrobce neuvádí žádné kontraindikace.

Lékové interakce: Souběžná léčba s nefrotoxickými léčivými přípravky (jako jsou aminoglykosidy, diuretika, NSAID či lithium) může u pacientů užívajících dimethyl-fumarát vyvolat proteinurii nebo i jiné příznaky renálního onemocnění. Konzumace velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30 % alkoholu) může teoreticky vést k rychlejšímu rozpouštění dimethyl-fumarátu a tudíž ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků. Při konzumaci středně velkého nebo malého množství alkoholu však nebyly účinky dimethyl-fumarátu změněny a nebyl zjištěn ani zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Nejčastější nežádoucí účinky: V klinických studiích udávalo 34 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem zarudnutí a návaly horka. Většinou se jednalo o mírné nebo středně závažné příhody, ojediněle byly hlášeny hypersenzitivní nebo anafylaktoidní reakce. Dále byly hlášeny tyto gastrointestinální příznaky: průjem, nauzea a bolest břicha. Nález ketonů v moči je běžný, ale nebyly pozorovány žádné nepříznivé klinické projevy, které by s tímto nálezem souvisely.

Imunita: Během léčby dimethyl-fumarátem klesl v placebem kontrolovaných RS studiích průměrný počet lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě a pak se ustálil. V placebem kontrolovaných studiích fáze III se však výskyt infekcí nelišil od placeba a to ani v případě závažných infekcí. Pokud však u pacienta léčeného dimethyl-fumarátem dojde k výskytu závažné infekce, výrobce doporučuje zvážit přerušení léčby, dokud se infekce nevyléčí.

Laboratorní vyšetření: Dimethyl-fumarát může způsobit snížení počtu bílých krvinek. Před zahájením léčby dimethyl-fumarátem se doporučuje vyhodnotit celkový krevní obraz a následně jej kontrolovat po šesti měsících léčby a poté každých 6–12 měsíců dle klinické indikace. Doporučuje se provést kontrolu funkce ledvin a funkce jater před zahájením léčby, po třech a šesti měsících léčby, poté každých 6–12 měsíců.

Fampridin

(37–39, 40)

Fampridin RS neléčí, nýbrž zlepšuje chůzi u pacientů s RS. Při RS dochází ke ztrátě části myelinu pokrývajícího axony v CNS, čímž se obnaží kaliové kanály. Toto vede k úniku K+ iontů a tedy ke snížení akčního potenciálu na membráně. Fampridin se váže na zmíněné kaliové kanály, snižuje tok K+ iontů přes membránu a prodlužuje tak repolarizaci. Přípravek Fampyra obsahuje fampridin ve formě s prodlouženým uvolňováním, jeho tablety se nesmí drtit. Fampridin je vylučován převážně v nezměněné formě močí.

Kontraindikace: Výrobce v ČR stanovuje následujícím způsobem:

- Současná léčba jinými léčivými přípravky obsahujícími fampridin (4-aminopyridin).
- Pacienti s předchozí anamnézou nebo současným výskytem epileptických nebo epileptiformních záchvatů.
- Pacienti s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min).
- Současné užívání fampridinu s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů organických kationtů 2 (OCT2), například s cimetidinem.

Současné podávání s inhibitory OCT2 je poněkud nejasnou kontraindikací. Uvádět cimetidin je zbytečné, neboť tento byl již před řadou let nahrazen bezpečnějšími léky. V odborných publikacích je za inhibitory OCT2 považována řada léčiv, klinický význam jejich interakcí však dosud nebyl stanoven. Mezi silnými inhibitory OCT2 jsou zmiňovány (41) desipramin, imipramin, chinidin, trimethoprim a verapamil, Müller et al (42) zmiňují též karvedilol, Kido et al (43) mezi dvaceti nejsilnějšími inhibitory OCT2 uvádí benztropin, imatinib, ipratropium bromid, mebeverin, rabeprazol, takrin a tolterodin (a to uvádíme pouze látky, které jsou v ČR dostupné).

Lékové interakce: Fampridin je zřejmě substrátem CYP2E1 a renálního transportéru OCT2. Fampridin je vylučován především ledvinami, aktivní renální sekrece pokrývá asi 60 %. Proto lze očekávat, že inhibice OCT2 by mohlo snížit aktivní renální sekreci a tedy zvýšit plazmatické koncentrace fampridinu. Proto je podávání fampridinu s inhibitory OCT2 kontraindikováno (viz výše) a opatrnosti je třeba při podávání fampridinu s léčivými přípravky, které jsou substráty OCT2, neboť by mohlo dojít ke kompetitivní inhibici a tedy ke snížení vylučování fampridinu. To se týká například karvedilolu a metforminu. Výrobce v USA takové lékové interakce vůbec neuvádí.

Nejčastější nežádoucí účinky: Infekce močového systému a/nebo dysurické potíže jsou popisovány jako nejčastější nežádoucí účinky, vyskytují se u 12 % pacientů. Dále byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky, jako jsou nespavost, nervozita, úzkost, poruchy rov-

nováhy, závratě, parestezie, třes, bolest hlavy a též epileptiformní záchvaty, což je v souladu s farmakologickou aktivitou fampridinu.

Kardiovaskulární onemocnění: Přípravek Fampyra musí být podáván s opatrností pacientům s poruchami srdečního rytmu a/nebo sinoatriálního a atrioventrikulárního převodu (neboť tyto poruchy se vyskytují při předávkování). I když fampridin in vitro v extrémně vysokých koncentracích ovlivňuje hERG receptory, v jedné studii ani u jednoho probanda délku intervalu QT neprodloužil (44) a tak se zřejmě v klinické praxi u fampridinu nemusíme obávat arytmie typu torsade de pointes.

Laboratorní vyšetření: Není známo, že by fampridin vyvolával poruchy funkce ledvin, ale je-li u pacienta porucha ledvin přítomna, je eliminace fampridinu snížena, a proto se doporučuje u všech pacientů monitorovat funkci ledvin.

Jiná upozornění: Léčba fampridinem zvyšuje riziko záchvatů křečí podobných epileptickým záchvatům. Přípravek Fampyra musí být podáván opatrně v přítomnosti jakýchkoliv faktorů, které mohou snižovat záchvatový práh. Léčba přípravkem Fampyra musí být ukončena u pacientů, u kterých se během léčby vyskytne takový záchvat.

Zvýšená incidence závratí a poruch rovnováhy u pacientů léčených přípravkem Fampyra může mít za následek zvýšené riziko pádů. Pacienti by proto měli podle potřeby používat k chůzi pomůcky.

Závěr

V tomto článku jsme se snažili soustředit současné znalosti o bezpečnosti specifických léků užívaných u RS. Tyto informace nejsou důležité pouze pro neurology pracující ve speciálních centrech, kde je léčba specifickými léky vedena, neboť s pacienty s RS se setkávají i neurologové v běžné klinické praxi, praktičtí lékaři a jiní specialisté, kteří u pacientů s RS léčí přidružené choroby. Cross et al (45) upozorňuje, že u fingolimodu, teriflunomidu a dimethyl-fumarát zatím postrádáme dlouhodobá data z postmarketingového sledování o jejich bezpečnosti, a že řada bezpečnostních rizik může zatím zůstat skryta. Totéž se týká i fampridinu. Úloha praktických lékařů a ostatních specialistů nespočívá pouze v léčbě přidružených onemocnění, ale i v identifikaci bezpečnostních rizik jak z hlediska onemocnění RS, tak i z hlediska dlouhodobé medikace specifickými léky, které (s výjimkou fampridinu) určitým způsobem modifikují imunitu pacienta. S tím ohledem by mělo docházet k případnému uzpůsobení farmakoterapie ostatních onemocnění. V neposlední řadě by měl být pacient soustavně podporován ve svém úsilí o dodržení compliance se specifickými léky na RS a obecně také ve svém zápase s onemocněním, jehož prognóza je sice v zásadě nepříznivá, ale jehož průběh lze do jisté míry ovlivnit.

LITERAURA

1. Havrdová E, Piťha J, 2012: Národní sada klinických standardů: Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica, březen 2012. http://www.czech-neuro.cz/data/q/O/V/0031-rs-odborna.pdf
2. Havrdová E: Aktuální možnosti léčby roztroušené sklerózy. Farmakoterapie 2011; 7(6): 647–652.
3. Piťha J: Současné možnost a zásady farmakoterapie relabující-remitující roztroušené sklerózy. Remedia 2014; 24: 375–383.
4. Bayer Healthcare Pharms, 2014, Betaseron (interferon beta 1b): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103471s5185lbl.pdf
5. Bayer Pharma, 2014, Betaferon (interferon beta 1b): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
6. Biogen, 2014, Avonex (interferon beta 1a): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
7. Biogen, 2014, Avonex (interferon beta 1a): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103628s5129s5177s5194s5224lbl.pdf
8. Krasulová E: Interferon beta v současné léčba roztroušené sklerózy. Remedia 2013; 23(5): 342–344.
9. Merck Serono Europe, 2014, Rebif (interferon beta 1a): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
10. Serono Inc, 2014, Rebif (interferon beta 1a): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103780s5178s5179lbl.pdf
11. Novartis, 2014, Extavia (interferon beta 1b): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
12. Okuno H, Takasu M, Kano H, Seki T, Shiozaki Y, Inoue K: Depression of drug-metabolising activity in the human liver by inteferon beta. Hepatology 1993; 17: 65–69.
13. Teva Pharms USA, Copaxone (glatiramer acetát): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf
14. Teva, 2014, Copaxone (glatiramer acetát): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
15. Biogen, 2014, Tysabri (natalizumab): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
16. Biogen, 2014, Tysabri (natalizumab): FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab_Biopharmr.pdf
17. Biogen, 2014, Tysabri (natalizumab): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf
18. Taláb R. Natalizumab. Remedia 2007; 17: 533–541.
19. Novartis, 2014, Gilenya (fingolimod): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
20. Novartis, 2014, Gilenya (fingolimod): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022527s009lbl.pdf
21. Novartis, 2014, Gilenya (fingolimod): FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000clinpharmr.pdf
22. Havrdová E: Fingolimod. Remedia 2011; 21: 297–303.
23. Kovarik JM, Lu M, Riviere GJ, Barbet I, Maton S, Goldsater DR, Schmouder RL: The effect on heart tare of combining single-dose fingolimod with steady-state atenolol or diltiazem in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 457–463.
24. Laroni A, Brogi D, Morra VB , Guidi L, Pozzilli C, Comi G, Lugaresi A, Turrini R, Raimondi D, Uccelli A, Mancardi GL: Safety of the first dose of fingolimod fur multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. BMC Neurology 2014; 14: 65, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005629/
25. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, Emotte C, Jakab A, Wemeer J, den Daas I, Schmouder R: Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. In J Clin Pharmacol 2012; 50(8): 540–544.
26. sanofi-aventis, 2014, Aubagio (teriflunomid): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
27. sanofi-aventis, 2014, Aubagio (teriflunomid): FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202992Orig1s000ClinpharmR.pdf
28. sanofi-aventis, 2014, Aubagio (teriflunomid): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202992s001lbl.pdf
29. Zapletalová O: Teriflunomid. Remedia 2014: 24: 336–341.
30. Genzyme, 2001 ,Campath (alemtuzumab): FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/103948_0000_Campath_ClinPharm.pdf
31. Genzyme, 2013, Lemtrada (alemtuzumab): Genzyme, 2013 http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
32. Genzyme, 2014, Campath (alemtuzumab): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf
33. Biogen, 2014, Tecfidera (dimethyl-fumarát): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
34. Biogen, 2014, Tecfidera (dimethyl-fumarát): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204063s003s008s010lbl.pdf
35. Biogen, 2014, Tecfidera (dimethyl-fumarát): FDA Pharmacology review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000ClinPharmR.pdf
36. Havrdová E: Dimethyl fumarát. Remedia 2014; 24: 144–148.
37. Acorda, 2010, Ampyra (dalfampridine): FDA Pharmacology review http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022250s000_PharmR.pdf
38. Acorda, 2013, Ampyra (dalfampridine): FDA Label information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022250s006lbl.pdf
39. Biogen, 2014, Fampyra (fampridin): http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
40. Lízrová-Preingerová J. Fampridín PR. Remedia 2012; 22(4): 243–246.
41. Fujita T, Urban TJ, Leabman MK, Fujita K, Giacomini KM: Transport of drugs in the kidney by the human organic cation transporter, 0CT2 and its genetic variants. J Pharm Sci 2006; 95(1): 25–36.
42. Müller F, König J, Hoier E, Mandery K, Fromm MF: Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interacdtions of the antiviral lamivudine. Biochem Pharmacol 2013; 86(6): 808–815.
43. Kido Y, Matsson P, Giacomini KM: Profiling of a prescription drug library for potential renal drug-drug interactions mediated by the organic cation transporter 2. J Med Chem 2011; 54: 4548–4558.
44. March B, Cardi T: Assessment of the cardiac safety of fampridine-SR sustained-release tablets in a thorough QT(QTc evaluation at therapeutic and supratherapeutic doses in healthy individuals. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18(12): 1807–1815.
45. Cross AH, Naismith RT: Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. J Intern Med 2014; 275(4): 350–363