

# Praktické lékárenství

2021

1E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 17 | 2021

## AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Erektilní dysfunkce a možnosti její terapie pohledem lékárníka

Sekvence VEGF(R) preparátů v léčbě metastatického karcinomu kolon v roce 2020

Jak poznáme a jak léčíme sarkoidózu

Nejvýznamnější nežádoucí účinky neopioidních analgetik  
a jejich farmakologické mechanismy

## FYTOTERAPIE

Superpotraviný – maca



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván  
ve spolupráci  
s Českou farmaceutickou  
společností ČLS JEP



## SLOVO ÚVODEM

Vážený a milý čtenáři,  
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékárenství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékárenství

## 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

- 3** Ondřej Šimandl  
**Erektivní dysfunkce a možnosti její terapie pohledem lékárníka**
- 14** Ivana Kosíková  
**Sekvence VEGF(R) preparátů v léčbě metastatického karcinomu kolon v roce 2020**
- 22** Monika Žurková, Vladimíra Lošťáková, Petr Jakubec, Vítězslav Kolek, Eva Kriegová  
**Jak poznáme a jak léčíme sarkoidózu**
- 33** Hana Kotolová, Jana Nováková  
**Nejvýznamnější nežádoucí účinky neopioidních analgetik a jejich farmakologické mechanismy**

### FYTOTERAPIE

- 42** Dagmar Jankovská, Ivana Garguláková  
**Superpotraviny – maca**



# Erektlní dysfunkce a možnosti její terapie pohledem lékárníka

**Ondřej Šimandl<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>EUC Lékárna, Poliklinika Malešice, Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Erektlní dysfunkce postihuje celosvětově více než polovinu mužů ve věku nad 50 let. Její příčiny mohou být různé – somatické i psychické. Účinná léčba erektilní dysfunkce, včetně eliminace vyvolávající příčiny, vede ke zlepšení párové satisfakce a zlepšení kvality života muže i jeho zdraví. Důležitou roli v prevenci i léčbě tohoto onemocnění sehrává též farmaceut.

**Klíčová slova:** erektilní dysfunkce, terapie, farmaceutická péče.

## **Erectile dysfunction and possibilities of its therapy from the perspective of a pharmacist**

Erectile dysfunction affects more than half of men over the age of 50 worldwide. Its causes can be various – somatic and psychological. Effective treatment of erectile dysfunction, incl. elimination of the causative cause, leads to improved couple satisfaction and improved quality of life of man and his health. The pharmacist also plays an important role in the prevention and treatment of this disease.

**Key words:** erectile dysfunction, therapy, pharmaceutical care.

---

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Ondřej Šimandl, [ondrej.simandl@seznam.cz](mailto:ondrej.simandl@seznam.cz)  
Ústav farmakologie 2. LF UK v Praze  
Plzeňská 311, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2021; 17(1): e3–e13  
Článek přijat redakcí: 5. 1. 2021  
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2021



Tradiční pojetí sexuální výkonnosti klade na muže podstatně vyšší nároky než na ženy (1). Erektilní dysfunkce (ED) tak představuje nejen medicínský, ale též sociálně-psychologický problém významně snižující kvalitu života postižených mužů a v nemalé míře i jejich sexuálních partnerek (2).

### Definice a prevalence

Erektilní dysfunkce je charakterizována neschopností dosáhnout a udržet ztopoření penisu dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku (3). Podle toho, zda je tvrdost pohlavního údu nedostatečná za všech okolností či jen příležitostně, rozlišujeme ED kompletní (poznámka: „přítomna vždy“) a nekompletní, která je v klinické praxi častější. (4).

Jak dokládají četné studie, potíže s erekcí zaznamenala během života většina mužů. Její incidence narůstá zejména s věkem (3, 5). V naší populaci trpí ED více než polovina mužů starších 50 let (6).

### Příčiny, rizikové faktory a komorbidity

Z fyziologického hlediska je erekce nervově-cévním dějem vedoucím k relaxaci hladké svaloviny tepen v topořivých tělesech penisu pod vlivem parasymptiku (3). Míru a kvalitu erekce neovlivňují pouze faktory biologické, respektive organické (poruchy zejména na úrovni cévního, nervového a hormonálního systému), ale i faktory psychické (míra sebevědomí, ne/přítomnost anticipační úzkosti či deprese) a sociální (funkční partnerský vztah, podporující partnerka). Na rozvoji ED se proto mohou podílet nejen příčiny organické ale i psychogenní (psychické a/nebo sociální) (7). Někdy však mohou být vzájemně provázány a negativně tak ovlivňovat erektilní funkci (3, 5).

Evropská urologická společnost (EAU, European Association of Urology), dle patofyziologických faktorů, podílejících se na rozvoji ED,

rozlišuje příčiny vaskulogenní (až 60 %), neurogenní (například roztroušená skleróza mozkomíšní, pánevní operace či poranění míchy), hormonální (například hyperprolaktinémie, diabetes mellitus, hypotyreóza, hypogonadismus – snížená hladina androgenů vede u mužů k poklesu sexuální apetyce a sexuální vzrušivosti), anatomické (například deformit penisu: morbus Peyronie – plastická indurace penisu), lékové (viz Tab. 1) a psychogenní (nejčastěji přítomny u mladších pacientů; v tomto případě mohou mít poruchy erekce spíše povahu partnerského sexuálního nesouladu (4)). Toto rozdělení je však převážně didaktické. Ve většině případů se na rozvoji ED podílí více než jeden organický faktor a velmi často, ne-li vždy, i složka psychogenní (3, 5, 6).

Mezi nejčastější komorbidity, které se na rozvoji ED mohou rovněž podílet, patří arteriální hypertenze, hypercholesterolemie, ateroskleróza, ischemická choroba srdeční (IČS), stav po cévní mozkové příhodě, diabetes mellitus, metabolický syndrom, hypotyreóza či obezita, dále symptomy dolních cest močových (LUTS, lower urinary tract symptoms), renální insuficience, hyperprolaktinémie nebo syndrom spánkové apnoe. Na rozvoji ED se významně podílejí i kuřáctví a fyzická inaktivita (5).

K rozvoji poruchy erekce často dochází i po některých urologických operacích (zejména po radikální prostatektomii) a výkonech v oblasti retroperitonea, stejně jako při traumatech v této oblasti nebo při poranění míchy (5).

### Diagnostika

Metodika v diagnostice ED zaznamenala v posledních letech významný posun. V současnosti jsou v diagnostice ED využívány zejména metody neinvazivní, například ultrazvukové vyšetření či hodnocení tíže ED pomocí certifikovaných dotazníků.



Závažnost ED je hodnocena pomocí dotazníku IIEF-5 (International Index of Erectile Function; viz Obrázek 1) (8), stupeň dysfunkce (ztráty pevnosti erekce) pak škálou EHS (Erectile Hardness Score; viz Obrázek 2) (9). Nedílnou součástí lékařské prohlídky by měl být, kromě fyzikálního a laboratorního vyšetření a screeningu rizikových faktorů (kardiovaskulární a neurologický statut; zhodnocení známek hypogonadizmu; vyšetření zevního genitálu a prostaty; ultrazvukové vyšetření doplněné měřením cévních průtoků; revize farmakoterapie), i diagnostický rozhovor zaměřený na psycho-sociální oblasti pacientova sexuálního života (10).

Specifické vyšetření u mužů trpících ED představuje vyšetření penisu v klidu a při erekci vyvolané podáním vazoaktivní látky – prostaglandinu E1 (PGE1) injekcí přímo do topořivého tělesa (poznámka: vazoaktivní látka je aplikována do jednoho z topořivých těles penisu odkud difunduje inkompletním septem i do druhého topořivého tělesa). Tehdy jsou změny v průtoku kavernózními tepnami po aplikaci PGE1, i samotná morfologie topořivých těles, hodnoceny pomocí dopplerovské ultrasonografie (3, 5).

## Terapie

Příležitostné selhání erekce není v běžné populaci mužů ojedinělé. O ED a vhodnosti její léčby uvažujeme až tehdy, pokud muž selhává ve více než 25 % pokusů o sexuální styk (2, 5). V rámci léčebné strategie je rovněž nezbytné s pacientem diskutovat preference jeho i partnerky, invazivitu terapie a samozřejmě i její cenu.

## Nespecifická farmakoterapie

V minulosti byla efektivita terapie ED do značné míry limitována nedostupností účinně působících léčiv, jakými jsou dnes zejména inhibitory fosfodiester-

**Tab. 1.** Erektální dysfunkce: Výčet vybraných rizikových léčiv

<b>Antidepresiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ zejména tricyklická antidepresiva</li><li>■ inhibitory monoaminoxidázy</li><li>■ jen výjimečně selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu</li></ul>
<b>Antihypertenziva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ beta-blokátory (kromě nebivololu)</li><li>■ inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu</li><li>■ centrálně působící antihypertenziva</li><li>■ diuretika</li></ul>
<b>Léčiva s antiandrogenním účinkem</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ bicalutamid</li><li>■ spironolakton</li></ul>
<b>Léčiva indikovaná v terapii benigní hyperplazie prostaty</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktázy</li><li>■ (někdy je naopak jako nežádoucí účinek popisován priapismus)</li></ul>
<b>Další</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ antiepileptika</li><li>■ nesteroidní antiflogistika a analgetika</li><li>■ (často popisováno v kazuistikách při jejich dlouhodobém užívání)</li></ul>

rázy typu 5 (I-PDE5). Dříve byla léčba ED založena především na psychoterapii a podávání, ve vztahu k ED, nespecificky působících léčiv, jejichž účinnost dle řady studií nepřesáhla 20–30 % (10). Jejich přehled nabízí Tabulka 2. Dle pravidel medicíny založené na důkazech a platných doporučení EAU však představují jedinou specifickou efektivní perorální terapii ED pouze I-PDE5 (5).

## Substituční terapie testosteronem

V terapii ED, především u hypogonadálních mužů, jsou na základě klinického i laboratorního průkazu andropauzy, indikovány androgeny,



zejména testosteron (hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP): Nebido® inj.sol., Undestor® cps. 40 mg, Androgel® gel), jehož pozitivní účinky v této oblasti, včetně zvýšení sexuální vzrušivosti i u eugonadálních a sexuálně funkčních mužů, byly prokázány četnými studiemi (11, 12). Přesto, že se dle některých autorů jeví intermitentní aplikace testosteronu s několikátýdenními pauzami účinnější než podávání kontinuální (4), guidelines EAU doporučují, v případě androgenního deficitu, terapii kontinuální (5).

Substituční terapie testosteronem by měla být vedena andrologem, a to za předpokladu splnění indikačních podmínek, mezi které patří především opakované stanovení snížené koncentrace testosteronu doprovázené klinickými projevy androgenního deficitu (možnost zhodnocení například dotazníkem AMS, aging male symptoms – v tomto textu dále nekomentováno, autor doporučuje k samostudiu) a předchozího vyloučení možných kontraindikací. Mezi ně patří zejména androgen-dependentní karcinom prostaty nebo karcinom mužské mléčné žlázy, dříve prodělaný nebo přítomný nádor jater či nestabilní kardiovaskulární onemocnění (KVO) (5, 13).

Moderní terapie ED se opírá o doporučení EAU (5), která stanovila tři linie léčby tohoto onemocnění (viz Tab. 3). Vzhledem k cílové skupině čtenářů se článek bude dále věnovat už jen farmakoterapii ED.

### Inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Základem moderní farmakoterapie ED jsou léčiva ze skupiny I-PDE5, která byla do klinické praxe zavedena koncem 20. století. Doposud jsou považována za nejefektivnější (více než v 80 % případů) léčiva v terapii ED jakékoli etiologie (5, 14). Nižší účinnost I-PDE5 (snížení o 20–100 %) byla zaznamenána například u diabetiků, u mužů po radikální prostatektomii, u pacientů s poraněním mí-

**Tab. 2.** Přehled nespecifické farmakoterapie erektilní dysfunkce

Dopaminergní léčiva	
<b>yohimbin</b>	vykazuje afrodisiakální vlastnosti, samotný erekční děj nijak pozitivně neovlivňuje; podáván v dávkách 5–10 mg 2–3x denně
<b>bromokriptin, kabergolin, apomorfin</b>	centrálně zvyšují sexuální aktivitu, vykazují mírný antidepressivní účinek a periferní sympatolytické působení
<b>levodopa a její synergisté (selegilin)</b>	zvyšují sexuální apetenci a vzrušivost
Psychofarmaka	
<b>anxiolytika</b>	mohou mírnit performační úzkost či obavu ze sexuálního selhání; naproti tomu mohou díky své centrální GABAergní aktivitě snižovat sexuální výkonnost (zejména benzodiazepiny)
<b>serotonergní antidepressiva</b>	zejména moderním molekulám (trazodon, moklobemid, mirtazapin, bupropion) jsou připisovány afrodisiakální účinky; naopak ve vyšších dávkách mohou erekci narušovat (popisovány i poruchy ejakulace)
<b>„stimulancia“</b>	dle řady studií nemají periferně příznivý vliv na erekci spíše naopak; mohou ale zlepšovat náladu a „sexuální podnikavost“

*Zdroj: Zvěřina J. Erekttilní dysfunkce a mezioborový pohled na jejich léčbu. Prakt. lékař. 2013; 9(4–5): 161–164. (volně převzato z textu)*

chy či kardiaků (13). Přesto I-PDE5 představují v terapii ED perorální léčiva první volby, jež jsou nemocnými upřednostněna pro svoji dostupnost a možnost snadného (jednorázového) užití před sexuálním stykem.



Jak vyplývá již z názvu lékové skupiny, základním mechanismem vedoucím k ztopoření penisu je selektivní inhibice fosfodiesterázy typu 5 – enzymu zodpovědného za biodegradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v corpus cavernosum penisu působícím jako jeden z hlavních „mediátoru erekce“. V důsledku zvýšení koncentrace cGMP pak dochází k poklesu intracelulární koncentrace kalciových iontů a následné relaxaci buněk hladké svaloviny topořivých těles penisu. Svým efektem tak I-PDE5 zesilují reaktivitu topořivých těles na erotickou stimulaci – bez ní ale nemají schopnost erekci vyvolat (3).

Mezi zástupce I-PDE5 obchodované na našem trhu patří sildenafil (HVLP: Amfidor®, Viagra®, Vizarsin® a jiné; tbl. / tbl.disp. / tbl.mnd. / por. sus.; 25–100 mg), tadalafil (HVLP: Cialis®, Tadilecto® a jiné; tbl.; 5–20 mg), vardenafil (HVLP: Levitra®, Vivanza® a jiné; tbl. / tbl.disp.; 20 mg) a nejnovější avanafil (HVLP: Spedra® tbl.; 50–200 mg). Ty se mezi sebou liší zejména rychlostí nástupu účinku i jeho délkou (viz Tab. 4) (3, 13).

Přesto, že jsou léčiva této skupiny primárně určena k jednorázovému užití před sexuálním stykem, od roku 2008 máme na našem trhu k dispozici i „nizkodávkový tadalafil“ určený (díky jeho dlouhému biologickému poločasu) k pravidelnému užívání 1x denně v dávce 2,5 či 5 mg (13). Pacient, ani jeho partnerka, v tomto případě nemusí sexuální styk plánovat, a do jejich sexuálního života se tak může vrátit spontánnost (15).

Pro dosažení plného efektu terapie ED prostřednictvím I-PDE5 je nezbytně nutné dodržet několik podmínek. Kromě vhodně načasovaného užití léku a sexuální stimulace je to zejména titrace dávky I-PDE5 a dostatečný počet pokusů o sexuální styk (10). O reálné neúčinnosti terapie hovoříme až tehdy, pokud léčba selhává i po 6–8 podáních I-PDE5 (5). U pacientů, u kterých nedošlo k nástupu a udržení erekce nutné pro realizaci uspo-

**Obr. 1.** Dotazník sexuální zdraví muže IIEF-5

## Dotazník sexuální zdraví muže (IIEF-5)

Sexuální zdraví je velmi důležitou součástí celkového zdravotního stavu a kvality života. Erektální dysfunkce je poměrně častou sexuální poruchou. Dnes je však k dispozici řada léčebných možností. Tento dotazník pomůže i Vašemu lékaři zjistit, zda i Vy netrpíte určitým stupněm erektilní dysfunkce, a prodiskutovat eventuelní léčebné možnosti.

U každé z otázek je uvedeno několik možných variant odpovědí. Vaším úkolem je zvolit tu, která nejlépe odpovídá Vaší skutečné situaci. Je třeba zodpovědět všechny otázky, přičemž u každé z nich je třeba zvolit pouze jednu odpověď.

### Sebehodnocení – v průběhu uplynulých šesti měsíců

Datum hodnocení

	Velmi nízká	Nízká	Střední	Vysoká	Absolutní	
1. Jak byste hodnotil svou důvěru v možnost dosažení a udržení erekce?	1	2	3	4	5	
2. Pokud u Vás došlo při sexuální stimulaci k erekci, jak často byla dostatečná k pohlavnímu styku?	0	1	2	3	4	5
3. Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak často jste byl schopen udržet erekci i po penetraci (zavedení penisu do pochvy)?	0	1	2	3	4	5
4. Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak obtížné bylo udržet erekci po celou dobu, až do jeho ukončení (do ejakulace)?	0	1	2	3	4	5
5. Pokud jste se pokusil o pohlavní styk, jak často byl pro Vás uspokojivý?	0	1	2	3	4	5

**Pokud je Vaše skóre 21 nebo méně, mohlo by se jednat o určitý stupeň erektilní dysfunkce. Bylo by proto vhodné tyto potíže probrat s lékařem.**

Skóre

IIEF-5: International Index of Erectile Function (Mezinárodní index erektilních funkcí)

Zdroj: tevapoint.cz

KOMENTÁŘ K OBRÁZKU: Dle výše dosaženého skóru lze tíži erektilní dysfunkce rozlišit na velmi závažnou (1–7 bodů), středně závažnou (8–11 bodů), mírně až středně závažnou (12–16 bodů) a mírně závažnou (17–21 bodů). Při dosažení skóre 22 a více bodů se o erektilní dysfunkci s největší pravděpodobností nejedná.



kojivého pohlavního styku po užití některého z léčiv obsahujících I-PDE5 v maximální možné, tolerované a opakovaně podané dávce, je nutné rovněž uvažovat o jejím selhání z psychogenních příčin (7). Někteří autoři doporučují rozšířit terapii I-PDE5 o hormonální substituci testosteronem (u pacientů s klinicky i laboratorně prokázaným testosteronem deficiencí syndromu) nebo některá moderní antidepresiva (5, 16). Účinnost zástupců právě zmiňované skupiny léčiv, včetně nejčastěji diskutovaného trazodonu, v terapii ED však řada odborných prací vyvrací (17).

Do jisté míry se od sebe mohou jednotliví zástupci léčiv ze skupiny I-PDE5 lišit i charakterem možných nežádoucích účinků spojených s jejich užíváním. Například s terapií sildenafilem a vardenafilem jsou častěji, oproti ostatním molekulám, spojovány abnormality vizu, v případě tadalafilu pak myalgie a bolesti zad (13). Jak je uvedeno v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) jednotlivých HVLP, mezi nejčastější nežádoucí účinky, rozvíjející se zejména na podkladě vasodilatačního účinku I-PDE5, patří například pocit ucpaného nosu, návaly horka v obličeji a bolesti hlavy. Naproti tomu obávaná dlouhotrvající a bolestivá erekce (priapismus) je u těchto léčiv pozorována jen vzácně (13, 18). Celkově jsou však nežádoucí účinky těchto léčiv jen mírné a obvykle nevedou k nutnosti definitivního ukončení terapie (19).

Navzdory dobré toleranci a nízkému riziku nežádoucích účinků spojených s terapií I-PDE5 existují situace, kde není jejich užívání vhodné, nebo je přímo kontraindikováno. Je tomu tak například u pacientů po nedávno prodělané mozkové příhodě či infarktu myokardu. Jak uvádí SPC jednoho z léčiv obsahujících I-PDE5: „Ve shodě se známými účinky na metabolismus oxidu dusnatého, resp. cGMP, se ukázalo, že I-PDE5 jsou schopny potencovat hypotenzní účinky nitrátů. Jejich současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo

**Tab. 3.** Tři linie léčby erektilní dysfunkce dle Evropské urologické společnosti

<b>1. linie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ inhibitory fosfodiesterázy typu 5</li><li>■ topická/intrauretrální aplikace alprostadilu</li><li>■ podtlakové přístroje (v odborné literatuře označeny zkratkou VED – vacuum erection device) a konstriční kroužky</li><li>■ terapie rázovou vlnou o nízké intenzitě aplikovaná lokálně na oblast topořivých těles penisu</li></ul>
<b>2. linie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ injekční aplikace vazoaktivních látek alprostadilu do topořivých těles penisu</li></ul>
<b>3. linie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ implantace penilní protézy</li></ul>

*Poznámka: Dle doporučení Evropské urologické společnosti patří mezi možné terapeutické přístupy k léčbě erektilní dysfunkce i revaskularizační operace. Tyto výkony jsou však indikovány pouze ve specifických případech a za předpokladu splnění příslušných kritérií, mezi která patří kromě odpovídajícího klinického nálezu i věk pacienta*

**Tab. 4.** Srovnání účinnosti jednotlivých zástupců I-PDE5

	<b>sildenafil</b>	<b>tadalafil</b>	<b>vardenafil</b>	<b>avanafil</b>
<b>Nástup účinku</b>	40–60 min	30–120 min	15–60 min	1–30 min
<b>Délka účinku</b>	2–4 hod	17–36 hod	4 hod	6–17 hod

*I-PDE5 – inhibitory fosfodiesterázy typu 5*

*ZDROJ: Erekttilní dysfunkce. Česká urologická společnost ČLS JEP*

s nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno“, a to zejména z důvodu závažné, život ohrožující, hypotenze (13).

Obdobně, z důvodu ortostatické hypotenze, je třeba být obezřetný při podání těchto léčiv pacientům užívajícím alfa-blokátory (13). Klinicky významné mohou být i některé farmakokinetické interakce I-PDE5 s dalšími léčivy. Například jejich kombinace se silnými inhibito-



ry cytochromu P450 3A4 může vést ke kumulaci I-PDE5 v organismu a rozvoji nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu je mimo jiné kontraindikována kombinace klarithromycinu a avanafilu. U ostatních, v tuzemsku obchodovaných, zástupců I-PDE5 je tato kombinace možná pouze s opatrností (13).

Přesto, že samotná preskripce léčiv ze skupiny I-PDE5 není vázána na lékařskou specializaci, u vybraných skupin pacientů, zejména kardiaků, hypertoniků, diabetiků a pacientů s renálním, hepatálním či neurologickým onemocněním, je třeba zvýšené obezřetnosti (3).

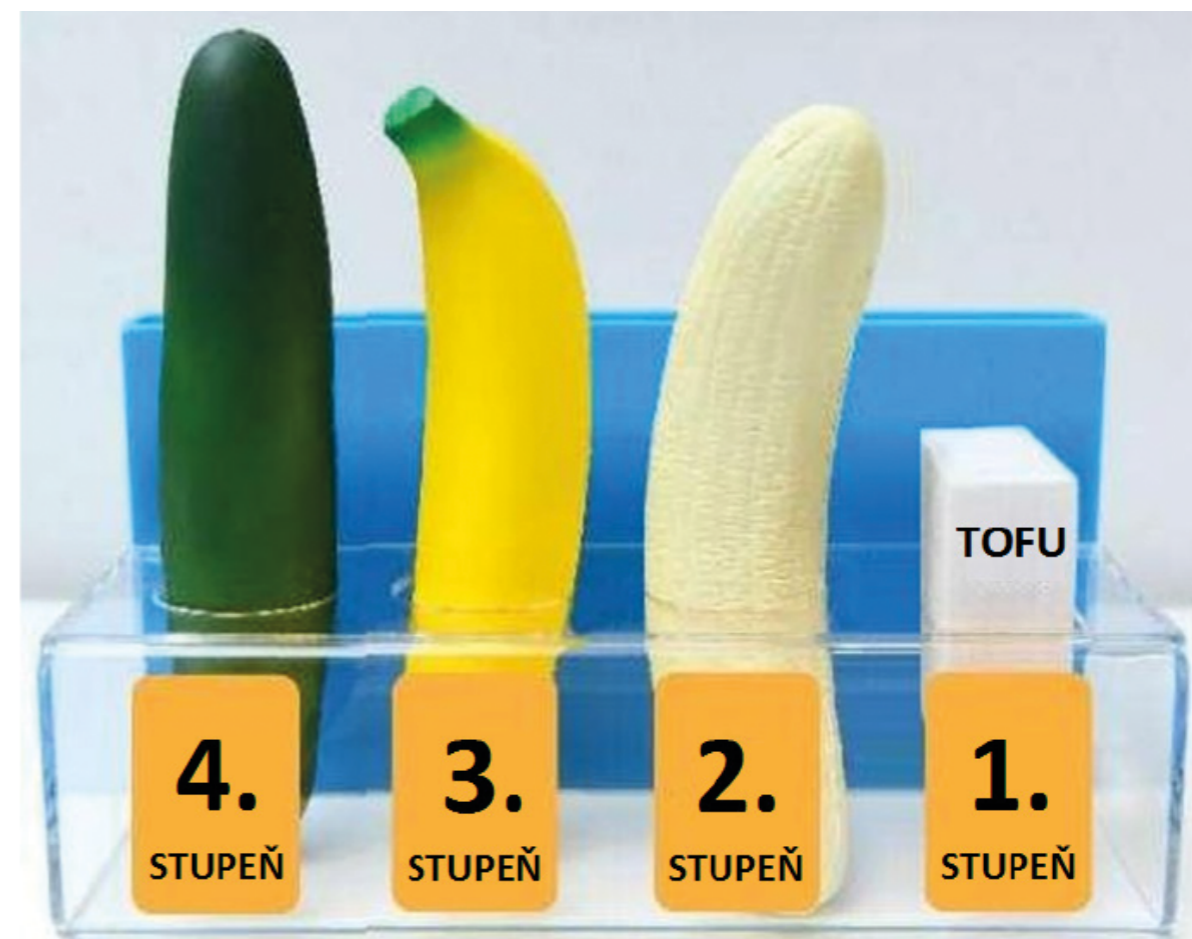
### Alprostadil

Aplikace vasoaktivních látek, typicky alprostadilu, představuje v případě topického / intrauretrálního podání první, v případě intrakavernózního podání, druhou linii terapie ED (5). Tento terapeutický přístup, respektive injekční aplikace alprostadilu do kavernózních těles penisu, byl v době před uvedením I-PDE5 do klinické praxe zlatým standardem v terapii ED (3, 10).

Právě alprostadil (HVLP: Karon® inj. a Vitaros® crm.) je jediným zástupcem vasoaktivně působících parenterálně podávaných látek používaných v České republice (ČR) k terapii ED. Jedná se o látku chemicky totožnou s PGE1. Jeho podání je indikováno v případě, že perorální léčba I-PDE5 selhala nebo byla kontraindikována (5, 13). Využíván je též v diagnostice ED (3, 20).

Aplikace alprostadilu (postačí do jednoho z topořivých těles penisu) vyvolá erekci prostřednictvím vazodilatace krevních cév erektilní tkáně v corpus cavernosum a zvýšení průtoku krve kavernózní arterií. V případě

**Obr. 2.** Skóre tvrdosti erekce EHS



EHS: Erectile Hardness Score (Skóre tvrdosti erekce)

Zdroj: erectionmachine.com (upraveno)

Komentář k obrázku: Stupeň 1 – Pohlavní úd je větší než obvykle, ale není pevný. Stupeň 2 – Pohlavní úd je pevný, avšak ne dostatečně na penetraci. Stupeň 3 – Pohlavní úd je dostatečně pevný na penetraci, avšak není úplně tvrdý. Stupeň 4 – Pohlavní úd je úplně tvrdý a rigidní (tuhý, neohebný).

intrakavernózního injekčního podání, oproti intrauretrální aplikaci, dosahuje vyšší úspěšnosti – až 94 % (5).

Samozřejmostí autoinjekční terapie je předešlá titrace dávky alprostadilu lékařem a zaškolení pacienta během několika sezení (3, 5, 13). Obvykle je tenkou jehlou do jednoho z topořivých těles penisu apliko-



váno 5–20 mg alprostadilu. Erekcce pak nastupuje do 5–15 minut a přetrvává asi hodinu. Zopakovat aplikaci lze nejdříve za 24 hodin, maximálně však 3× týdně. Stejná limitace platí i pro intrauretrální krém s obsahem téže účinné látky. Po jeho aplikaci účinek nastupuje po 5 až 30 minutách a přetrvává 1 až 2 hodiny (13).

Jak již bylo uvedeno výše, existují i lékové formy umožňující aplikaci alprostadilu do močové trubice, a to ve formě krému, gelu či peletek (21). V současnosti máme v ČR k dispozici pouze intrauretrální krém. Vysoká cena, nižší účinnost a vedlejší účinky ostatních uváděných lékových forem jsou zřejmě důvodem, proč nebyly v tuzemsku zavedeny do klinické praxe (22).

Kontraindikace terapie PGE1 představují zejména stavy s vyšším rizikem priapizmu (například leukémie či mnohočetný myelom) nebo abnormality v anatomii penisu (například závažná hypospadie či anatomické deformity). Zvláštní pozornost je třeba věnovat i pacientům užívajícím antikoagulačně působící léčiva, kdy, po intrakavernózní injekci PGE1, narůstá riziko krvácení (13).

Nelze opomenout ani skutečnost, že intrauretrální krém s obsahem alprostadilu nesmí být používán bez použití kondomu při pohlavním styku s ženou ve fertilním věku (13, 22).

Mezi možné komplikace spojené s tímto typem léčby patří zejména bolest penisu (až 10 %) a prolongovaná erekce (až 5 %) trvající i několik hodin (4–6 hodin) (13). Trvá-li rigidní erekce více než 4 hodiny, je nutné, aby pacient okamžitě vyhledal lékařskou pomoc, z důvodu rizika nevratného poškození tkáně topořivých těles (zejména fibrotizace – popisována u priapizmu, kdy erekce trvá déle než 6 hodin). Tyto změny pak mohou vést až k definitivní ztrátě schopnosti erekce (19). Proto je velmi důležitá edukace pacienta i v této oblasti.

Konečně, nelze opomenout ani, spíše v experimentální praxi studované, účinky antagonistů receptorů pro endotelin-1. Samotný endotelin-1 patří mezi markery endoteliální dysfunkce spojované s poruchami erekce. Podávání těchto antagonistů však prozatím nepřináší jednoznačně pozitivní výsledky (23, 24).

### Psychoterapie

Především u mladší populace mužů trpících ED je její etiologie zejména psychogenního charakteru (6,7). V tomto případě by měla být součástí komplexní léčebné intervence i terapie psycho-sexuální. Vzhledem k tomu, že má ED párový charakter, je v tomto případě vhodné zvážit i sexoterapii párovou. Podporující a kooperující partnerka může mít v terapii ED svého partnera klíčový význam (1).

### Doplňky stravy

Doplňky stravy představují pouze jednu z kategorií potravin jako takových. Nejedná se o léčivé přípravky – neexistují důkazy o jejich účinnosti (ani bezpečnosti) na základě medicíny založené na důkazech, a proto nemohou být používány v terapii jakéhokoli onemocnění, a to včetně ED (4).

Velmi častými, výrobcem deklarovanými, složkami těchto preparátů jsou látky (zejména vitamíny a aminokyseliny) či rostlinné drogy (například ženšen), u nichž byl prokázán „posilující“ efekt na organismus (roborancia), nebo extrakty z rostlin s obsahem yohimbinu a jemu účinkem podobných látek (25). Příznivý efekt na kvalitu erekce v souvislosti s užíváním takových přípravků proto nemusí být vždy spojován pouze s placebo efektem (tento názor však převládá) (4). Zpravidla však tyto přípravky primárně ED



neovlivňují, ale spíše mohou zvýšit sexuální vzrušivost či apetenci muže. Přesto nepředstavují alternativu ke klasické farmakoterapii ED (26).

### Erektilní dysfunkce a kardiovaskulární onemocnění

Vztah mezi ED a chorobami srdce a cév, respektive endoteliální dysfunkcí, která je společným jmenovatelem u obou typů onemocnění, byl prokázán v řadě studií (10,19). ED je často prvním příznakem vážného, nejčastěji právě kardiovaskulární onemocnění. Dle statistik uplyne mezi vznikem ED a symptomatickou manifestací akutní koronární příhody jen 3 až 5 let (27). Jistě ne náhodou je proto kvalita erekce považovaná za „barometr mužského zdraví“.

V souvislosti s KVO a jeho farmakoterapií je často diskutována i (ne)vhodnost terapie ED prostřednictvím I-PDE5. Mezi kontraindikace jejich podání patří zejména závažná KVO (například nestabilní angina pectoris, pokročilé stádium srdečního selhávání) či kofarmakoterapie nitráty používanými v léčbě ICHS (13).

I přesto lze, za předpokladu nízkého rizika kardiovaskulárních komplikací (viz Princetonský konsenzus; v tomto textu dále nekomentováno – autor doporučuje k samostudiu), I-PDE5 podávat i pacientům s tímto typem onemocnění (19, 28). Skutečností však zůstává, že v SPC léčivých přípravků s obsahem avanafilu a tadalafilu je jejich podání pacientům se srdečním selháním ve stádiu II. a závažnějším dle klasifikace NYHA (New York Heart Association) kontraindikováno. V případě vardenafilu je tento limit upraven na III. a IV. stádium srdečního selhávání dle NYHA, u léčiv s obsahem sildenafilu přesná specifikace chybí (13).

### Prevence

Mezi základní nástroje prevence rozvoje ED, stejně jako její progresu, patří efektivní terapie přidružených onemocnění, která se mohou na rozvoji

ED podílet, zejména pak diabetu mellitu a KVO, především hypertenze a dyslipidemie (29).

Oblasti, v nichž lze účinně realizovat prevenci ED byli již jmenovány – patří mezi ně redukce nadváhy, pravidelná fyzická aktivita, racionální stravování, eliminace kuřáctví (ev. drogové závislosti) a nadměrné konzumace alkoholu (5). K dobrému, nejen sexuálnímu, zdraví muže, přispívá i kvalitní spánek, dostatek odpočinku a redukce stresových situací (6).

### Role lékárníka

Role lékárníka je v prevenci i léčbě ED významná. Do jisté míry je ochota muže trpícího ED svěřit se lékárníkovi, resp. lékárnici, inhibována feminizací našeho oboru. Přesto je v našich možnostech přispět k včasné diagnostice ED a zvýšení efektivity její léčby (30).

Z pozice farmaceuta můžeme rovněž přispět k prevenci i léčbě ED vhodnou edukací pacienta na základě principu maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie (31). Pacienta je nutné odpovídajícím způsobem poučit o způsobu aplikace léčiv indikovaných v terapii ED a jejich případných rizicích, a zároveň bychom měli pátrat po léčivech, která mohou k rozvoji ED významně přispívat (30). Nelze opomenout ani skutečnost kontraindikace jedné z metod první linie moderní terapie ED – použití podtlakových přístrojů a konstričních kroužků, mezi něž patří kromě poruch krevní srážlivosti i antikoagulační terapie (32).

Kromě lékového poradenství je to například i odvykání kouření, podpora ve snižování hmotnosti či screening diabetu a nově i kardiovaskulárních chorob (Garantované kurzy České lékařnické komory (33)), kde se farmaceut může kvalifikovaně a efektivně zapojit do prevence i léčby



nejen pacientů s ED (30). Možnost rozhovoru s pacientem v konzultační místnosti dává těmto aktivitám významný prostor a přináší komfort oběma zúčastněným.

Lékárník by měl rovněž mužům přinášet racionální pohled na prevenci i terapii ED (30).

### Závěr

V současnosti máme k dispozici pestrou paletu terapeutických přístupů k léčbě ED v níž účinností dominuje zejména léčba I-PDE5. Doplnky stravy mohou podpořit sexuální aktivitu mužů, účinnou léčbu ED však nepřinášejí. Opomenout nelze ani význam psychoterapie u některých skupin mužů s tímto onemocněním, případně sexoterapii párovou.

### LITERATURA

1. Kratochvíl S. Sexuální dysfunkce. 3., dopl. a aktualiz. vyd. Praha: Grada, 2008. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-2476-8.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994; 151: 54–61.
3. Zámečník L, Červený R, Hollý M, Krčma M. Erekttilní dysfunkce: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství, 2018.
4. Zvěřina J. Erekttilní dysfunkce a mezioborový pohled na jejich léčbu. *Prakt. lékař. 2013; 9(4–5): 161–164.*
5. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. *European Association of Urology 2019.* [cit. 2020-09-29]. Dostupné z: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Sexual-Dysfunction-2019.pdf>
6. Erekttilní dysfunkce [online]. Česká urologická společnost ČLS JEP. [cit. 2020-09-29]. Dostupné z: <https://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/erekttilni-dysfunkce/>.
7. Shoshany O, Katz DJ, Love C. Much more than prescribing a pill – assessment and treatment of erectile dysfunction by the general practitioner. *Aust Fam Physician* 2017. 46(9): 634–639.

Z klinické zkušenosti vyplývá, že počáteční komunikace mezi pacientem a lékařem v oblasti sexuální dysfunkce, včetně ED, může být zprvu nesnadná. Velmi pregnantně to v jedné ze svých přednášek shrnula i paní doktorko Taťána Šrámková z Fakultní nemocnice Brno – Bohunice, která na téma ED publikovala řadu odborných prací: „muž s erektilní dysfunkcí doufá, že se lékař zeptá, a lékař věří, že se mu muž s erektilní dysfunkcí s tímto problémem svěří a požádá ho o pomoc.“ Je proto na místě cíleně a vhodným způsobem pátrat po přítomnosti ED, nejen u rizikových pacientů, a nejen v ordinaci lékaře.

Svou významnou roli, zejména v podpoře časně diagnostiky onemocnění, minimalizaci rizikových faktorů a eliminace rizik spojených s farmakoterapií, může bezesporu sehrávat i lékárník.

8. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822–830.
9. Goldstein I, Mulhall JP, Bushmakin AG, et al. The Erection Hardness Score and its relationship to successful sexual intercourse. *J Sex Med.* 2008; 5: 2374–2380.
10. Šrámková T. *Sexuologie pro zdravotníky.* Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-162-9.
11. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol.* 2000; 164(2): 371–375.
12. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014; 11(6): 1577–1592.
13. Souhrn údajů o léčivém přípravku vybraných HVLP [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Databáze léků. [cit. 2020-10-01]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Madeira CR, Tonin FS, Fachi MM, et al. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis [online]. *World J Urol.* 2020. [cit. 2020-09-18]. Dostupné z: <https://link.springer-com.ez-proxy.is.cuni.cz/article/10.1007/s00345-020-03233-9>.
15. Porst H, Hell-Momeni K, Buttner H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile



dysfunction: new treatment approach using once daily tadalafil. *Urologie A* 2009; 48(11): 1320–1329.

16. Ismail EA, El-Sakka AI. Innovative trends and perspectives for erectile dysfunction treatment: A systematic review. *Arab J Urol*. 2016;14(2): 84–93.

17. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2003. 92(4): 441–446.

18. Rezaee ME, Gross MS. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors?. *J Sex Med*. 2020;17(8): 1579–1582.

19. Šrámková T. Terapie erektilní dysfunkce dle Guidelines Evropské urologické asociace. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(4): 288–293.

20. Derouet H, Weirauch A, Bewermeier H. Prostaglandin E1 (PGE1) in diagnosis and long-term therapy of erectile dysfunction. *Urologie A*. 1996; 35(1): 62–67.

21. Lee S, Lee J, Choi YW. Design and evaluation of prostaglandin E1 (PGE1) intraurethral liquid formulation employing self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for erectile dysfunction treatment. *Biol Pharm Bull*. 2008. 31(4): 668–672.

22. Zámečník L, Novák J. Nový typ léčby poruch erekce na trhu v ČR – aplikace alprostadilu ve formě krému. *Urol. praxi* 2016; 17(5): 217–222.

23. Ritchie R, Sullivan M. Endothelins & erectile dysfunction. *Pharmacolog. Res*. 2011; 63: 496–501.

24. Khan MA, Calvert RC, Sullivan ME, et al. Normal and pathological erectile function: the potential clinical role of endothelin-1 antagonists. *Curr Drug Targets*. 2000; 1(3): 247–260.

25. Borrelli F, Colalto C, Delfino DV, et al. Herbal Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018, 78(6): 643–673.

26. Shamloul R. Natural Aphrodisiacs. *J. Sex. Med*. 2010; 7: 39–49.

27. Jackson G, Boon N, Eardely I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence – based Guidance and consensus. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(7): 848–857.

28. De Busc R, Drory R, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus panel. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 175–181.

29. Phé V, Roupret M. Erectile dysfunction and diabetes. A review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab*. 2012; 38: 1–13.

30. Morales AM, Hatzichristou D, Lladós JR, et al. Community Pharmacy Detection of Erectile Dysfunction in Men with Risk Factors or Who Seek Treatment or Advice but Lack a Valid Prescription. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013, 10(9): 2303–2311.

31. Taylor DG, Giuliano F, Hackett G, et al. The pharmacist's role in improving the treatment of erectile dysfunction and its underlying causes. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2019; 15(5): 591–599

32. Oakley N, Moore KTH. Vacuum devices in erectile dysfunction: indications and efficacy. *BJU International*. 1998; 82(5): 673–681.

33. Odborné poradenství v lékárnách. [online]. Česká lékárnická komora [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.



# Sekvence VEGF(R) preparátů v léčbě metastatického karcinomu kolon v roce 2020

**Ivana Kosíková**

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Patologická angiogeneze se významně podílí na růstu a metastazování kolorektálního karcinomu. Antiangiogenní léčba v kombinaci s chemoterapií má v současnosti nezastupitelnou úlohu v léčbě mCRC. Sekvence využití jednotlivých antiVEGF(R) preparátů vychází z výsledků klinických studií. V současné době nejsou jasně definovány prediktivní molekulární markery, které by mohly být stanoveny před zahájením léčby a vymezily by tak skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch.

**Klíčová slova:** metastatický kolorektální karcinom, antiangiogenní terapie, VEGF.

## The sequence of antiVEGF(R) preparations in the treatment of metastatic colorectal carcinoma in 2020

Pathological angiogenesis plays a significant role in tumor growth and metastasis in colorectal carcinoma. Antiangiogenic therapy in combination with chemotherapy currently plays an irreplaceable role in the treatment of mCRC. The sequence of use of individual antiVEGF(R) preparations is based on the results of clinical trials. Currently, no biomarkers have been validated to determine which patients with mCRC would benefit the most from anti-VEGF therapies.

**Key words:** metastatic colorectal carcinoma, antiangiogenic therapy, VEGF.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr Ivana Kosíková, kosikova.ivana@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Onkologie 2020; 14(6): 263–267

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2020



## Epidemiologie

Zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku (dg. C18–C20) je jednou z nečastějších onkologických diagnóz v ČR. V roce 2016 bylo hlášeno 7 610 ZN kolorekta (mírný absolutní pokles oproti předchozímu roku). U obou pohlaví je ZN kolorekta, po vyloučení „jiného zhoubného novotvaru kůže“ (dg. C44), druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu prostaty u mužů a po karcinomu prsu u žen (1). V 57 % případů u mužů a 67 % u žen je novotvar lokalizován v tlustém střevě (dg. C18). V ČR je u téměř 50 % pacientů CRC (kolorektální karcinom) diagnostikován v klinickém stadiu III nebo vyšším. Přibližně 20 % pacientů má metastatické onemocnění v době primární diagnózy.

## Význam angiogeneze v nádorovém růstu a metastazování

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) má významnou úlohu v regulaci fyziologické a patologické angiogeneze (2). VEGF patří mezi klíčové molekuly pro podporu angiogeneze prostřednictvím aktivace VEGFR (receptoru VEGF). VEGF je homodimerní glykoprotein, který působí prostřednictvím endoteliálních specifických receptorových tyrosinkináz, VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Kromě VEGF-A obsahuje rodina proteinů VEGF v současné době dalších pět známých členů – PlGF (placentární růstový faktor), VEGF – B, VEGF-C, VEGF-D a Orf. VEGFR-2 je hlavní receptor VEGF přenášející signál pro angiogenezi a mitogenezi endotelových buněk.

Inhibice angiogeneze se stala prvním a základním kamenem na poli cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC)(3). Z pohledu molekulární onkologie zatím nejsou jasně definovány prediktivní molekulární markery, které by mohly být stanoveny před zahájením léčby a vymezily by tak skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch.

V současné době jsou pro léčbu mCRC k dispozici čtyři antiangiogenní preparáty – bevacizumab, aflibercept, ramucirumab a regorafenib.

**Bevacizumab** je selektivní blokátor VEGF-A, který má vysokou vazbu na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. **Aflibercept** – fúzní protein VEGF-trap má kromě vazby na VEGF-A i silnou vazbu na VEGF-B a PlGF (placentární růstový faktor). **Ramucirumab** (antiVEGFR-2) je monoklonální protilátka s velmi silnou afinitou a tím i blokáci VEGFR-2, naopak VEGFR-1 jím není nijak ovlivěn a blokován. Malá molekula typu tyrosinkinázového inhibitoru, **regorafenib**, blokuje intracelulární tyrosinkinázové domény všech tří receptorů VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3.

## Léčba 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

V léčbě 1. linie mCRC je standardně užívána paliativní chemoterapie – FOLFOX/CAPOX/ FOLFIRI/FOLFOXIRI – která je základem léčby (4–8). Zásadním faktorem pro rozhodnutí o typu užití cílené léčby je znalost RAS mutačního stavu. V případě cílené léčby mCRC se do kombinace k chemoterapii na bázi oxaliplatinu či irinotecanu používají v 1. linii léčby inhibitor VEGF nebo inhibitory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Podmínkou indikace léčby inhibitorem EGFR je vyloučení mutace RAS. U pacientů s primárně nereskabilním či potenciálně resekabilním metastatickým onemocněním je pro výběr optimální léčby kromě molekulárně biologických prediktorů (stav RAS, BRAF) zohledněna i primární lokalizace nádoru. Toto doporučení vychází z retrospektivních analýz studií CRYSTAL, FIRE-3, CALBG 80405, PRIME a PEAK (9, 10). Z této analýzy vyplývá, že levostranné primární nádory mají obecně lepší odpověď na chemoterapii v kombinaci s cílenou léčbou než nádory pravostranné. Účinnost léčby u levostranných nádorů dosahovala následujících hodnot: míra léčebných odpovědí (RR) 68–72 % vs. 42–52 %, medián



PFS 10–13 měsíců vs. 7,5–8,1 měsíce a medián OS 28–40 měsíců vs. 11,1–18,5 měsíce. Vysoká účinnost ve smyslu regrese nádoru a prodloužení PFS i OS vedla k doporučení léčby inhibitory EGFR v kombinaci s chemoterapií u levostranných nádorů s vyloučením mutace RAS a BRAF (wtRAS a wtRAF).

U pravostranných nádorů byl prokázán větší účinek kombinace inhibitoru VEGF (bevacizumabu) s chemoterapií ve srovnání s inhibitorem EGFR a chemoterapií. Zatímco účinnost léčby byla v parametrech RR (50 % vs. 52 %) a PFS (10,2 měsíce vs. 12,7 měsíce) srovnatelná, v parametru OS ukazovala účinnost jednoznačně ve prospěch režimů v kombinaci s bevacizumabem, tj. 23–29,8 měsíce vs. 13,6–18,3 měsíce. Na základě těchto výsledků se vyvinul aktuální trend upřednostňovat u pravostranných nádorů spíše režimy na bázi kombinace chemoterapie a bevacizumabu i v případě wtRAS nádorů, a u pacientů schopných intenzivní léčby dokonce triplet FOLFOXIRI v kombinaci s bevacizumabem (8).

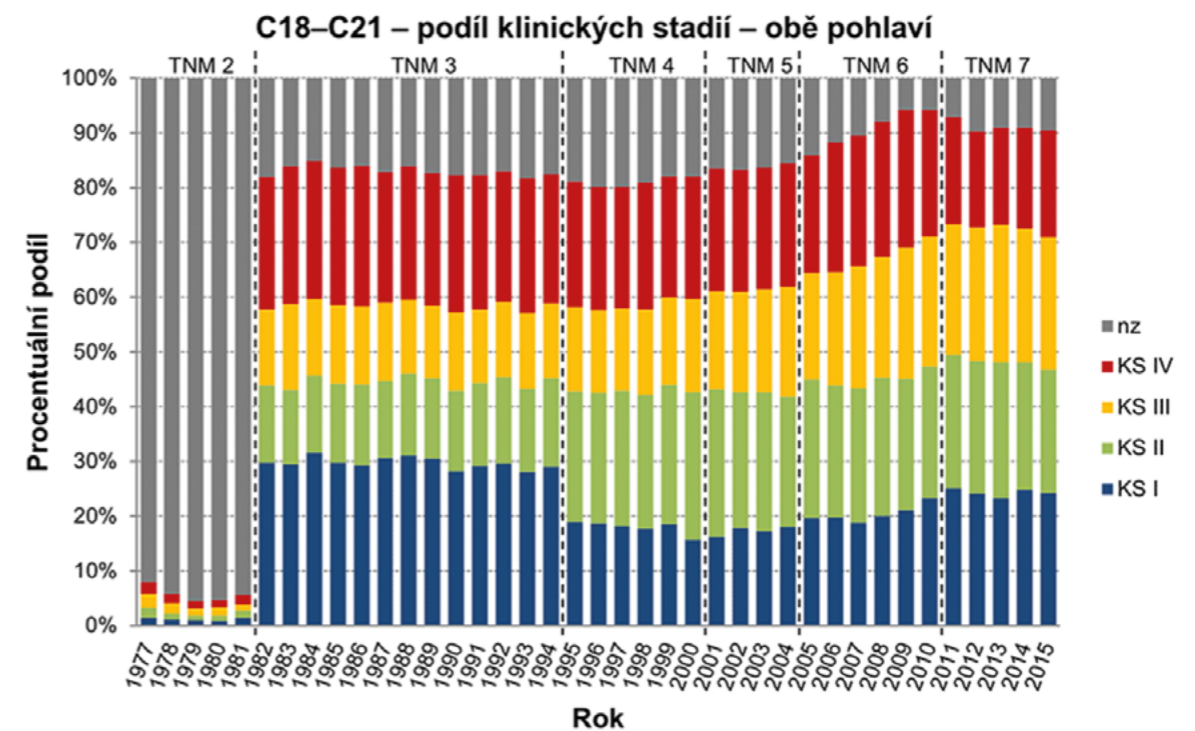
Vzhledem k narůstající toxicitě léčby, přičemž zásadní rozdíl v nárůstu toxicity nastává při léčbě delší než 6 měsíců, byly zkoušeny různé strategie léčby u pacientů, kteří dosáhli stabilizace onemocnění jako maximálního účinku léčby (11). V rámci studie OPTIMOX1 (12) byla zkoušena strategie „stop-and go“, tj. přerušení podávání oxaliplatinu po 6 cyklech s cílem prevence neurotoxicity vs. pokračování v plné dávce do progresu. Účinnost léčby v parametru PFS i OS byla srovnatelná, byla prokázána redukce neurotoxicity v rameni s přerušovanou terapií oxaliplatinou. Ve studii OPTIMOX2 (13) byla dále zkoušena udržovací terapie vs. úplné přerušení léčby. Medián PFS 6,6 měsíce vs. 8,6 měsíce a medián OS 19,5 měsíce vs. 23,8 měsíce sice vyzněly ve prospěch ramene s pokračující chemoterapií, rozdíl však nebyl signifikantní (HR: 0,88; p = 0,42). Ve studii CAIRO3 (14) byl srovnáván účinek udržovací terapie (kapecitabin + bevacizumab) vs. observace. Ve studii

byl jednoznačně prokázán přínos udržovací chemoterapie v mediánu PFS 11,7 měsíce vs. 8,5 měsíce (HR: 0,67; p < 0,0001). V současné době má nejpřesvědčivější výsledky pro další strategii léčby, po dosažení stabilizace onemocnění jako maximální léčebné odpovědi, udržovací léčba ve složení kapecitabin + bevacizumab.

## Léčba 2. linie pokročilého kolorektálního karcinomu z pohledu sekvence a využití antiangiogenní cílené léčby

Základem léčby mCRC ve 2. linii zůstává chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu (5-FU), oxaliplatinu a irinotecanu, přičemž jejich kombinace vyplývá z kombinace použité v předchozí linii. Smysluplností pokračování

**Obr. 1.** Záchyt klinických stadií u kolorektálního karcinomu v ČR; zdroj: Národní onkologický registr, ČR, ÚZIS ČR



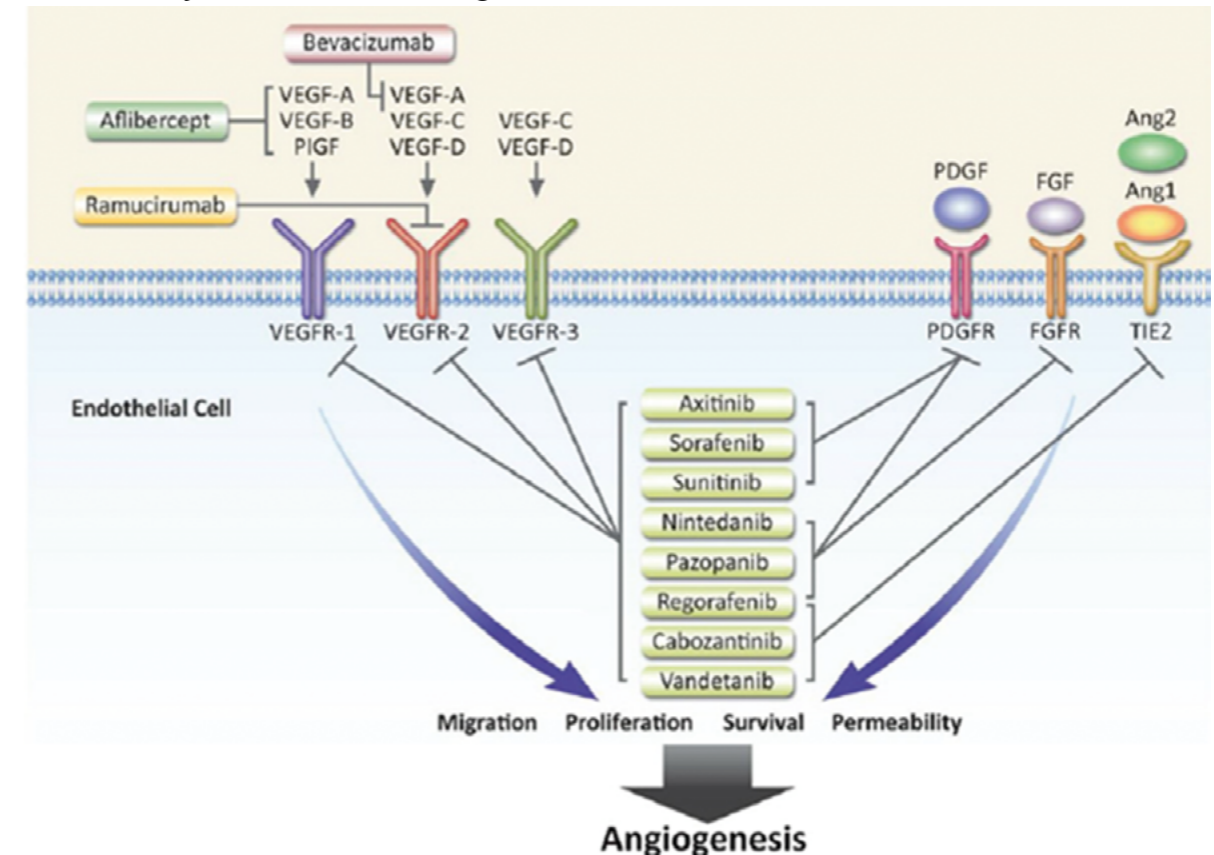


antiVEGF léčby ve 2. linii se zabývaly studie ML18147 s bevacizumabem, studie VELOUR s afliberceptem a studie RAISE s ramucirumabem.

Ve studii ML18147 (15) byl zkoumán význam pokračování v léčbě bevacizumabem po první progresi na biochemoterapii s tímto antiangiogenním preparátem. U nemocných byl změněn chemoterapeutický režim a v experimentálním rameni se v léčbě s bevacizumabem pokračovalo až do další progresi. Primárním cílem bylo zhodnotit OS, přičemž medián byl 11,2 měsíce pro bevacizumab s chemoterapií a 9,8 měsíce pro samotnou chemoterapii, medián PFS 5,7 vs. 4,1 měsíce (HR: 0,81; 95 % CI: 0,69–0,94;  $p = 0,0062$ ). Pokračování léčby ve 2. linii s ponecháním bevacizumabu tedy prodloužilo OS o 1,5 měsíce. Toxicita 3. a vyššího stupně byla lehce vyšší v rameni kombinované léčby proti samotné chemoterapii – krvácení 2 % vs. < 1 %, tromboembolismus 5 % vs. 3 % a gastrointestinální perforace 2 % vs. 1 %. Tato studie tedy prokazuje, že strategie „bevacizumab po bevacizumabu“ je jednou z možností terapie pacientů s mCRC po progresi na kombinaci chemoterapie a bevacizumabu.

Primárním cílem studie VELOUR (16) bylo porovnání OS. Do studie byli zařazeni pacienti s progresí při 1. linii na bázi oxaliplatinu a fluoropyrimidinů (FOLFOX/XELOX), kteří mohli/nemuseli být předléčeni bevacizumabem. Do studie mohli být zařazeni pacienti se značně nepříznivou prognózou, s progresí během 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX/XELOX. 612 pacientů bylo randomizováno do ramene s chemoterapií FOLFIRI a afliberceptem a 614 pacientů do ramene s chemoterapií FOLFIRI a placebem. V rameni s afliberceptem bylo dosaženo OS 13,5 měsíce oproti 12,06 měsíců v rameni se samotnou chemoterapií ( $p = 0,0032$ ), jejichž rozdíl byl zhodnocen jako signifikantní. V rameni s afliberceptem byl signifikantně vyšší výskyt NÚ charakteristických pro antiangiogenní přípravky. Přínos

**Obr. 2.** Mechanismus účinků blokátorů cesty angiogeneze VEGF-VEGFR (podle Zhao Y, Adjei AA); *the Oncologist*. 2015



afliberceptu byl potvrzen jak ve skupině pacientů předléčených v 1. linii bevacizumabem, tak u pacientů bevacizumabem nepředléčených.

Na tomto místě je vhodné zmínit, že studie ML18147 a VELOUR hodnotily do určité míry odlišné skupiny pacientů. Do studie ML18147 byli zařazováni pouze předléčení pacienti s metastatickým onemocněním, byla vyžadována nejméně tříměsíční expozice bevacizumabu, nemohlo dojít k primární progresi na bevacizumabu, nebyli zařazováni pacienti s neměřitelnou chorobou, tj. pacienti s kostním metastatickým postižením. Tato studie umožňovala použít širokou paletu léčebných režimů, jak na bázi oxaliplatinu, tak irinotecanu. Studie VELOUR umožňovala zařazovat i pacienty předléčené pouze



adjuvantní léčbou na bázi oxaliplatiny, pokud u nich došlo k progresi onemocnění do 6 měsíců. To mohlo na jednu stranu ovlivnit zhoršení výsledků, protože se obecně jedná o pacienty s velmi nepříznivou prognózou, na druhou stranu protokol klinické studie předchází anti-VEGF léčbu, na rozdíl od studie ML18147, nevyžadoval, pouze umožňoval. A proto byl také zaznamenán vyšší výskyt hypertenze a proteinurie, protože pacienti předléčení bevacizumabem ve studii ML18147 byli již předem léčeni pro hypertenzi, případně vyřazeni ze studie pro refrakterní proteinurii. Analýza účinnosti afliberceptu u podskupiny, která byla bevacizumabem předléčena, sice ukázala numericky větší rozdíl v OS 0,8 měsíce, ale neprokázala statisticky významný prospěch. Na druhou stranu v OS pacientů nepředléčených bevacizumabem byl rozdíl signifikantní – 1,5 měsíce, a to byl ještě znevýhodněn prognosticky značně nepříznivou podskupinou pacientů progredujících během 6 měsíců od skončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX/XELOX.

Klinická studie RAISE (17) byla multicentrická, randomizovaná dvojitě zaslepená studie III. fáze, do níž byli zařazeni pacienti s progresí během 6 měsíců od poslední aplikace paliativní chemoterapie 1. linie na bázi fluoropyrimidinu či oxaliplatiny (FOLFOX, XELOX) a bevacizumabu, tedy všichni pacienti byli předléčení bevacizumabem. Také nemohli být zařazeni pacienti pouze po adjuvantní chemoterapii FOLFOX/XELOX a s progresí během ní či časně po jejím skončení. Celkem 1 072 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a ramucirumabem (536 pacientů), nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a placebem (536). Celkové přežití bylo signifikantně prodlouženo v rameni s chemoterapií a ramucirumabem – 13,3 měsíce vs. rameni s chemoterapií a placebem – 11,7 měsíce (HR: 0,844; p = 0,0219). Toxicita 3.–4. stupně však byla signifikantně vyšší v rameni s ramucirumabem – výskyt neutropenie

38 % vs. 23 % a hypertenze 11 % vs. 3 %, s podobnou četností se vyskytoval průjem (11 vs. 10 %) a únava (12 % vs. 8 %). Pro běžnou praxi je však ramucirumab nepoužitelný, protože byl registrován pouze ve 2. linii léčby platina – rezistentního adenokarcinomu žaludku.

Účinnost anti-EGFR a anti-VEGF léčby ve 2. linii porovnávají studie II. fáze SPIRITT a PRODIGE 18 – ACCORD 22. Klinická studie SPIRITT (18) zařazovala pacienty předléčené terapií 1. linie, jež obsahovala fluoropyrimidin a oxaliplatinu, dle vstupních podmínek studie i bevacizumab a dalším kritériem byl průkaz wt KRAS. 182 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a s panitumumabem, nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a bevacizumabem. Nebyly prokázány žádné rozdíly v účinku léčby, nesignifikantně lépe vychází v obou parametrech výsledky pro rameno s bevacizumabem. Přežití bez progresu v rameni s panitumumabem dosáhlo 7,7 měsíce a v rameni s bevacizumabem 9,2 měsíce (HR: 1,01; p = 0,97) a celkové přežití dosáhlo v rameni s panitumumabem 18,0 měsíců a v rameni s bevacizumabem 21,4 měsíce (HR: 1,06; p = 0,76). Ovšem ORR dosáhla významně vyšších hodnot v rameni s panitumumabem oproti rameni s bevacizumabem. V rameni s panitumumabem byl proti druhému rameni signifikantně vyšší výskyt kožních změn, průjmu, dehydratace, hypokalemie a hypomagnezemie, naopak v rameni s bevacizumabem byly častější neutropenie a hypertenze. Tato studie tak nepotvrdila logické očekávání, že pokud je pacient s wt KRAS léčen v 1. linii bevacizumabem, pak by měl mít větší prospěch z následující biologické léčby panitumumabem oproti pokračujícímu bevacizumabu. I přes wt KRAS je tedy možné pokračovat v terapii s bevacizumabem i ve 2. linii a anti EGFR terapii si ponechat až pro potenciální 3. linii.



Do studie PRODIGE 18 – ACCORD 22 (19) byli zařazeni pacienti, kteří měli potvrzenou progresi na 1. linii léčby s fluoropyrimidinem, oxaliplatinou nebo irinotecanem a vždy i bevacizumabem, u nichž byl také prokázán wt KRAS. Pro pacienty předléčené v 1. linii režimem FOLFOX byl ve studii použit režim FOLFIRI a naopak pacientům předléčeným režimem FOLFIRI byl podáván ve studii režim FOLFOX. U pacientů s wt RAS byl k chemoterapii nově nasazen cetuximab a pro pacienty s mKRAS bylo prodlouženo podávání bevacizumabu. I přes předchozí aplikaci bevacizumabu a i přes KRAS wild status byly dosaženy signifikantně lepší výsledky co se týče celkového přežití i přežití bez progresce. Přežití bez známek progresce dosáhlo v rameni s chemoterapií a bevacizumabem 7,3 měsíce, kdežto v rameni s chemoterapií a cetuximabem jen 5,7 měsíce ( $p = 0,0714$ ). Podobně se tento trend odrazil i ve výsledcích celkového přežití (OS) – v rameni s chemoterapií a cetuximabem byl medián celkového přežití 11,4 měsíce, v rameni chemoterapie s pokračujícím bevacizumabem byl medián přežití signifikantně delší – 19,3 měsíce ( $p = 0,0709$ ).

### Léčba 3. a vyšší linie pokročilého kolorektálního karcinomu z pohledu antiangiogenní terapie

Volba léčby ve třetí a dalších liniích závisí na léčbě předchozí. První dvě linie obsahují dublety FOLFOX, FOLFIR, XELOX, XELIRI nebo triplet FOLFOXIRI, které je možné kombinovat s cílenou léčbou. Po vyčerpání standardní chemoterapie máme v současné době pro pacienty s mCRC do 3. linie léčby k dispozici kromě cytostatika trifluridin/tipiracil i perorální multikinázový inhibitor – regorafenib. Klinická studie CORRECT (20) randomizovala pacienty po vyčerpání kauzální systémové léčby v poměru 2 : 1 do ramene s regorafenibem a do ramene s placebem. Přežití bez progresce (PFS) bylo

v rameni s regorafenibem signifikantně vyšší než v rameni s placebem – 1,9 měsíce vs. 1,7 měsíce ( $p < 0,0001$ ) – a s tímto i signifikantně delší přežití v rameni s regorafenibem – 6,4 měsíce vs. 5,0 měsíce. Co je však asi z hlediska zájmu pacienta nejpodstatnější, je to, že trend zlepšeného přežití zůstává ve prospěch regorafenibu v 6. i 12. měsíci léčby. V rameni s regorafenibem přežívá v 6. měsíci léčby 52,2 % pacientů a v rameni s placebem 43,1 % pacientů, ve 12. měsíci léčby 24,1 % pacientů s regorafenibem a 17,0 % pacientů s placebem. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním regorafenibu jsou únava, hand-foot syndrom a průjem. Ve studii CORRECT byla frekvence těchto NÚ stupně 3–4 10 %, 17 % a 7 %. Snížení dávky u regorafenibu z důvodu nežádoucích účinků bylo nutné u 76 % pacientů. Toxicita regorafenibu se objevuje během prvních dvou až tří týdnů a ve stejné době dosahuje také maximální intenzity. Vznikla tak potřeba najít optimální dávkování regorafenibu s cílem udržet protinádorový efekt a zlepšit bezpečnostní profil. Testování postupné eskalace dávky regorafenibu během prvního cyklu bylo předmětem klinické studie II. fáze ReDOS (21). Do studie byli zařazeni pacienti s mCRC s vyčerpanými možnostmi chemoterapie a cílené léčby, včetně inhibitorů EGFR v případě nádorů wt RAS. Do studie bylo randomizováno celkem 120 pacientů. V experimentálním rameni byl regorafenib podáván v prvním cyklu léčby eskalovaně. První týden 80 mg, druhý týden 120 mg a třetí týden 160 mg, následovala týdenní pauza. Od druhého cyklu byla podávána nejvyšší tolerovaná dávka regorafenibu z prvního cyklu. Primárním cílem studie byl podíl pacientů, kteří zahájí třetí cyklus léčby v eskalačním rameni ve srovnání se standardním dávkováním. Sekundární cíle byly již obvyklé: celkové přežití (OS), přežití bez progresce (PFS), doba do progresce (TTP), kumulativní dávka, kvalita života a bezpečnostní profil režimu. Z 54 pacientů zařazených do ramene



s eskalací dávky zahájilo 3. cyklus léčby skoro dvojnásobný počet pacientů proti srovnávacímu ramenu 43 vs. 24 %, ( $p=0,0281$ ). Tím byl primární cíl studie splněn. Na základě výsledků této studie se eskalované dávkování rychle implementovalo do klinické praxe.

### Závěr

Antiangiogenní léčba má v současné době v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jasné a nezastupitelné postavení vyplývající z výsledků řady randomizovaných klinických studií. U mCRC byl účinek antiangiogenní léčby prokázán i po progresi ve vyšších liniích léčby. V 1. linii léčby mCRC je již dlouhodobě a široce zavedený bevacizumab. Ve 2. linii na základě dostupných dat je možné zvolit strategii pokračování

v bevacizumabu s výměnou chemoterapeutického režimu, či zvolit změnu cílené léčby za aflibercept, který je možno podávat pouze s chemoterapií FOLFIRI. V klinické praxi se většinou rozhodujeme individualizovaně, pacienti s dlouhodobou odpovědí na bevacizumab v první linii mohou být potenciálně vhodnými kandidáty na léčbu bevacizumabem po progresi, u pacientů rychle progredujících na prvoliniové léčbě s bevacizumabem je možné indikovat změnu na aflibercept. Ve 3. linii máme ze skupiny antiangiogenních preparátů možnost zvolit regorafenib. Léčba vyšších linií mCRC by měla zohledňovat cíle, které si u pokročilého metastatického onemocnění klademe, tedy jak oddálení progresu a prodloužené přežití, tak zejména zachování dobré kvality života s minimem nežádoucích účinků.

### LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr (NOR) online. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis>.
2. Weinberg BA, Hartley ML, Salem ME. Precision Medicine in Metastatic Colorectal Cancer: Relevant Carcinogenic Pathways and Targets-PART 2: Approaches Beyond First-Line Therapy, and Novel Biologic Agents Under Investigation. *Oncology (Williston Park)*. 2017; 31(7): 573–580.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2335–2342.
4. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(30): 4779–4786.
5. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2007; 12(1): 38–50.
6. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2008; 26(28): 4697]. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3523–3529.
7. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 229–237. doi:10.1200/JCO.2004.05.113.
8. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1306–1315.
9. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1; 3(12): 1742]. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 194–201.
10. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 1713–1729.
11. Strickler JH, Hurwitz HI. Maintenance therapy for first-line metastatic colorectal cancer: activity and sustainability. *Oncologist* 2012; 17: 9–10.
12. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4



or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 394–400.

**13.** Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34): 5727–5733. doi:10.1200/JCO.2009.23.4344.

**14.** Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385(9980): 1843–1852.

**15.** Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 29–37.

**16.** Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499–3506.

**17.** Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second – line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal

carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.

**18.** Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 72–80.

**19.** Bennouna J, Hirt S, Borg C, et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer.: Final analysis of a French randomized, multicenter, phase II study (PRODIGE 18). *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_5)

**20.** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303–312.

**21.** Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(8): 1070–1082.



# Jak poznáme a jak léčíme sarkoidózu

**Monika Žurková<sup>1</sup>, Vladimíra Lošťáková<sup>1</sup>, Petr Jakubec<sup>1</sup>, Vítězslav Kolek<sup>†</sup>, Eva Kriegová<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince středního a staršího věku, nejčastěji ženy starší 40 let. Příznaky, se kterými se může setkat lékař prvního kontaktu, mohou být velmi nespecifické. Nejtypičtější potíže se objevují u akutní formy nemoci, tzv. Löfgrenova syndromu s typickou bilaterální hilovou lymfadenopatií zjišťovanou na skiagramu hrudníku, s negativním tuberkulinovým testem, s výsevem nodózního erytému na bérkách, často provázeném oboustrannou artritidou talokrurálního skloubení. Löfgrenův syndrom má obvykle dobrou prognózu, ve většině případů nastává spontánní remise onemocnění. Při podezření na toto onemocnění je indikováno doplnění skiagramu hrudníku a při patologickém nálezu je vhodné odeslat nemocného k pneumologovi.

**Klíčová slova:** sarkoidóza plicní, mimoplicní postižení, diagnostika, léčba.

## Recognizing and treating sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown aetiology that typically affects middle-aged and elderly individuals, most commonly women over 40 years of age. The symptoms that a primary care physician may encounter can be very non-specific. The most characteristic complaints occur in the acute form of the disease, Löfgren syndrome, presenting with a typical bilateral hilar lymphadenopathy detected on chest skiagram, a negative tuberculin test, and an eruption of erythema nodosum in the crural region, often accompanied by bi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Monika Žurková, Ph.D., [Monika.Zurkova@fnol.cz](mailto:Monika.Zurkova@fnol.cz)

Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Med. praxi 2020; 17(4): 241–246

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2020



lateral arthritis of the talocrural joint. Löfgren syndrome is usually associated with a good prognosis, with most cases developing spontaneous remission of the disease. When this disease is suspected, an additional chest skiagram is indicated and, in the case of a pathological finding, it is advisable to refer the patient to a pulmonologist.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, extrapulmonary involvement, diagnosis, treatment.

## Úvod

Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních (1, 2, 3). Projevuje se typicky nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty (4, 5, 6). Oční a kožní léze jsou nejčastějším projevem mimoplicní formy sarkoidózy, ale může se objevit postižení lymfatických uzlin, pohybového systému a jater. Vzácněji mohou být postiženy slezina, slinné žlázy, srdce, nervový systém, ale i jiné orgány (1). Sarkoidóza je diagnostikována obvykle ve středním a starším věku, nejčastěji jsou postiženy ženy starší 40 let (7). Familiární výskyt je popsán u 4 % případů (5). Prevalence sarkoidózy kolísá mezi 6–213/100 000 obyvatel a je závislá na rase a pohlaví, přičemž afroameričané jsou postiženi častěji. V České republice je uváděna incidence dle údajů ÚZIS 8,5/100 000 a prevalence přes 70/100 000 obyvatel.

## Klinické příznaky vedoucí do ordinace lékaře

Sarkoidóza může asi u třetiny nemocných probíhat asymptomaticky. Hilová lymfadenopatie bývá náhodným nálezem při zhotovení skiagramu hrudníku z jiné indikace. V současné době převažují formy symptomatické. Mimoplicní léze bývají často asymptomatické a lze je prokázat cíleným vyšetřením, nebo jde o náhodný nález granulomů v materiálu získaného při odběru tkáně z jiného důvodu.

## Nespecifické projevy

Hlavním projevem sarkoidózy mohou být nespecifické projevy, jako je únava, malátnost, subfebrilie a úbytek hmotnosti. Zvýšená tělesná teplota je nejčastěji v pásmu subfebrilií, ale mohou se objevit i horečky až 39–40 °C. Chronická únava je léčebně těžko ovlivnitelná, objevit se mohou také kognitivní poruchy. Klasický obraz akutní formy sarkoidózy, tzv. Löfgrenův syndrom, je charakteristický nálezem bilaterální hilové lymfadenopatie na skiagramu hrudníku, projevy nodózního erytému na přední straně bérců, artritidou v oblasti kotníků, s celkovými příznaky – únavnost, malátnost a febrilie. Typický je negativní kožní tuberkulinový test. Löfgrenův syndrom má dobrou prognózu, se spontánní remisí onemocnění, vzácněji může přejít do některé z chronických forem sarkoidózy.

## Laboratorní vyšetření

Vzhledem k tomu, že se jedná o zánětlivé onemocnění, bývají v akutním stadiu zpravidla přítomny laboratorní markery zánětu – zvýšená sedimentace erytrocytů a CRP. Změny v krevním obraze jsou časté, avšak nikoliv specifické. Sekundární anémie se vyskytuje u 4–20 % pacientů, má charakter anémie chronických chorob, hemolytická anémie je vzácná. Leukopenie je častá, bývá asi u 40 % pacientů a souvisí s redistribucí T-lymfocytů do míst aktivního zánětu. Leukopenie při absenci splenomegalie může být známkou postižení kostní dřeně. Z dalších změn v krevním obraze byly zcela ojediněle popsány leuke-



moidní reakce, eozinofilie a trombocytopenie. Při biochemickém vyšetření se může vyskytnout zvýšení hladin sérové alkalické fosfatázy, hyperurikemie, při postižení svalů bývá vyšší kreatinkináza. Nekontrolovaná konverze 25-hydroxycholekalCIFerolu na 1,25-dihydroxycholekalCIFerol (kalcitriol – aktivní vitamin D3) v epiteloidních buňkách granulomu způsobuje změny kalciového metabolismu a vede k hyperkalcemii a hyperkalciurii, která je častější. Endogenní tvorba vitaminu D (expozice slunci v letním období), nebo suplementace vitaminem D vede k zvýšené resorpci kalcia zažívacím traktem. Protizánětlivá léčba glukokortikoidy vede k normalizaci těchto abnormalit (17). Enzym konvertující angiotenzin je produkován epiteloidními buňkami, které jsou součástí granulomů. Sérová koncentrace tohoto enzymu (SACE) může být použita jako ukazatel aktivity onemocnění, senzitivita vyšetření je však celkem nízká, kolem 50%. Hladina SACE je ovlivněna polymorfismem genu pro tento enzym a je ovlivněna při léčbě ACE inhibitory. Sérová koncentrace solubilního receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R) je sice velmi senzitivní, ale méně specifický ukazatel aktivity monocyto-makrofágového systému. Spolu se sérovou hladinou neopterinu patří k doporučovaným testům u sarkoidózy a ukazuje i rozsah onemocnění a úspěšnost terapie. Amyloid A je novějším ukazatelem aktivity, který reguluje sekreci IL-10, IL-18 a dalších Th1 cytokinů v plicní tkáni. Je zřejmě jedním z mediátorů chronické nemoci. Senzitivita a specifita pro diagnózu sarkoidózy ještě nejsou přesně známy. S menší spolehlivostí a malým klinickým významem lze využít i stanovení sérové hladiny tumor nekrotizujícího faktoru (TNF $\alpha$ ), hladiny interferonu gama (IFN- $\gamma$ ), hladiny adenosin deaminázy a dalších imunitních parametrů. Změny v elektroforze sérových bílkovin, především hypergamaglobulinemie, je pravidelným nálezem, podobně jako zvýšení hodnot imunoglobulinu IgG, IgA i IgM bez monoklonální gamapatie. Cirkulující imunokomplexy (CIK) bývají zvýšeny u akutní formy. Snížená hod-

nota CH50 svědčí pro aktivaci komplementu. Poměr CD4+/CD8+ T-lymfocytů (imunoregulační index) v krvi dosahuje hodnot 0,8 až 1,0, a je tedy zrcadlovým obrazem situace v tkáních (BALTe – bronchoalveolární tekutině).

### Zobrazovací metody

Skiagram hrudníku je základním vyšetřením nejen pro stanovení diagnózy, ale především pro určení stadia onemocnění. Někdy se tak odhalí jinak klinicky asymptomatické onemocnění. Podle nálezů na skiagramu hrudníku rozlišujeme pět stadií sarkoidózy: **Stadium 0:** Na skiagramu hrudníku je zcela normální nález. Pacient může mít mimoplicní formu sarkoidózy. **Stadium I:** Bilaterální hilová lymfadenopatie (BHL) spočívá v symetrickém polycyklickém zvětšení hilových lymfatických uzlin (obrázek 1). Obvykle bývají zvětšeny všechny mediastinální uzliny, z nichž jsou na skiagramu patrné uzliny paratracheální. Při přechodu do chronické formy se mohou objevovat ve stínu uzlin kalcifikace, které mohou mít až skořápkovitý charakter. Asymetrické nebo jednostranné postižení lymfatických uzlin je méně časté. **Stadium II:** Na skiagramu hrudníku trvá bilaterální hilová lymfadenopatie, avšak dochází i k postižení plicního parenchymu (obrázek 2). Obvykle se jedná o retikulonodulace především perihilózně ve středních a horních plicních polích. Rozsev může být miliární, ale mohou být přítomny i menší infiltráty nebo uzly nad 5 mm (nodulární sarkoidóza), bývají patrné i opacity charakteru mléčného skla (ground-glass). Někdy lze sledovat přechod z prvního do druhého stadia, když se postupně zvětšené lymfatické uzliny zmenšují, a naopak se zvýrazňují změny v plicním parenchymu. Hovoří se o „útěku do plic“. **Stadium III:** V tomto stadiu jsou patrné změny pouze v plicním parenchymu bez zvětšení nitrohrudních uzlin, převládá retikulonodulace bez výraznějších fibrózních změn (obrázek 3).

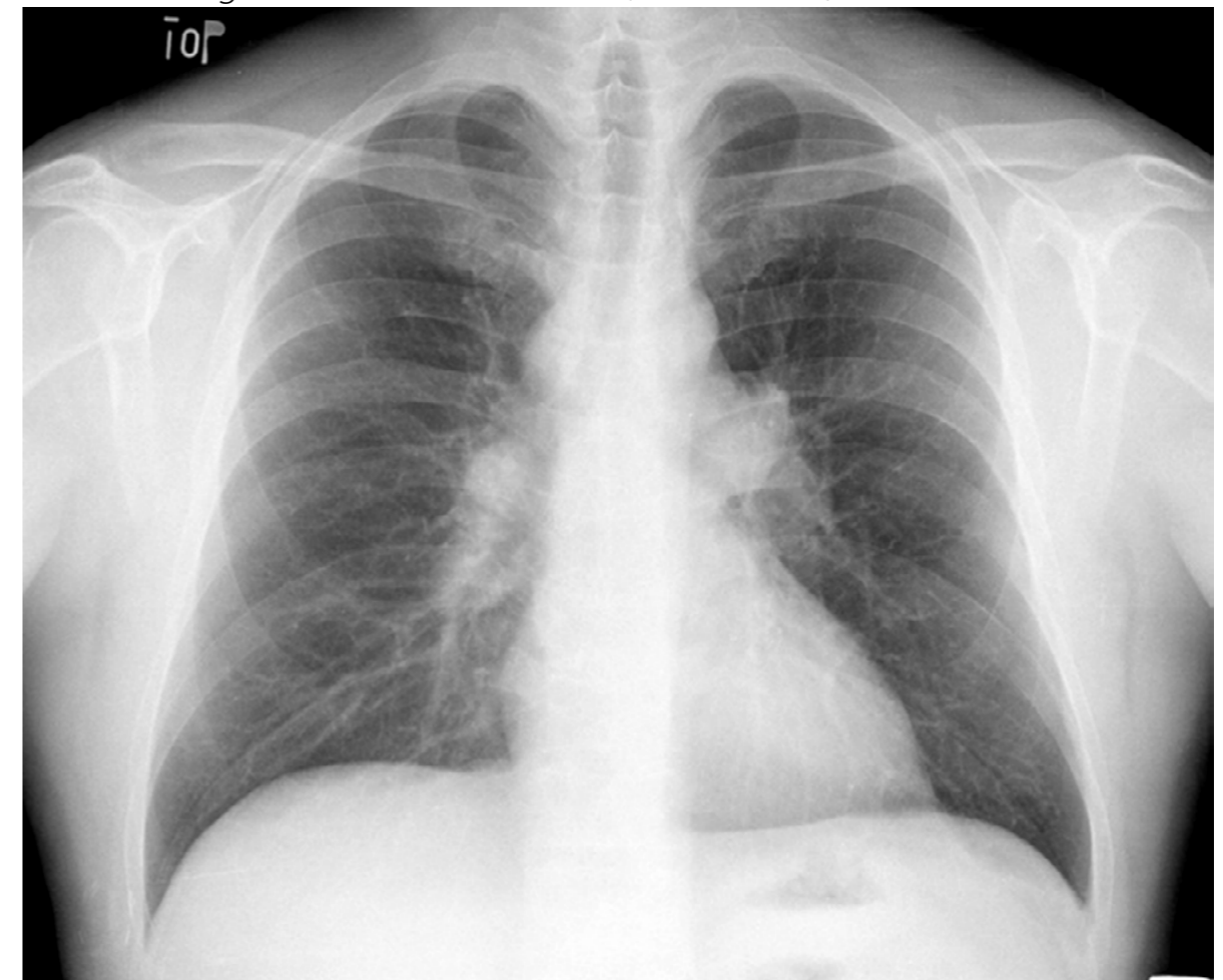


**Stadium IV:** Změny v plicním parenchymu mají charakter plicní fibrózy, dochází k rozšíření mediastina, tvorbě bul, defigurace cév, bronchiektazií a splývavých zastínění (obrázek 4). Poměrně vzácným obrazem je voštinovitá plíce. Kromě popsaných, typických změn, se mohou vyskytnout velké až tumoriformní uzly, atelektáza, migrující infiltráty nebo dutinové útvary. Spíše výjimečně bývá postižena pohrudnice s tvorbou výpotku. Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high resolution computed tomography, HRCT) (obrázek 5) představuje v současné době jedno z rozhodujících vyšetření při plicní lokalizaci sarkoidózy, protože zásadně upřesňuje posouzení aktivity a především rozlišení stadií III a IV. Přestože je HRCT přesnější než skiografie, radiologické stadium se nadále posuzuje podle skiagramu hrudníku. Magnetická rezonance (MR) má v současnosti význam při podezření na neurosarkoidózu (mozek, mícha, optický nerv) a umožňuje přesnější posouzení sarkoidózy pohybového ústrojí (kosti, klouby). MR je využívána při diagnostice sarkoidózy srdce, kde nahradila dříve používanou thaliovou scintigrafii. Sonografické vyšetření bývá využíváno především při vyšetření břicha (hepatosplenomegalie, postižení parenchymu ledvin sarkoidózou, nefrolitiáza apod.). Na krku bývá sonografické vyšetření používáno k posouzení krční lymfadenopatie. Pozitronová emisní tomografie (PET/CT vyšetření) s fluorodeoxyglukózou se používá při posuzování rozsahu mimoplicního postižení a stanovení aktivity nemoci. Fluorodeoxyglukóza se vychytává v jednotlivých lokalizacích s aktivním zánětem. Významné je použití PET/CT vyšetření při vyšetření srdce, mimoplicních uzlin a u stadia IV, kde může prokázat perzistující aktivitu procesu. Dříve používanou galiovou scintigrafii využívající akumulace  $^{67}\text{Ga}$ -citrátu v aktivních ložiscích sarkoidózy v současné době zcela nahradila PET/CT.

### Funkční vyšetření plic

Porucha plicních funkcí je přítomna asi u 20–30 % pacientů ve stadiu I a až u 80 % pacientů s vyšším stadiem onemocnění. Vyšetření difuzní kapacity plic (DLCO) je nejcitlivější klinicky využívanou vyšetřovací metodou pro posouzení funkčního postižení u sarkoidózy. Snížení plicní difuze se nachází až u 60 % pacientů, a to včetně stadia I (zde asi u 30 % nemocných). Vyšetření plicní ventilace ukáže restriční poruchu se snížením vitální kapacity (VC), avšak i při poměrně rozsáhlém radiologickém nálezů nemusí ke snížení VC dojít. U stadia I bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U stadií II, III a IV

**Obr. 1.** Skiagram hrudníku – stadium I (archiv autora)



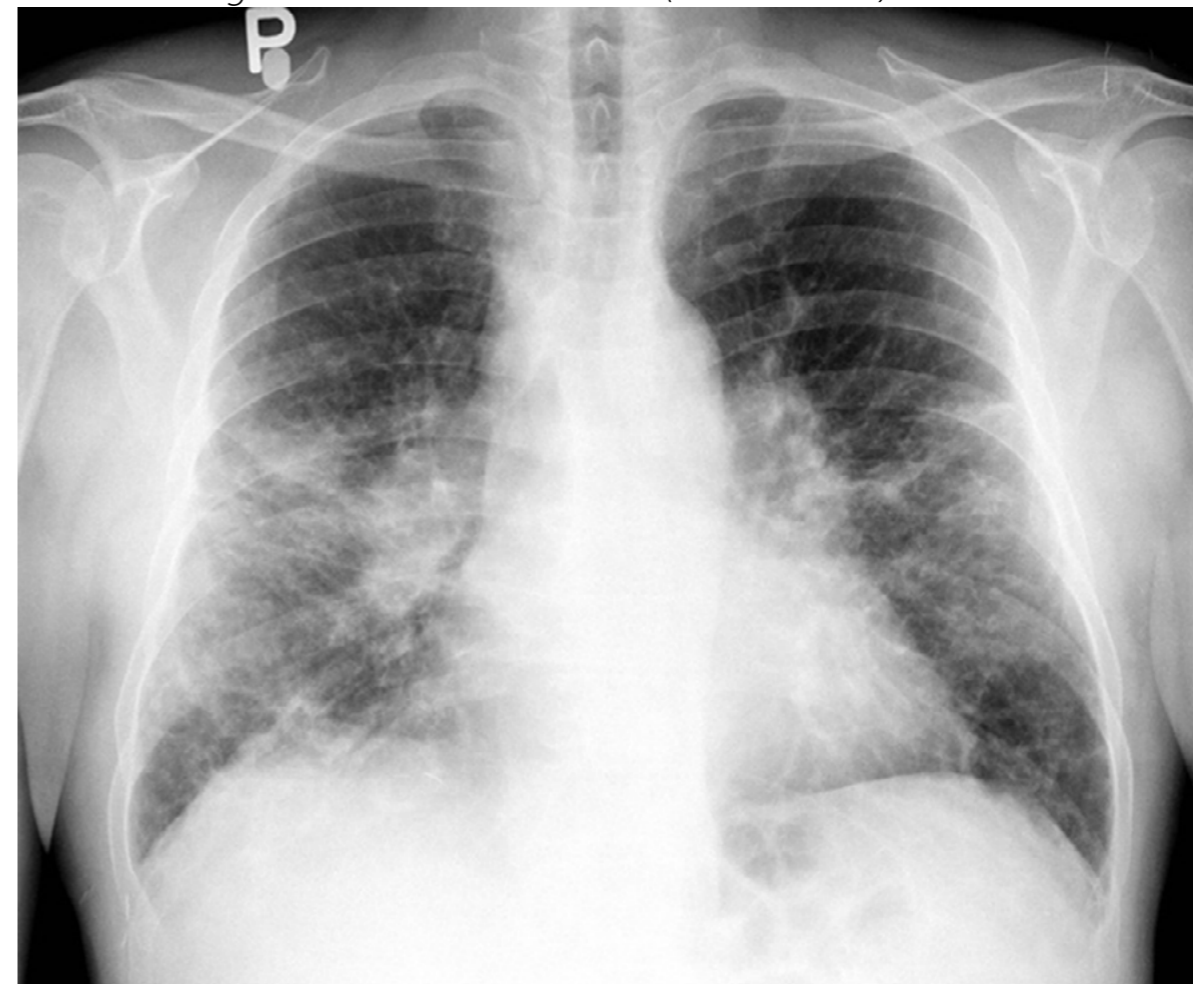


bývá snížena až v 70 % případů. Poměrně často bývá přítomna i porucha obstrukčního typu. Spíše v pokročilejších stádiích onemocnění se kombinuje s restrikcí (až u 50 % pacientů). Může jít o postižení periferních dýchacích cest (small airway disease) a bronchiální hyperreaktivitu. Obstrukční ventilační poruchu lze vysvětlit fibrózou bronchiální stěny a přítomností granulomů v peribronchiu periferních bronchů a bronchiolů. Méně často jde o útlak zvětšenými uzlinami. Významně bývá snížena také plicní poddajnost (compliance). Vyšetření krevních plynů prokazuje hypoxemii po námaze u pacientů s významnou alterací plicních funkcí.

### Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž

Endoskopický nález na sliznicích může být u některých pacientů i zcela normální, ale často se především v hlavních bronších nacházejí nažloutlé uzlíky na bronchiální sliznici – granulomy (8, 9, 10). Bronchiální sliznice bývá hyperemická, tracheální karina i kariny hilové mohou být otupeny z důvodů útlaku zvětšenými uzlinami (obrázek 6). Bronchoalveolární laváž (BAL) se provádí nejčastěji ze středního laloku nebo linguly. Bronchoalveolární tekutina (BALTe) je materiálem pro analýzu buněčného obsahu alveolů, vyšetření nebuněčných složek má pouze výzkumný význam. V BALTe nacházíme obvykle 20–40 % lymfocytů, převažují aktivované tzv. pomocné (helper) CD4+ T lymfocyty nad cytotoxickými CD8+ T lymfocyty. Poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů v BALTe je výrazně zvýšen a může dosahovat hodnot 6,0–10,0, zvýšení nad 3,5 se považuje za nález podporující diagnózu sarkoidózy (8, 9, 10, 11). Normální nebo nižší poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů však diagnózu sarkoidózy nevylučuje. V cytologickém obraze můžeme vidět čtenější vícejaderné a mnohoaderné buňky, typickým nálezem jsou epiteloidní buňky. Diagnóza sarkoidózy by měla být pod-

**Obr. 2.** Skiagram hrudníku – stadium II (archiv autora)



pořena histopatologickým vyšetřením (obrázek 7). V souladu s klinickým obrazem volíme místo odběru bioptického vzorku. Při postižení plicního parenchymu je preferována transbronchiální biopsie (TBB) prováděná endoskopickou cestou. Výtěžnost tohoto vyšetření se pohybuje mezi 40 a 60 % a je závislá na zkušenostech bronchologa. Riziko komplikací výkonu je nízké. Pozitivní výsledky bývají i u stadia I. Metoda kryobiopsie je u sarkoidózy vhodná v pozdních stádiích onemocnění a v diferenciální diagnostice hypersenzitivní pneumonie nebo idiopatických intersticiálních pneumonií. Má sice o něco vyšší diagnostickou výtěžnost, ale i vyšší výskyt



komplikací. Granulom může být zachycen i v biopsii bronchiální sliznice, i při normálním endoskopickém nálezu.

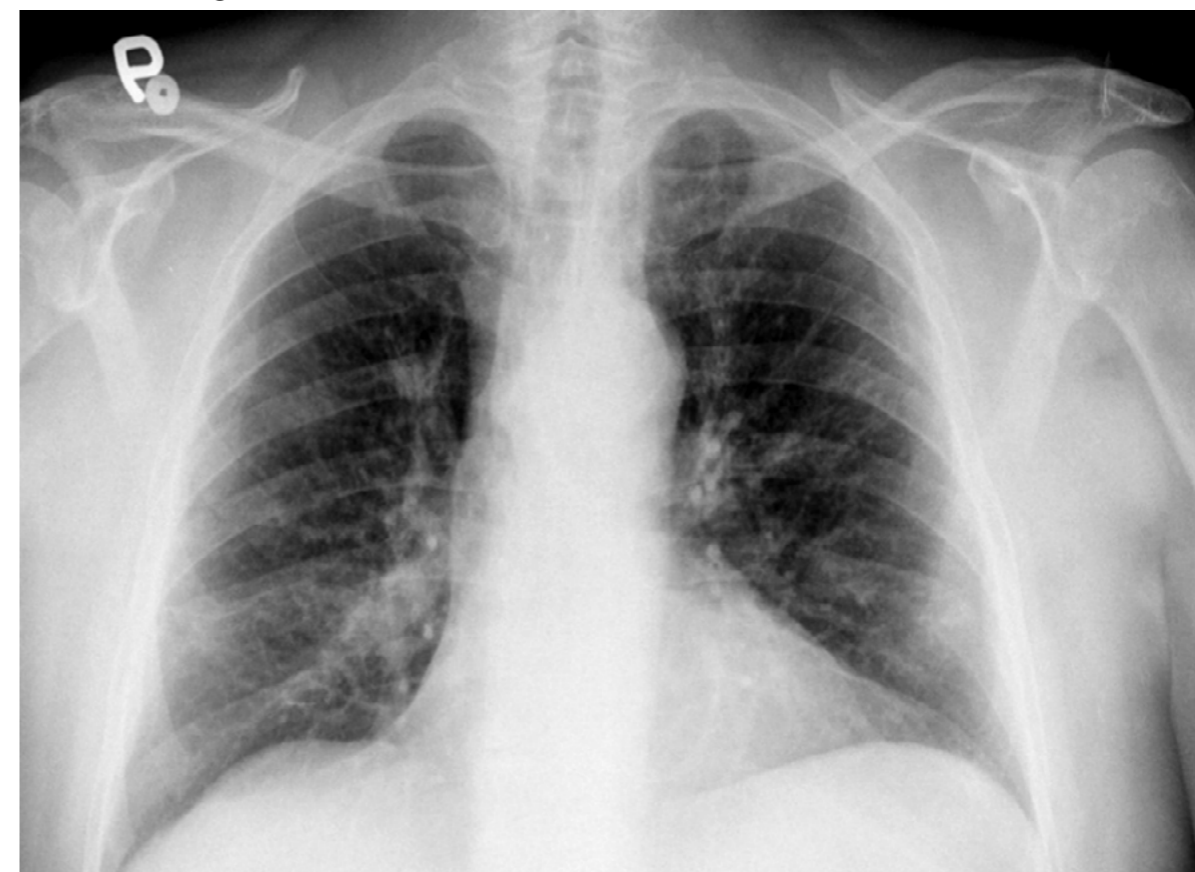
Videoasistovaná torakoskopická biopsie (VATS) je indikována až při neúspěchu bronchoskopických metod. Při nálezu hilové lymfadenopatie v kontextu celkových projevů je většinou dostačující zhodnotit význam cytologického průkazu epiteloidních buněk z pertracheálního či perbronchiálního punktátu uzlin pod kontrolou endobronchiálního ultrazvuku (EBUS). Granulom lze výjimečně nalézt při zpracování punktátu metodou cytobloku. Mediastinoskopie se provádí jen při diferenciatně diagnostických pochybnostech, zda se nejedná o lymfom nebo jiné postižení mediastinálních uzlin. Biopsický materiál lze získat i z jiných postižených míst, především z periferních uzlin, kůže, bukalní sliznice nebo spojivky. Významný přínos může mít biopsie z jizvy zbytnělé při granulomatózním zánětu. Sarkoid v jizvě je v podstatě diagnostickým projevem sarkoidózy. Odběr vzorku z nodózního erytému naopak doporučován není, neboť zde granulomy zastiženy nejsou a nález je nespecifický.

Histopatologický průkaz onemocnění není vždy možný. Klinika a/nebo typické radiologické nálezy mohou být diagnostické u pacientů s I. stadiem (98%) nebo II. stadiem (89%), avšak u pacientů ve III. stadiu je specificita radiologického nálezu jen u 52%. U pacienta s Löfgrenovým syndromem, bilaterální hilovou lymfadenopatií, nodózním erytémem, s teplotami a artralgiemi, není histologické ověření diagnózy vyžadováno, pokud dochází k spontánnímu ústupu změn.

### Diagnostika sarkoidózy

Diagnózu sarkoidózy lze postavit na typickém klinickém obrazu, histologickém průkazu nekazeifikujících granulomů a současném vyloučení

**Obr. 3.** Skiagram hrudníku – stadium III (archiv autora)



jiných onemocnění s obdobným klinickým a histologickým obrazem. Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje: potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, stabilizované, progredující).

### Příznaky postižení jednotlivých orgánů

Plíce jsou postiženy u více než 90% pacientů se sarkoidózou. Dušnost, suchý kašel a bolesti na hrudníku jsou přítomny u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů. Hemoptýza je neobvyklá, paličkovité prsty a poslechový nález krepitu jsou vzácným nálezem. Z dalších manifestací je



možný pleurální výpotek, chylotorax, pneumotorax, ztluštění pleury s kalcifikacemi, kalcifikace uzlin a dutinové formace. Za akutní projev sarkoidózy se také považuje tzv. sarkoid v jizvě (zčervenání a zduření starých jizev). Průběh nemoci je pozvolný, postupně a nenápadně nastupují respirační i jiné orgánové příznaky. Onemocnění s postižením plic častěji vyžaduje léčbu a jeho prognóza je horší. Za chronické se onemocnění většinou považuje, trvá-li aspoň dva roky.

### Přehled mimoplicního postižení

#### Horní dýchací cesty

Jedná se o postižení nosu, vedlejších nosních dutin, tonzil, laryngu.

#### Sarkoidóza kůže

Kožní postižení je pozorováno zhruba u 25 % pacientů. Akutní sarkoidóza nebo vzácněji i recidivy onemocnění jsou asociovány s erythema nodosum (EN). Charakteristickým projevem EN jsou zpravidla symetrická, indurovaná palpačně bolestivá ložiska, lokalizovaná obvykle na bérkách, méně často na předloktích a rukou. Chronická sarkoidóza může mít pestré kožní projevy. Mezi nejčastější patří subkutánní uzly, nebo červenohnědé papuly, tzv. malouzlová nebo velkouzlová kožní forma sarkoidózy, k jejichž výsevu dochází nejčastěji v obličeji, na pažích nebo trupu. Dalším projevem chronické formy sarkoidózy může být tzv. lupus pernio (obrázek 8).

#### Oční postižení

Oční postižení při sarkoidóze bývá udáváno u 10–80 % pacientů. Může být postižena jakákoliv část oka i orbity, nejběžnější je však uveitida a konjunktiviti-

da. Chronická uveitida může vést k adhezím mezi duhovkou a čočkou, může být komplikováno kataraktou, glaukomem nebo atrofií optického nervu, které mohou vést až ke slepotě.

#### Sarkoidóza lymfatických uzlin a sleziny

Periferní lymfatické uzliny bývají postiženy relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se zpravidla o krční, axilární, epitrochleární nebo inguinální uzliny. Lymfadenopatii obvykle doprovází i splenomegalie zjištělná sonografickým vyšetřením.

#### Sarkoidóza nervové soustavy

Klinicky manifestní postižení nervové soustavy je patrné u méně než 10 % případů. Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Nejčastější porucha je obrna obličejového nervu.

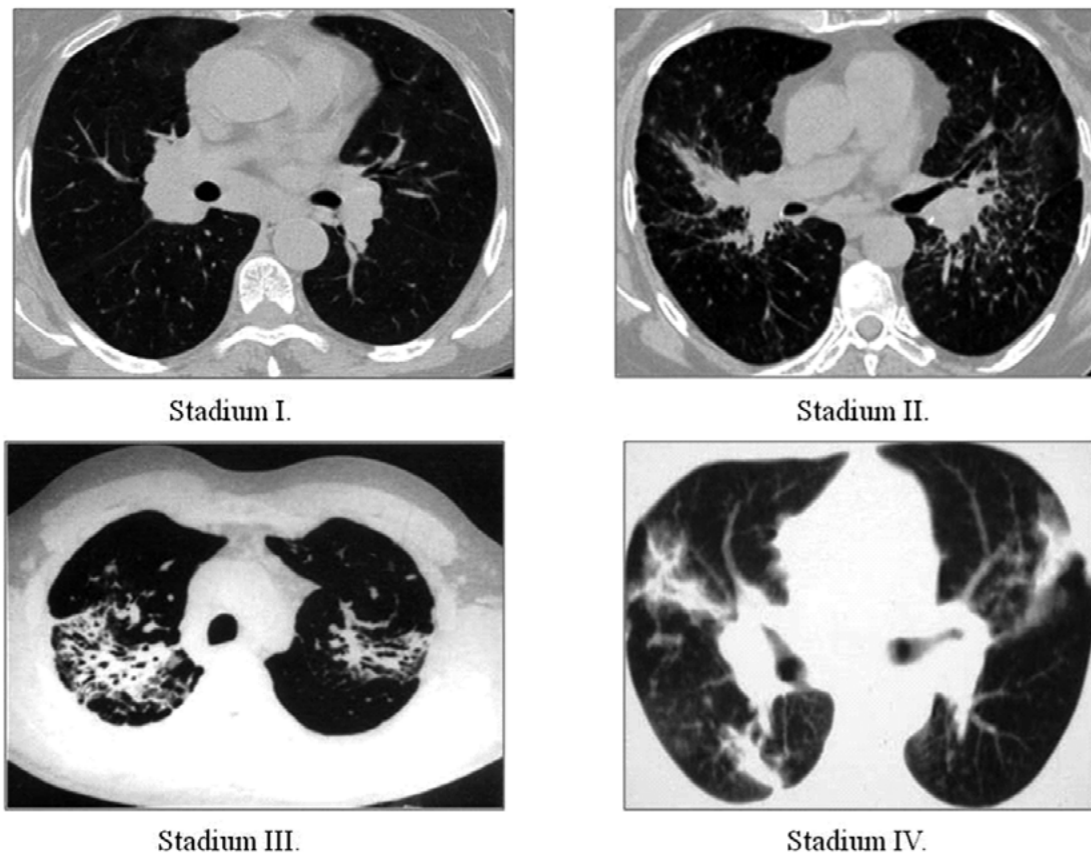
#### Sarkoidóza srdce

Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5 % pacientů se sarkoidózou. Nejčastějším projevem jsou arytmie od benigních extrasystol, přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí. Plicní hypertenze (PH) u sarkoidózy je potenciálně život ohrožující komplikací, která výrazně ovlivňuje strategii léčby i další prognózu onemocnění. Frekvence PH u sarkoidózy je v rozmezí 1–28 %.

#### Sarkoidóza jater

Při cíleném bioptickém vyšetření lze prokázat granulomy v játrech až u 50–80 %, zatímco při fyzikálním vyšetření lze zjistit hepatomegalii pouze

**Obr. 5.** HRCT nálezy jednotlivých stadií sarkoidózy (archiv autora)



u méně než 20 % nemocných. Jaterní selhávání nebo zvýšení mortality v důsledku jaterní dysfunkce jsou vzácnou komplikací sarkoidózy, rovněž portální hypertenze se vyskytuje velmi vzácně.

### Sarkoidóza pohybového ústrojí

Asi ve 25–39 % vzniká kloubní postižení, deformující artritida je však vzácná. Nejčastěji jsou postižena kolena, kotníky, loketní klouby, zápěstí a drobné klouby rukou a nohou. Postižení bývá akutní, přechodné, ale i chronické perzistující. Symptomatická myopatie v rámci sarkoidózy není obvyklá.

### Sarkoidóza gastrointestinálního traktu (GIT)

Incidence postižení GIT je nižší než 1 % případů. Relativně nejčastěji je postižen žaludek, méně pak jícen, apendix, rektum a pankreas.

### Postižení příušní žlázy

Kombinace teploty, zvětšení příušní žlázy, obrny tváře a přední uveitidy tvoří tzv. Heerfordtův syndrom. Unilaterální nebo bilaterální parotitida s otokem a bolestivým zduřením žlázy se vyskytuje u méně než 6 % pacientů. Asi u 40 % pacientů potíže a zvětšení příušní žlázy spontánně odezní.

### Sarkoidóza pohlavního a močového ústrojí

Asymptomatické granulomy se mohou vyskytovat ve všech pohlavních orgánech u žen, včetně prsu. Sarkoidóza dělohy představuje extrémně vzácnou lokalizaci, bývá popisován u méně jak 1 % případů. Mužské pohlavní ústrojí nebývá běžně postiženo a obvykle imituje testikulární malignitu. Postižení močového měchýře nebylo popsáno. Pochybuje se i o sarkoidóze penisu. Granulomatózní proces v ledvinách jen zřídka vyústí v intersticiální nefritidu. Mnohem častěji se setkáváme s potížemi souvisejícími s nefrolitiázou, která se u těchto pacientů vzhledem k hyperkalcemii a hyperkalciurii vyskytuje asi desetkrát častěji než v běžné populaci. Vzácně bývá renální selhání v rámci nefrokalcinózy.

### Sarkoidóza žláz s vnitřní sekrecí

Velmi vzácně může být postižen hypotalamus s následným hypotalamickým syndromem, při postižení hypofýzy vzniká diabetes insipidus. Může být také postižena štítná žláza s hypofunkcí či hyperfunkcí a příštítná tělíska.



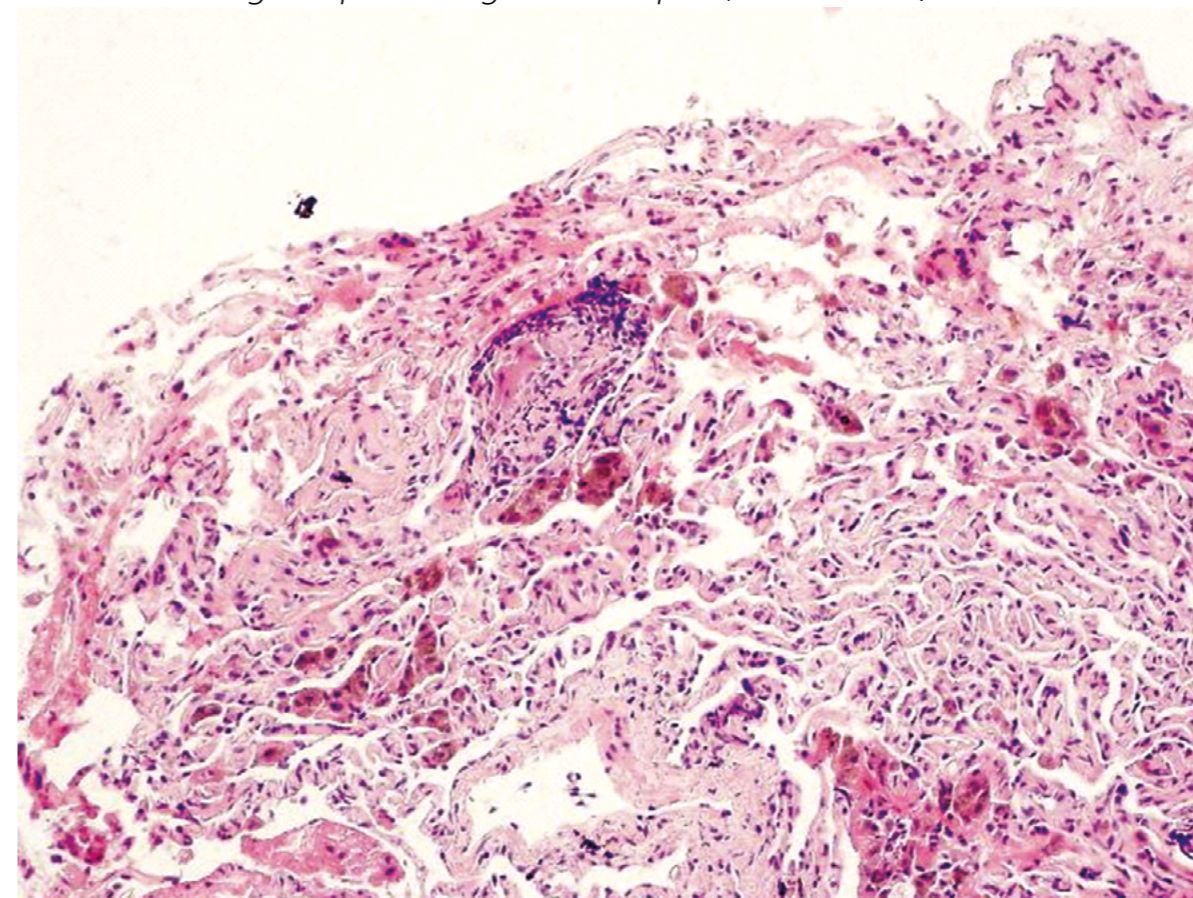
**Obr. 6.** Endoskopický nález – uzávěr laterálního segmentu středního lobárního bronchu zvětšenými uzlinami (archiv autora)



### Léčba sarkoidózy

Při rozhodování o léčbě sarkoidózy je nutno přihlídnout k tomu, že etiologie nemoci je neznámá, takže kauzální léčba neexistuje, a dále k tomu, že onemocnění často ustupuje spontánně (3, 12, 13). Vždy je potřeba individuálně posoudit rozsah nemoci, závažnost symptomů a riziko progresu, ale také riziko možných vedlejších účinků léčby. V praxi je léčeno asi 40–60 % nemocných, reálná potřeba léčby je však zřejmě menší. Panuje všeobecná shoda, že asymptomatické případy stadia 0 a I není třeba léčit. Za jednoznačnou indikaci k léčbě se považují symptomatické formy (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) stadií II, III a IV. Z dalších indikací je to

**Obr. 7.** Histologie – epitelioidní granulom v plicí (archiv autora)



plicní hypertenze, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie, postižení oka, srdce, neurosarkoidóza, deformující sarkoidóza kůže a jiné závažné orgánové změny. Terapeutickým problémem zůstávají celková slabost a chronická únava. V mnoha případech se doporučuje se zahájením léčby vyčkat a sledovat aktivitu onemocnění a ovlivnění kvality života. Perzistující a progredující symptomatická plicní sarkoidóza s poruchami funkcí a mimoplicní aktivní léze jsou indikací k léčbě. **Perorální glukokortikoidy** zůstávají lékem první volby. Dle mezinárodních doporučení je iniciální dávka 20–40 mg prednisonu denně (3, 12, 13). Počáteční efekt léčby lze očekávat během prvních 6 týdnů a vyhodnocuje se obvykle



po 3–6 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se dávka prednisonu pomalu snižuje na 5–10 mg denně, celková doba podávání se pohybuje mezi 9–12 měsíci. Vysazování léčby by mělo být velmi pomalé. **Lokální terapie glukokortikoidy** je indikována u kožní formy (lupus pernio, nodózní erytém), přední a zadní uveitidy a neuritidy optiku (zde společně se systémovými kortikoidy), při léčbě nosních polypů nebo při postižení dýchacích cest. **Inhalační glukokortikoidy** jsou alternativou při lehkém plicním postižení s izolovaným snížením difuzní plicní kapacity nebo při výrazném kašli. **Intravenózní pulzní podání glukokortikoidů** je indikováno u těžkých progredujících forem nebo u neurosarkoidózy. Pokud není možné udržení remise dávkami prednisonu nižšími než 10 mg/den, je indikováno podání glukokortikoidy šetřící léky II. linie. **Methotrexát** je podáván jedenkrát týdně v dávce 10–15 mg současně s kyselinou listovou 5–10 mg 1x týdně, ta je podávána následující den po podání methotrexátu (14). **Hydroxychlorochin** je antimalarikum s imunomodulačním efektem. Je používán zvláště u pacientů s hyperkalcemií, kožním a neurologickým postižením. **Azatioprin, leflunomid** nebo **mykofenolát mofetil** jsou dalšími imunosupresivy, které lze využít v léčbě chronických a multiorgánových forem onemocnění. **Leflunomid** je doporučován při intoleranci methotrexátu. Ojedinelé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem. **Cyklofosfamid** lze použít ve formě intravenózního pulzního podání v léčbě neurosarkoidózy. Biologická léčba – léčba III. linie je vhodná při selhání léků druhé linie, nebo jejich intoleranci, nebo při refrakterní formě nemoci. **Infliximab** má klinický efekt při léčbě lupus pernio a jeho podání vede ke zlepšení plicních funkcí (15, 16). Byl efektivní u vážných forem neurosarkoidózy, refrakterních k podání cyklofosfamidu. Dalším zkoušeným lékem je **abatacept**, fúzní protein, který ovlivňuje prostřednictvím CTLA-4 snížení

**Obr. 8.** Kožní postižení u sarkoidózy (zdroj: <http://www.writeopinions.com/ulcerative-sarcoidosis>)



produkce Th 1 cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6 a INF $\gamma$ ). Antifibrotika (pirfenidon) jsou zkoušena při přechodu do plicní fibrózy (17).

### Závěr

Sarkoidóza i v 21. století představuje mysteriózní problém současné medicíny. Nejde však o onemocnění raritní a je třeba na něj myslet i v každodenní praxi. Znalost mnohotvárných projevů sarkoidózy přesahuje možnosti jednoho oboru, proto se jeví optimální mezioborová spolupráce. Mnoho tváří sarkoidózy je výzvou pro další generace genetiků, imunologů, patologů a biologů, aby zkoumali vztahy příčiny a následků vzniku granulomu. Po objasnění příčiny bude reálná nejen personalizovaná léčba,



kteřá zabrání progresi, ale i prevence nemoci (18). Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje: potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, stabilizované, progredující). Skiagram hrudníku zůstává základním vyšetřením a je potřeba jej provádět i při mimoplicních a systémových nespecifických

příznacích. Důležité je vyšetření relativně specifických biomarkerů v krvi a zásadní význam má výpočetní tomografie s vysokým rozlišením.

*Věnováno památce mého učitele pana  
prof. MUDr. Vítězslava Kolka, DrSc.*

## LITERATURA

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WA SOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736–755.
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63(11): 1–58.
3. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *ARJ-CCM*, 2011; 183: 573–581.
4. Kolek V, et al. Sarkoidóza. Známé a neznámé. Grada: Praha; 1998.
5. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Resp J*, 2016; 48: 1690–1699.
6. Baughman RP, Field S, Costabel U, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thor Soc.* 2016; 13(8) 201511–7600C.
7. Pastorová B, Kolek V, Žurková M, et al. *Stud Pneumol Pthiseol* 2018; 78: 107–111.
8. Hunninghake GW, Crystal DG. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 429–434.
9. Facco M, Cabrelle A, Teramo A. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax.* 2011; 66: 144–150.
10. Huang H, Lu Z, Jiang C. Imbalance between Th17 and Regulatory T-Cells in Sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 21463–21473.
11. Costabel U, Bross KJ, Guzman J, Nilles A, Ruhle KH, Matthys H. Predictive value of bronchoalveolar T-cell subsets for course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci.* 1986; 465: 418–423.
12. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoid Vasc Dif Lung Dis* 2017; 34: 280–282.
13. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respiratory Medicine*, 2010; 104: 717–723.
14. Baughman RP, Winget D, Lower E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcs Vasc Diff Lung Dis* 2000; 17: 60–66.
15. Baughman RP, Shipley R, Desai S. Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* 2006; 136: 526–535.
16. Sodhi M, Pearson K, White ES, et al. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respiratory Medicine.* 2009; 103: 268–273.
17. Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis(PirFS) – full text na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03260556>
18. Kolek V, et al. Sarkoidóza, nemoc mnoha tváří. Maxdorf 2019.



# Nejvýznamnější nežádoucí účinky neopioidních analgetik a jejich farmakologické mechanismy

**Hana Kotolová<sup>1</sup>, Jana Nováková<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Analgetika patří mezi nejčastěji preskribované léky. Neopioidní analgetika jsou léky různého chemického původu, které mají analgetický, antipyretický a některé z nich i antiflogistický a antiagregační efekt. Lze je dělit na analgetika – antipyretika a nesteroidní antiflogistika. Společným mechanismem účinku především nesteroidních antiflogistik je inhibice cyklooxygenázy, a tím ovlivnění tvorby eikosanoidů. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky.

**Klíčová slova:** nesteroidní antiflogistika, cyklooxygenáza, nežádoucí účinky.

## The most significant side effects of non-opioid analgesics and their pharmacological mechanisms

Analgesics belong to the most commonly prescribed drugs. Non-opioid analgesics are drugs of various chemical origin that have analgesic, antipyretic and some of them also have anti-inflammatory and antiaggregation effect. They can be divided into analgesics – antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inhibition of cyclooxygenase and thus influencing the formation of eicosanoids is a common mechanism of action, especially in nonsteroidal antiphlogistics. Both desirable therapeutic effects and side effects are associated with the influencing of eicosanoid production.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, side effects.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.,  
kotolovah@pharm.muni.cz, Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta,  
Masarykova univerzita, Palackého třída 1 946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 485–490

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2020



## Úvod

Analgetika patří mezi nejčastěji preskribované léky a prakticky ne-najdeme dospělého člověka, který by neměl zkušenost s touto lékovou skupinou. Vůbec nejčastějším symptomem pacientů, se kterým přichází k lékaři nebo se uchylují k samoléčbě, je bolest. Jedná se o subjektivní pocit, neexistuje žádný relevantní a přesný dolorimetr, proto se v podstatě spoléháme na údaje získané od pacienta. K tlumení bolesti má dnešní medicína kromě nefarmakologických postupů k dispozici více skupin farmak použitelných dle typu bolesti (nesteroidní antiflogistika, analgetika – antipyretika, opioidní analgetika, myorelaxancia, spasmolytika, lokální i celková anestetika, psychofarmaka aj.). Přesto nejčastější volbou při tlumení bolesti zůstává skupina nesteroidních antiflogistik a tzv. analgetik – antipyretik. Společným mechanismem účinku především nesteroidních antiflogistik je inhibice cyklooxygenázy, a tím ovlivnění tvorby eikosanoidů. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky. Nežádoucím účinkům vyplývajících z inhibice cyklooxygenázy se věnuje tento článek.

## Neopioidní analgetika – dělení

První skupina označovaná jako nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSA) nebo NSAIDs (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) vykazuje, jak již z názvu vyplývá, nejen analgetický a antipyretický účinek, ale také efekt protizánětlivý, antirevmatický a některé z preparátů také antiagregační účinek. Oproti tomu analgetika – antipyretika vykazují pouze efekt analgetický a antipyretický. Ke druhému jmenovanému je nutné podotknout, že analgetika – antipyretika dokážou snížit pouze patologicky zvýšenou tělesnou teplotu, nikoli fyziologické hodnoty. Ostatní efekty u této malé

skupiny farmak, především protizánětlivý a antiagregační účinek, absentují (Votava, 2018). Dělení této skupiny přináší tabulka 1.

## Od historie k mechanismu účinku

Snaha ovlivnit bolest provází lidstvo od nepaměti, stejně tak dlouho lidé hledají prostředky na její ovlivnění. Hledání léčiv proti bolesti začalo empirickým používáním přírodních zdrojů, nebo využití tlumivého vlivu alkoholu. Využití vrbové kůry, jako prostředku pro mírnění bolesti a ovlivnění tělesné teploty, je známo od pradávna, zmiňuje se o něm Ebersův

**Tab. 1.** Dělení neopioidních analgetik

Neopioidní analgetika	
Nesteroidní antiflogistika	Analgetika-antipyretika
Dělení dle chemické struktury	
<b>Deriváty kyseliny salicylové:</b> ASA <b>Deriváty kyseliny octové:</b> diklofenak, indometacin, aceklofenak <b>Deriváty kyseliny propionové:</b> ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová <b>Oxikamy:</b> piroxikam, lornoxikam, meloxikam <b>Sulfonanilidy:</b> nimesulid <b>Koxiby:</b> celecoxib, parecoxib, etorikoxib	<b>Deriváty anilinu</b> – paracetamol <b>Deriváty pyrazolonu</b> – propyfenazon metamizol
ASA – kyselina acetylsalicylová	



papyrus, doporučoval ji Hippokrates, nebo Dioscorides. Zřejmě první vědecká zmínka o použití prášku z vrbové kůry je datována do roku 1763, rok 1828 je důležitý z hlediska popsané izolace glykosidu salicinu následované po letech syntézou kyseliny salicylové. Snaha odstranit nežádoucí gastrointestinální účinky kyseliny salicylové, vedla k obměně struktury acetylací a syntéze kyseliny acetylsalicylové (ASA) roku 1897. V roce 1899 byl pro tuto účinnou látku zaregistrován firmou Bayer název Aspirin. Jedná se historicky nejen o prvenství syntetického léku v tabletové formě, ale jeho uvedení na trh je spojeno i s první masovou marketingovou akcí, za zmínku jistě stojí i to, že pod stejnou firmou a stejným názvem je dostupný dodnes. I přes velké klinické rozšíření nejen kyseliny acetylsalicylové, ale i dalších zástupců této lékové skupiny, byl mechanismus účinku popsán o mnoho desetiletí později (Rao et Knaus, 2008; Vane et Botting, 1998). V roce 1971 publikuje anglický farmakolog John Robert Vane článek „*Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs*“ (Vane, 1971). Za tento objev je pak v roce 1982 společně s kolegy oceněn Nobelovou cenou.

### Společný mechanismus účinku – ovlivnění cyklooxygenázy

Neopioidní analgetika jsou léky různého chemického původu, které mají analgetický, antipyretický a některé z nich i antiflogistický a antiagregační efekt. Společným mechanismem účinku především u NSA je inhibice cyklooxygenázy (COX), která se podílí na syntéze eikosanoidů. Jako eikosanoidy označujeme látky odvozené z kyseliny arachidonové, která se uvolňuje hlavně při rozkladu membránových fosfolipidů. Mezi eikosanoidy řadíme prostaglandiny (PG), prostacykliny, tromboxan A a leukotrieny. Tyto látky se tvoří ve všech tkáních na základě mnoha podnětů a mají řadu

Tab. 2. Mechanismus účinku NSA

Mechanismus účinku NSA		
Blokáda COX-2		Efekt
Účinky indukovaně tvořených prostaglandinů pomocí COX-2: PGE <sub>1</sub> a PGE <sub>2</sub> v hypotalamu nastavují vyšší tělesnou teplotu (horečka) PG působí jako mediátory zánětu, způsobují dilataci cév (zarudnutí), zvyšují tělesnou teplotu, zvyšují permeabilitu cév (vzniká otok), potencují trvání a intenzitu bolesti vyvolanou histaminem a bradykininem (IL-1 a TNF $\alpha$ zvyšující aktivitu COX-2)		Ovlivnění tělesné teploty Ovlivnění vedení a vnímání bolesti Ovlivnění zánětlivé reakce

PG – prostaglandin; PGE<sub>1</sub> a PGE<sub>2</sub> – podtypy prostaglandinů (zpracováno dle 1, 5, 6, 7)

různých fyziologických a patofyziologických účinků (Hynie, 1998). Enzym cyklooxygenáza, který je známý i jako prostaglandin-endoperoxid-H-syntáza, se vyskytuje ve dvou izoformách COX-1 a COX-2.

COX-1 – **konstitutivní** – fyziologická forma, její koncentrace je relativně stálá, zajišťuje tvorbu eikosanoidů, které regulují fyziologické funkce organismu (gastroprotektivní účinky, destičkové funkce, vaskulární homeostázu, rovnováhu vylučování sodíku a vody ledvinami aj.).

COX-2 – **indukovatelná** – za běžných podmínek je ve tkáních nedekovatelná (nebo jen v minimálním množství), aktivována širokou paletou mediátorů zánětu. Potvrzena je účast prostaglandinů během zánětu, horečky a vnímání bolesti.

Během zánětu se produkce a aktivita COX-1 nemění, ale množství COX-2 se rychle zvyšuje a výsledkem je zvýšená produkce prostaglandinů (Hynie, 1998; Newman et al., 2020). Přestože je inhibice COX považována



za hlavní mechanismus účinku NSA, v literatuře jsou diskutovány i další non-COX mechanismy zahrnující potlačení produkce reaktivních forem kyslíku, ovlivnění chemokinů, adhezivních molekul a cytokinů (Newman et al., 2020). Přehled mechanismů účinků NSA uvádí tabulka 2.

Farmakologické účinky zástupců NSA se budou významně lišit v závislosti na tom, zda působí neselektivní inhibici COX-1 i COX-2, anebo preferenčně/selektivně inhibují pouze izoformu COX-2. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky. Dělení léčivých látek dle poměru inhibice COX-2 ku COX-1 uvádí tabulka 3.

### Farmakokinetické vlastnosti NSA

Většina NSA se silně váže na plazmatické bílkoviny, a to z více než 98 %. Vazba na plazmatické bílkoviny NSA může vytěsnit z vazby jiné látky a může hrozit riziko lékových interakcí. Přehled biologického poločasu jednotlivých látek přináší tabulka 4.

### Farmakologický mechanismus nežádoucích účinků NSA

Izoforma COX-1 je v organismu přítomna za běžných podmínek a zajišťuje syntézu prostaglandinů, které ovlivňují řadu fyziologických funkcí. Její blokádou a deplecí konkrétních prostaglandinů se mohou manifestovat nežádoucí účinky NSA. Projevy nežádoucích účinků NSA se manifestují s různou intenzitou a v závislosti na ovlivnění COX-1 a COX-2.

### Nežádoucí účinky v gastrointestinálním traktu

Toxicita vůči GIT tvoří více než 50 % všech vedlejších nežádoucích účinků těchto léků, přičemž nejvíce postiženou částí je horní část GIT.

**Tab. 3.** Dělení NSA dle poměru inhibice COX-2 ku COX-1

<b>Neselektivní:</b> diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová, piroxikam, lornoxikam, indometacin, aceklofenak, kyselina tiaprofenová
<b>Preferenční:</b> meloxikam, nimesulid
<b>Selektivní:</b> Koxiby – celekoxib, parekoxib, etorikoxib

**Tab. 4.** Biologický poločas NSA

Biologický poločas eliminace NSA		
Krátký biolog. poločas	Střední biolog. poločas	Dlouhý biolog. poločas
salicyláty	naproxen	piroxikam
diklofenak	kys. tiaprofenová	meloxikam
ibuprofen	nimesulid	retardované lékové formy
ketoprofen	celekoxib	
indometacin	(retardované lékové formy)	

Patofyziologickým podkladem nežádoucích účinků NSA na zažívací trakt je inhibice syntézy PG vlivem blokády COX-1. PG jako protektivní faktory mají klíčovou roli v udržování integrity žaludeční sliznice. PG – (hlavně PGE<sub>2</sub>) – inhibují sekreci žaludeční kyseliny, stimulují sekreci mukusu a bikarbonátů. Stimulují sekreci vody a elektrolytů v lačníku, jsou žaludečními vazodilatátory a zvyšují slizniční prokrvení. Deplece protektivních prostaglandinů v gastroduodenu všeobecně rezultuje ve zvýšení sekrece HCl a naopak snížení sekrece hlenu, HCO<sub>3</sub> a proliferace epiteliálních buněk



Tab. 5. Rizikové faktory vzniku gastropatie

Rizikové faktory pro vznik gastropatie	Možné řešení NSA gastropatie
vředová choroba v anamnéze (i rodinné)	■ preferenční inhibitory COX-2
krvácení do horní části GIT v anamnéze	■ snížení dávky NSA + tramadol
přítomnost <i>Helicobacter pylori</i>	■ časový faktor × záměna (individuální snášenlivost)
nespecifické střevní záněty	■ selektivní inhibitory COX-2
NSA užívaná ve vysokých dávkách a kombinacích	■ NSA + blokátory protonové pumpy (neúčinné k ochraně distální části tenkého střeva a tlustého střeva)
současná terapie s vysokými dávkami kortikoidů, antiagregancii, antikoagulancii, SSRI	■ NSA + syntetická analoga prostaglandinů (misoprostol)
věk nad 65 let	■ paracetamol, opioidy, kombinace
kouření, alkoholismus	■ lokální aplikace NSA
	■ metamizol
	■ koanalgetika
	■ nefarmakologické ovlivnění bolesti

odpovědných za regenerační vlastnosti sliznice. Problematika cytoprotektivních a agresivních faktorů vůči GIT však není jednoduchá. Zjištěna byla celá řada dalších působků a endogenních látek hrajících významnou roli při ochraně sliznice GIT. Tyto mediátory, jako jsou růstové faktory, oxid dusnatý, calcitonin gene-related peptid, jakož i některé střevní hormony včetně gastrinu, cholecystokininu, ghrelinu a peptidu uvolňujícího gastrin, chrání žaludeční sliznici před poškozením agresivními faktory. Toto ochranné působení střevních hormonů bývá přičítáno uvolnění prostaglandinů nebo aktivaci sensorických nervů, při podání NSA tato cytoprotektivita mizí v důsledku deplece PG (Vane et Botting, 1998; Brzozowski et al., 2005).

Nejčastějším nežádoucím účinkem v oblasti GIT je dyspepsie. Klinicky se manifestuje bolestí v oblasti břicha, především epigastria, nauzeou, zvracením. Pozorovány jsou mikroeroze a eroze sliznice žaludku (slizniční defekt omezující se pouze na mukózu, nikoli na hlubší partie stěny GIT),

dvanáctníku i střeva. Nejzávažnějším projevem je pak vznik ulcerace (defekt pronikající přes mukózu a submukózu do hlubších vrstev stěny) obvykle v oblasti gastroduodena a z toho rezultující riziko krvácení. Při něm je typickým doprovodným příznakem černá charakteristicky zapáchající průjmovitá stolice s obsahem natrávené krve, tzv. meléna, eventuálně zvracení ještě nenatrávené krve. Perforace stěny, v níž může vyústit vředová choroba gastroduodena, vyvolává náhlou příhodu břišní, která může mít fatální průběh. Ten vyplývá buď z hemoragického šoku, peritonitidy, sepse nebo kombinace těchto závažných příhod. Interval mezi začátkem užívání NSA a vznikem slizničních lézí je velmi variabilní, od několika dnů až po roky, v počáteční fázi se objevují eroze a vřidky. Ty obvykle rychle vymizí po ukončení podávání NSA. Může však dojít k hojení fibrózním procesem se vznikem zúženin nebo transverzálních membrán s následným rozvojem poruch střevní pasáže. Systémový efekt NSA je pro vznik



gastropatie rozhodující a není ovlivněn způsobem aplikace léku. Větší riziko gastrointestinálních NÚ mají léčiva s dlouhým poločasem a lékové formy s postupným uvolňováním (Brzozowski et al., 2005; Szeto et al., 2020).

Riziko vzniku gastropatie stoupá od ibuprofenu, diklofenaku, přes ketoprofen, naproxen, indometacin a piroxikam (Castellsague et al., 2012). U preferenčních léčiv, jako je nimesulid nebo meloxikam, je toto riziko snižené, protože významně neovlivňují hladinu cytoprotektivních PG v žaludeční sliznici (Suchý, 2015).

Rizikové faktory pro potenciaci a vznik nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu uvádí tabulka 5.

Samostatnou otázkou je podávání analgetik u specifických věkových skupin. Senioři podle farmakoepidemiologických studií jsou ohroženou skupinou z hlediska nevhodných farmakoterapeutických režimů zahrnující i analgetika (Fialová et al., 2019). Jak je známo, seznam léčiv nevhodných ve stáří určují Beersova kritéria (aktualizace 2019) (Brzozowski et al., 2005), kritéria STOPP/START (aktualizace 2015) a seznam FORTA (Fit FOR The Aged list) (aktualizace 2015, EURO-FORTA 2018) a další seznamy a doporučení. Beersův list je primárně explicitní a uvádí léčiva potenciálně nevhodná ve starším věku – Potentially Inappropriate Medications (PIMs). Ze skupiny NSA jsou v Beersových kritériích uvedeny následující látky registrované v ČR: kyselina acetylsalicylová > 325 mg/den, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloxikam, naproxen, piroxikam. Pro všechna tato farmaka platí silné doporučení vyhnout se jejich chronickému užívání. Ibuprofen a diklofenak je doporučeno užívat v nízkodávkovém režimu. Pro indometacin platí doporučení vyhnout se jakémukoli podávání, tedy i krátkodobému (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019). V případě, že léčba alternativními farmaky selhává, je striktně doporučeno užívat tyto léky spolu

s inhibitory protonové pumpy (v nízkodávkovém režimu) (Fialová et al., 2019; American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019).

Vzhledem k faktu, že pro seniory jsou velmi typické algické syndromy různé etiologie především na základě degenerativních změn pohybového aparátu, a řada nesteroidních antiflogistik má status volného prodeje, je nutné tuto věkovou skupinu pacientů náležitě poučit o možném nebezpečí vyplývajícím z užívání NSA.

### Renální nežádoucí účinky

Nežádoucí nefrotoxické účinky je možno také zdůvodnit útlumem syntézy PGE<sub>2</sub>. Prostaglandin E<sub>2</sub> za fyziologických podmínek stimuluje uvolňování reninu v juxtaglomerulárním aparátu a hraje roli také v regulaci krevního tlaku a renální hemodynamiky. PGE<sub>2</sub> je spojený se sekrecí aldosteronu, při inhibici prostaglandinu NSA je snížena sekrece aldosteronu a dochází ke zvýšení hladiny draslíku, tedy k hyperkalemii. Prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyklin) působí vasodilatačně, v ledvinách podporuje diurézu a natriurézu. Inhibicí PGI<sub>2</sub> je sníženo vylučování sodíku a je narušeno vazodilatační působení (Hynie, 1998).

PGE<sub>2</sub> má přímý inhibiční vliv na renální tubulární transport sodíku a podporuje průtok krve ledvinami. Chybí-li jeho regulační vliv po podání nesteroidních protizánětlivých farmak, pak dochází k retenci NaCl a ke tvorbě edému (cca u 10–25 % léčených osob). Další riziko se týká nemocných s nízkým intravaskulárním objemem a nízkým průtokem krve ledvinami (s jaterní cirhózou, se srdečním selháním, s nefrotickým syndromem a zavedenou léčbou diuretiky). Protizánětlivé látky mohou vést k dalšímu poklesu průtoku krve ledvinami pod kritickou hodnotu nutnou k udržení ledvinných funkcí a k následnému rozvoji azotemie,



oligurie a akutní tubulární nekrózy. Zmenšuje se průtok krve játry, mění se jaterní biotransformace. Klinicky významné změny postihují renální systém, dochází ke strukturálním změnám glomerulů, poklesu tubulárních funkcí a snižování průtoku krve ledvinami. Prodlužuje se eliminační poločas, čímž se zvyšuje riziko kumulace a toxicity renálně vylučovaných léčiv nebo jejich aktivních metabolitů. Mnoho seniorů trpí nediodagnostikovanou latentní renální disfunkcí. Z tohoto pohledu jsou NSA, která se mohou při dlouhodobém užívání podílet na zhoršování již omezených renálních funkcí, skupinou léků nevhodných pro seniory. Pokud je jejich indikace nutná, je vhodné denní dávku snížit o 30–50 % oproti dávce doporučené. Nevhodná jsou zejména neselektivní NSA s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Kombinace NSA s léky, které mají samy za následek snížení krevního průtoku ledvinami způsobeného vazodilatací (inhibitory ACE), násobí riziko renálního selhání (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019; Nežádal, 2017; Breyer et Breyer, 2000). Poškození ledvin po podání NSA je pozvolné a zpočátku se projevuje jako porušená koncentrační schopnost ledvin, která může pokračovat do ireverzibilního poškození ledvin. Poškození ledvin se vyskytuje častěji u žen, a to hlavně u těch, které prodělaly časté urogenitální infekce. Toto poškození je častější u pacientů užívajících různé kombinace analgetik. U pacientů s městnavým srdečním selháním a chronickými poruchami ledvin snižují NSA prokrvení ledvin. U predisponovaných pacientů může dojít i k akutnímu selhání ledvin. Dle doporučení je třeba pravidelně sledovat predisponované pacienty a pacienty seniorského věku, u pacientů s renální nedostatečností (dle stupně) pečlivě zvážit nasazení NSA a sledovat renální funkce, nebo se tomuto postupu zcela vyhnout (Szeto et al., 2020).

### Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Výsledky intervenčních i observačních studií poukazují na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů užívajících NSA (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Je zajímavé, že zvýšený zájem o kardiovaskulární bezpečnost celé skupiny NSA začal po znepokojivém výsledku post marketingových sledování u uživatelů skupiny koxibů, které prokázaly nepříznivé účinky vůči kardiovaskulárnímu systému (Rao et Knaus, 2008). Pokud budeme hledat farmakologické mechanismy zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů užívajících NSA, podíváme se opět na produkty vznikající pomocí COX-1 a COX-2. Prostaglandiny jsou silnými vazodilatátory, zvyšují srdeční frekvenci a minutový srdeční objem. Ovlivňují malé cévy včetně arteriol, ale ne velké žíly. Prostaglandin F<sub>2</sub> snižuje periferní odpor, bez vlivu na krevní tlak, prostaglandiny A, E a prostacykliny snižují arteriální tlak (Hynie, 1998). COX-1 je přítomna v krevních destičkách a je zodpovědná za tvorbu proagregačního tromboxanu. COX-2 je zodpovědná za syntézu antiagregačního prostacyklinu. ASA působí ireverzibilně na COX-1 již v nižších dávkách (analgetický efekt se dostavuje s vyšším dávkováním), a proto se využívá i jako antiagregans. Riziko trombotických příhod selektivních inhibitorů COX-2 je založeno na předpokladu, že COX-2 je v cévní stěně důležitým zdrojem prostacyklinu. Selektivní inhibice COX-2 snižuje produkci prostacyklinů, aniž by inhibovala vazokonstrikci a trombogenezi způsobenou tromboxanem. Výsledná nerovnováha mezi protrombotickými a antiagregačními faktory může vést k trombóze (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Inhibice produkce prostacyklinu způsobuje zvýšení vaskulárního tonu, zvýšení krevního tlaku a protrombogenní stav. Při oxidačním poškození tkáně sledujeme ochrannou roli prostaglandinů odvozených z dráhy COX-2. V souladu s těmito patofyziologickými mechanismy se zdá, že prostaglandiny odvozené jak z COX-1, tak i COX-2 mají zásadní roli v regulaci cévní homeostázy (Rao et



Knaus, 2008). Rizika zvýšeného krevního tlaku během léčby NSA jsou již dlouho známa. Inhibice produkce prostanoidů v ledvinách může snížit glomerulární filtraci, vylučování sodíku a vody. NSA jsou proto spojena s rizikem hypervolemie a zhoršení srdečního selhání. Riziko se zvyšuje u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo srdeční nedostatečností (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Dle nejnovějších doporučení je dobré se NSA vyhnout u pacientů s farmakorezistentní hypertenzí, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u pacientů s těžkou renální insuficiencí. NSA mohou snižovat antihypertenzní účinek inhibitorů ACE. U pacientů a hlavně seniorů, kteří užívají dlouhodobě NSA, je doporučeno sledovat krevní tlak a ledvinové funkce (Brzozowski et al., 2005). Úroveň rizika vykazuje velkou individuální variabilitu a zdá se, že je ovlivněna základním kardiovaskulárním rizikem pacientů (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017).

### Respirační potíže ovlivněné NSA – „Aspirinem indukované astma“

Respirační potíže u predisponovaných jedinců po použití NSA byly pozorovány společně s klinickým používáním ASA a NSA. Jejich podstata byla připisována alergické reakci, ale až s objevem mechanismu účinku NSA byla vysvětlena podstata tohoto klinického jevu (Vane, 1971; Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Zablokováním cyklooxygenázové cesty se zvýší metabolická aktivita enzymu lipooxygenázy, která syntetizuje leukotrieny. Leukotrieny jsou mediátory akutního i chronického zánětu neutrofilního – nespecifického, ale i alergického. Jejich farmakologická a prozánětlivá aktivita byla prokázána v respiračním, kardiovaskulárním i gastrointestinálním traktu. Leukotrieny společně s dalšími faktory patogeneze bronchiálního astmatu vyvolávají vzestup cévní permeability a rozvoj edému, ovlivňují produkci hlenu a buněč-

nou infiltraci, vykazují bronchokonstrikční účinek. U predisponovaných jedinců mohou NSA vyvolat kopřivku, rhinitidu, bronchokonstrikci až astmatický záchvat. Dle nejdéle využívané ASA dostal tento klinický stav název „Aspirinem indukované astma“. Klinicky se nejběžnější reakce po použití ASA, nebo jiných NSA manifestuje jako bronchospasmus různého stupně, profuzní rhinorrhea a nosní kongesce. Přidává se kýchání, podráždění spojivek a slzení. U některých pacientů se objevuje erytém na kůži hlavy, krku a hrudníku. Závažnost nežádoucích účinků je velmi variabilní. Pohybuje se od izolované rýmy až po život ohrožující anafylaktickou reakci (Szczeklik, 2010). NSA jsou kontraindikována u pacientů, u kterých předchozí podání vyvolalo astmatický záchvat, nebo hypersenzitivní reakci ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)). Dle řady studií je prevalence tohoto jevu u astmatiků až 20 %, proto je nutné pamatovat na pacienty s astmatem, a pokud je to možné, tak se používání NSA vyhnout a použít spíše paracetamol, nebo jiný farmakologický, nebo nefarmakologický postup k ovlivnění bolesti (Jenkins, Costello et Hodge, 2004).

Terapie NSA je spojena i s dalšími nežádoucími projevy, které nevznikají výhradně v souvislosti s inhibicí COX-1, COX-2. Tyto NÚ zahrnují dále jaterní postižení, změny krevního obrazu, kožní exantémy, manifestaci neurologických potíží aj.

### Shrnutí

V analgetické indikaci NSA se má začít s malou dávkou látky a vyzkoušet její účinnost a případnou nesnášenlivost/toxicitu. Po zmírnění příznaků by mělo dojít k podání látky ve snížených dávkách, přerušení aplikace by mělo nastat po vymizení bolesti. Pokud nenastane požadovaný účinek do týdne,



měla by být látka zaměněna za jinou, protože existují různé odpovědi pacientů i na látky strukturálně hodně podobné. NSA by měla být používána jako monoterapie – kombinace různých účinných látek ze skupiny NSA nevede ke zvyšování účinku, pouze se prohlubují nežádoucí účinky. Racionálně lze NSA kombinovat s paracetamolem, opioidy a koanalgetiky. Většina NSA je zhruba stejně účinná, proto by měla být rozlišována hlavně podle snášenlivosti a manifestace nežádoucích účinků. Neexistuje nejlepší analgetikum pro všechny pacienty, pro konkrétního pacienta mohou být nalezena jedna či více nejlepších látek (Votava, 2018; Hynie, 1998).

## LITERATURA

1. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.
2. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin receptors: their role in regulating renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9(1): 23–29.
3. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(Suppl 5): 33–55.
4. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S, Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127–1146.
5. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V, Costa S; EUROAGEISM H2020 project and WG1b group „Healthy clinical strategies for healthy aging” of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 451–466.
6. Fokunang CN, Fokunang ET, Frederick K, Ngameni B, Ngadjui B. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries. *MOJ Toxicol*. 2018; 4(1): 5–13.
7. Hynie S. Speciální farmakologie díl 2, Autakoidy a látky ovlivňující bolest. Karolinum 1998. ISBN 80–7184–717–8.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced ast-

## Závěr

Nesteroidní antiflogistika, eventuálně analgetika – antipyretika, patří mezi preferované léky pro zvládnání bolesti, a dokonce jsou řazena obecně mezi celosvětově nejvíce užívaná farmaka. K této skutečnosti jistě přispívá i fakt, že řada léčivých přípravků z těchto skupin je i volně prodejných. Jednou z klasických zásad medicíny by mělo být „Primum non nocere”. Jinými slovy vždy je na místě zvážit poměr benefit versus risk a k farmakoterapii určitou látkou se uchýlit pouze tehdy, kdy užitek jasně převyšuje možné nežádoucí důsledky podání farmaka.

hma and its implications for clinical practice. *Brit Med J* 2004; 328: 434.

9. Nežádal T. Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa. *Med. praxi* 2017; 14 (3): 142–146.
10. Newman O, Agyare Ch, Obiri DD, Antwi AO. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [online] 2017 [cit. 2020–08–27]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com>.
11. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s-110s. Published 2008 Sep 20.
12. SPC jednotlivých přípravků – <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> 3. 9. 2020
13. Suchý D. Nimesulid v léčbě akutní bolesti. *Remedia* 2015; 16(1): 20.
14. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep* 2010; 62(3): 526–529.
15. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut* 2020; 69(4): 617–629.
16. Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology* 1971; 231, 232, 235.
17. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *The American Journal of Medicine*, 1998; 104(3): Suppl. 1: 2S–8S. ISSN 0002–9343.
18. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus* 2017; 9(4): e1144. Published 2017 Apr 8.
19. Votava M. Analgetika. In Švihovec J. *Farmakologie*, Grada 2018, ISBN: 978–80–247–5558–8.



# Superpotraviny – maca

**Dagmar Jankovská, Ivana Garguláková**

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity Brno

Současný životní styl ve vyspělých zemích světa s sebou přináší řadu zdravotních rizik, která přispívají ke vzniku civilizačních onemocnění. Mezi ně patří např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes, obezita, rakovina, revmatická onemocnění, sexuální dysfunkce, chronický únavový syndrom a deprese. Ve snaze zmenšit tyto negativní dopady nevhodného životního stylu se objevila doporučení, že tento trend může snížit konzumace tzv. superpotravin, jejichž propagace je základem mnoha moderních výživových doporučení. Navzdory všudypřítomnosti v médiích, pojem superpotraviny není jednoznačně odborně vymezen, jedná se spíš o marketingový termín. Jednou z doporučovaných superpotravin je také peruánská maca. Její složení nabízí unikátní látky s možným benefitem pro zdraví člověka. Maca je potravinou původních obyvatel Peru a je součástí tradiční peruánské medicíny.

**Klíčová slova:** superpotraviny, maca, *Lepidium meyenii*, afrodiziakum, orthorexie

## Superfoods – maca

The current lifestyle in the developed countries of the world brings with it a number of health risks that contribute to the emergence of diseases of civilization. These include, for example, cardiovascular disease, diabetes, obesity, cancer, rheumatic diseases, sexual dysfunction, chronic fatigue syndrome and depression. In an effort to reduce these negative effects of inappropriate lifestyles, recommendations have emerged that this trend may be reduced by the consumption of so-called superfoods, the promotion of which is the basis of many modern nutritional recommendations. Despite the ubiquity in the media, the concept of superfood is not clearly defined, it is more of a marketing term. Peruvian

---

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Dagmar Jankovská, Ph.D., jankovskad@pharm.muni.cz  
Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity Brno  
Palackého tř. 1946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(1): e42–e51  
Článek přijat redakcí: 7. 1. 2020  
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2020



maca is also one of the recommended superfoods. Its composition offers unique substances with a possible benefit for human health. Maca is a food of the indigenous people of Peru and is part of traditional Peruvian medicine.

**Key words:** superfoods, maca, *Lepidium meyenii*, aphrodisiac, orthorexia

## Definice superpotravin

Navzdory všudypřítomnosti v médiích, pojem superpotravin není jednoznačně odborně vymezen, jedná se spíš o marketingový termín. Oxford Dictionary superpotravin označuje jako „výživově bohaté potraviny, které jsou považované za zvláště prospěšné pro zdraví, duševní a tělesnou pohodu“ (1). Superpotravin jsou obecně vnímány jako potraviny s mimořádně vysokým obsahem živin a zdraví prospěšných látek, jako jsou vitaminy, minerály, polysacharidy, nenasycené mastné kyseliny, flavonoidy a další fenolické látky, fytoosteroly atd. Seznam superpotravin se každým rokem rozšiřuje. Obvykle jsou mezi ně řazeny exotické plody nebo méně obvyklé druhy potravin (2). Mezi superpotravin jsou řazeny např.:

- Ovoce a bobule – granátové jablko, papája, avokádo, borůvky, maliny, jahody, kustovnice, açaí, rakytník.
- Zelenina – brokolice, špenát, dýně, mrkev, batáty.
- Ořechy a semena – vlašské ořechy, para ořechy, mandle, kakao, dýňová semena, chia semena.
- Oleje – rybí, lněný, avokádový, kokosový, olej z tresčích jater, olej z dýňových semen.
- Obiloviny – kukuřice, slzovka.
- Luštěniny – červené fazole.
- Houby – shiitake.
- Řasy – spirulina, chlorella.

- Mléčné produkty – kefír, oslí mléko.
- Včelí produkty – med, mateří kašička.
- Tzv. nové potraviny – noni džus, chia semínka aj.
- Koření – kurkuma, zázvor (3, 4)

Existuje mnoho studií, které potvrzují zdravotní přínosy jednotlivých superpotravin, nicméně aplikace výsledků těchto studií do běžného života může být problematická. Většina studií potvrzuje účinky superpotravin na zvířecích modelech nebo pomocí *in vitro* experimentů. Kromě toho podmínky, za kterých jsou superpotravin zkoumány v rámci studií, jsou často odlišné od způsobu, jakým jsou běžně tyto potraviny konzumovány. Většinou není reálné zkonsumovat takové množství superpotravin, abychom u požadovaných obsahových látek dosáhli takových účinných plazmatických koncentrací, jakých u nich bylo dosaženo v provedeném *in vitro* testu (5).

Označení „super“ může vyvolat dojem, že jsou superpotravin zdravější než potraviny, které běžně konzumujeme. Ale i běžné potraviny poskytují živiny stejně cenné jako ty v superpotravinách. Navíc jsou obvykle lépe dostupné a mnohem levnější, připravené ke konzumaci v době své plné zralosti.

Další z problémů takového označování spočívá v tom, že samotná potravina může být zdravá, ale už to nemusí platit po jejím zpracování. Příkladem mohou být šťávy z plodů (např. açaí nebo noni džusy), které



mohou obsahovat vysoké množství přidaného cukru. Dalším příkladem může být zpracování obilovin tak, aby byly chutnější. Podle výzkumů jsou instantní směsi ovesných zrn stejně nezdravé jako bílý chléb. Po jejich konzumaci dochází k rychlému poklesu hladiny cukru v krvi, rozvoji inzulínové rezistence, obezity a cukrovky (6).

Na základě vědeckých zjištění je ideální stravování pro zajištění dobrého zdraví založeno na příjmu široké škály ovoce, zeleniny, celozrnných produktů a zdravých živočišných produktů. Superpotraviny mohou být vhodným doplňkem zdravého stravování a přispět k pochopení nutriční hodnoty jídla. Pro vyvážený příjem živin však nejsou nezbytně nutné.

Jednou v poslední době často doporučovanou tzv. superpotravinou je maca. Maca pojmenovaná jako *Lepidium meyenii* Walp. byla poprvé popsána německým botanikem Gerhardem Walpersem v roce 1843. V roce 1990 byl akceptován název nového druhu macy, *Lepidium peruvianum* Chacon, který navrhla peruánská vědkyně Glorie Chacon již v roce 1960. Jedná se o pojmenování domestikované macy, morfologicky, fytochemicky a částečně geneticky odlišné od původního druhu. V literatuře se oba názvy doposud považují za synonyma a pro potřeby tohoto článku se termín maca vztahuje na oba taxonomické názvy (7).

*Maca*, *Lepidium meyenii* Walp., je jedno až dvouletá rostlina z čeledi Brassicaceae (brukvovité). Do této čeledi dále patří např. zelí, řepka, kapusta, květák, brokolice, ředkev a hořčice. Český název je řeřicha peruánská, avšak velmi často je označována jen jako maca (8).

### Botanická charakteristika

Maca pochází z centrálních And Peru, roste v nadmořské výšce 4000 až 4500 m n. m., v prostředí charakterizovaném skalnatým povrchem, ex-

trémně nízkými teplotami, intenzivním slunečním zářením a silnými větry. Nadzemní část je malá a plochá, což je pravděpodobně výsledkem adaptace na nepříznivé podmínky prostředí (9, 10, 11).

Maca dorůstá do výšky 15 cm. Listy jsou podlouhlé, tvoří přízemní růžici. Hlavní stonek je redukovaný. Květy jsou krémově bílé (12). Podzemní část tvoří hlíza, složená ze zdužnatělého hypokotylu, kde jsou koncentrované výživné složky rostliny. Tato část je dlouhá 10–14 cm, široká 3–5 cm a představuje skladovací orgán s vysokým obsahem vody. Po vysušení se hypokotyl výrazně zmenší až na velikost 2–8 cm v průměru (10).

Podle barvy hypokotylů je rozlišováno několik fenotypů macy. Za dominantní se pokládá žlutá maca, pak černá, červená, ovšem v peruánských horách bylo popsáno až 13 různých odstínů barev hypokotylů macy, od smetanové až po černou. Barevnost je dána obsahem karotenoidů a antokyanů v pokožce hypokotylu. Jednotlivé barevné fenotypy mají odlišné složení nutričních látek, anorganických složek, sekundárních metabolitů, a tedy i jiné léčebné užití (10). Chuťově jsou srovnatelné, oproti ostatním je žlutá maca považována za sladší (13).

### Použití v tradiční medicíně

V Peru je maca užívána více než 2000 let. Je základní potravinou domorodých obyvatel Peru i součástí tradiční medicíny. Využívají se zejména hypokotyle macy. Konzumují se buď čerstvé nebo sušené a dají se uskladnit na několik let. Obyvatelé peruánských And mohou zkonzumovat i více než 100 g macy denně (11). Vysušené hypokotyle jsou velmi tvrdé, proto se před použitím vaří, nejčastěji ve vodě nebo mléce, ovocné šťávě nebo se z nich připravují šťávy, koktejly, alkoholické nápoje nebo směs pro přípravu kávy, mouka (12). V našich podmínkách se setkáme nejčastěji se sušenou macou



ve formě prášku. Denně je doporučeno konzumovat přibližně 5 až 7 g prášku maca. Prášek lze rozmíchat např. ve vodě, ovocné šťávě, mléce nebo jogurtu (9).

V tradiční medicíně je maca používána zejména pro povzbuzující účinky, později se uvádělo použití jako afrodiziaka, které zvyšuje libido a plodnost. Někdy bývá označována jako peruánský ženšen, peruánská viagra (11). Dále se používá k léčbě revmatismu, anémie, neplodnosti a hormonální nerovnováhy, zmírnění respiračních onemocnění, může působit jako projímadlo, stimulovat metabolismus, vést ke zlepšení paměti, dále jako antidepresivum, v terapii nádorových onemocnění i ethylismu. V období Incké říše válečníci používali macu ke zvýšení energie a vitality. V období španělské kolonizace se maca dokonce používala jako platidlo. Španělé macou krmili hospodářská zvířata, aby zlepšili sníženou plodnost zvířat, která žijí v oblastech s vysokou nadmořskou výškou. Řada tvrzení se však objevila až v souvislosti s propagací macy na internetu v devadesátých letech minulého století (9, 12, 13).

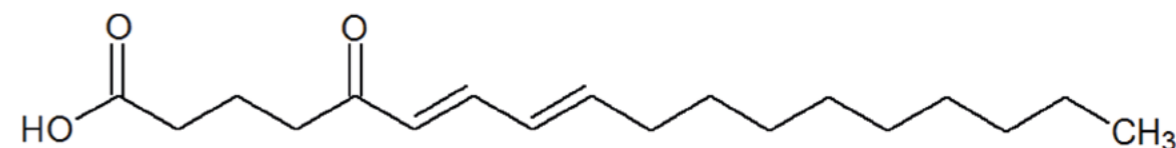
### Obsahové látky

Čerstvé hypokotyly macy obsahují více než 80 % vody. Sušené obsahují přibližně 10,2 % bílkovin, 59 % sacharidů, 2,2 % lipidů a 8,5 % vlákniny. Hypokotyly macy jsou bohaté na neesenciální i esenciální aminokyseliny. Z volných mastných kyselin jsou nejvíce zastoupeny kyseliny linolenová (32,6 %), palmitová (23,8 %) a olejová (11,1 %). Nasycené mastné kyseliny představují 40 %, zatímco nenasycené mastné kyseliny jsou zastoupeny přibližně v 52 % (13).

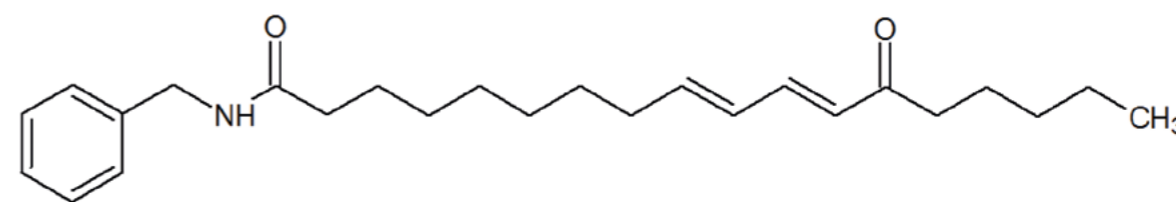
Maca obsahuje také minerální látky, zejména železo, vápník, měď, zinek a draslík (14). Z vitaminů maca obsahuje hlavně vitamin C a některé vitaminy skupiny B (14).

Typickými sekundárními metabolity v hypokotyly macy jsou macaen (5-oxo-6E,8E-oktadekadienová kyselina) a macamidy (např. N-benzyl-13-oxo-9E,11E-oktadekadienamid). Jsou to polynenasycené mastné kyseliny a jejich amidy, které se nenacházejí v jiných rostlinných druzích. Předpokládá se, že právě tyto látky společně s glukosinoláty jsou účinnou složkou macy (9, 14).

Maca obsahuje 9 druhů glukosinolátů, z toho většina je aromatických (např. benzylglukosinolát, neboli glukotropaeolin). Glukosinoláty mohou být snadno hydrolyzovány endogenním enzymem myrosinázou na isothiokyanáty a ty v další metabolity (1, 9, 13). Dominantní komponentou je benzylisothiokyanát a v malém množství v p-methoxybenzylisokyanát. Množství aktivních látek může být také ovlivněno sušením nebo zahříváním macy (10, 17). Obsah macaenů, macamidů a  $\beta$ -sitosterolu negativně koreluje s obsahem glukosinolátů (15).



macaen



N-benzyl-13-oxo-9E,11E-oktadekadienamid

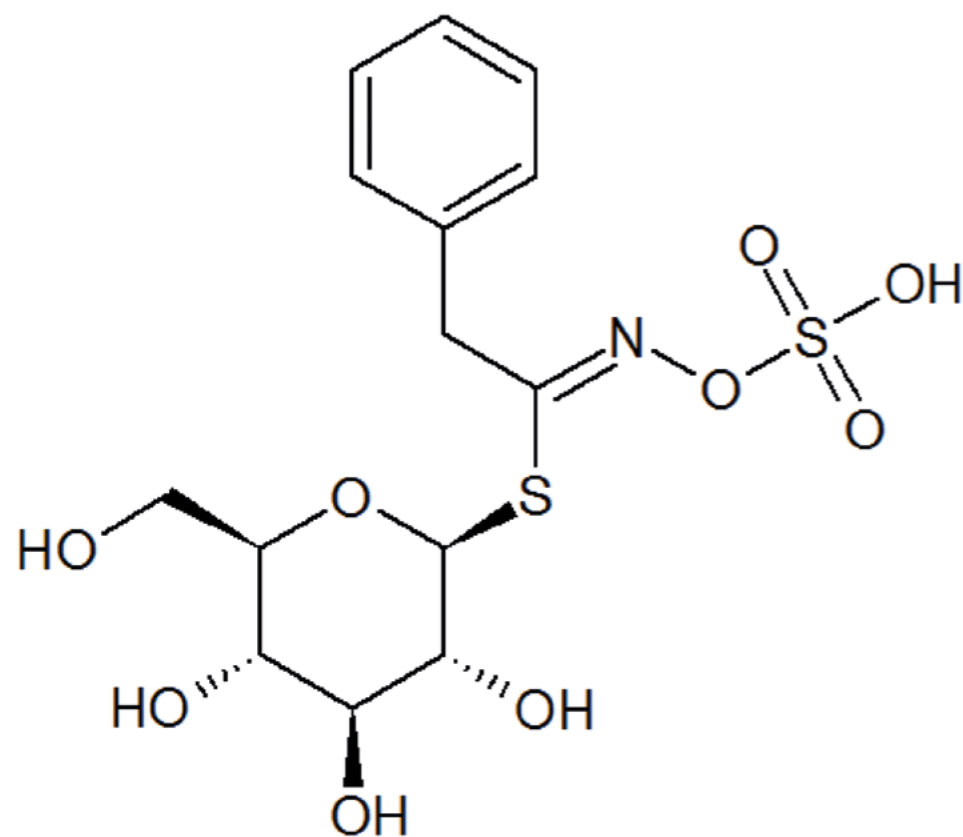
Z hypokotylů macy bylo izolováno i několik alkaloidů, imidazolové alkaloidy (lepidilin A a lepidilin B) a jeden 3-benzyl-1-hydroxy-1,2-dihydro-N-hydroxypyridin-4-karbaldehyd (macaridin).



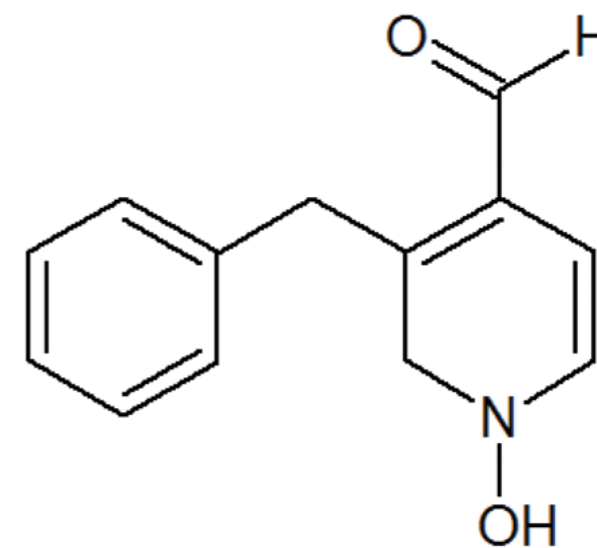
V hypokotylech macy byla také identifikována (1R,3S)-1-methyltetrahydro- $\beta$ -karbolin-3-karboxylová kyselina. Tato sloučenina působí jako inhibitor monoaminooxidázy. Inhibitory monoaminooxidázy se uplatňují v léčbě deprese nebo Parkinsonovy choroby (11).

Z rostlinných fytoosterolů je nejvíce zastoupen  $\beta$ -sitosterol, kampesterol, brasikasterol a stigmasterol. Tyto sloučeniny snižují hladinu cholesterolu a tím mohou přispívat ke snížení rizika vzniku kardiovaskulárních chorob, vykazují také protinádorovou, protizánětlivou a antioxidační aktivitu (1, 9, 16).

Barevné fenotypy macy se mohou lišit nejenom přítomností barviv, ale právě i množstvím a vzájemným poměrem sekundárních metaboli-



glukotropaeolin



macaridin

tů (zvláště koncentrací macaenu, macamidů,  $\beta$ -sitosterolu, kampesterolu a glukosinolatů) (15).

### Biologická aktivita macy

Nejčastější důvody pro užívání macy jsou zřejmě její předpokládané afrodiziakální účinky, adjuvantní efekt v terapii neplodnosti, mírnění menopauzálních obtíží a zvýšení vitality a vytrvalosti.

Experimentální vědecké studie ukazují, že maca má význam ve výživě, zlepšuje plodnost a působí na sexuální dysfunkce, osteoporózu, benigní hyperplazii prostaty, paměť a schopnost učení, má pozitivní účinky na imunitní systém, metabolismus glukózy, lipidový profil, stres a rozvoj deprese (9).

### Zvýšení fertility a afrodiziakální účinky

Mechanismy, jakými maca zvyšuje fertilitu, ještě nejsou zcela objasněné. Některé studie ukazují na estrogení potenciál extraktů macy, zvýšení počtu spermií apod. (9).



Studie na 9 zdravých dobrovolnících ve věku mezi 24–44 lety sledovala po dobu 4 měsíců, kdy dobrovolníci užívali tablety macy v dávce 1,5 g/den nebo 3 g/den, kvalitu ejakulátu, počet spermií, objem ejakulátu, motilitu spermií. Maca signifikantně zvýšila produkci spermií a jejich motilitu bez ovlivnění hladiny testosteronu. Předpokládá se, že maca může zvyšovat biodostupnost testosteronu nebo ovlivňovat vazebnou kapacitu receptorů pro testosteron (18).

Na předcházející studii navázala dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo potvrdit hypotézu, že efekt extraktů macy není zprostředkován ovlivněním hladiny reprodukčních hormonů. Studie byla provedena na zdravých mužích ve věku mezi 21 až 56 lety. Po 12 týdnech užívání tablet macy (1,5 g/den nebo 3 g/den) byl potvrzen vstupní předpoklad, že maca nemá vliv na hladiny reprodukčních hormonů (lutenizační hormon, folikuly-stimulační hormon, prolaktin, testosteron, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 17 $\beta$ -estradiol (19).

V roce 2015 Melnikovova I. a kol. v dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované pilotní studii na 20 dobrovolnících ve věku 20–40 let zjistila, že maca v dávce 1,75 g na den může pozitivně ovlivnit fertilitu u mužů, a to zvýšením počtu a motility spermií, bez ovlivnění sérové hladiny hormonů (20).

Další publikované práce se zaměřily na odlišné biologické účinky jednotlivých barevných ekotypů macy. Například černá maca ve studii provedené na potkanech ukázala zlepšení výsledků spermatogeneze jak v kvalitě, tak objemu spermatu, dalším pozorovaným benefitem bylo zlepšení paměti a odstranění únavy. Podobný efekt byl zaznamenán i u žluté macy, zatímco červená maca tento efekt nevykazovala. Ale na rozdíl od černé a žluté macy červená maca pozitivně ovlivnila symptomy spojené s benigní hyperplazií prostaty (21).

### Benigní hyperplazie prostaty

U červené macy ve studii na potkanech bylo popsáno pozitivní působení u benigní hyperplazie prostaty. Maca snižovala velikost prostaty a zlepšila negativní symptomy spojené se zvětšenou prostatou (22, 23).

### Osteoporóza

U macy byl pozorován příznivý efekt na experimentálně navozenou osteoporózu, kdy u potkaních samic došlo ke signifikantnímu zvýšení kalcia ve

**Obr. 1.** Zdroj: <https://themacaexperts.com/maca/learn-about-maca/what-are-the-different-colours-of-maca/>





femuru bez signifikantního zvýšení hladiny estrogenu. Bohužel není známo, jakým mechanismem je tento proces zprostředkován (24).

### Symptomy menopauzy

Klinická dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie provedená na 124 ženách v časném stadiu postmenopauzy potvrdila signifikantní zlepšení symptomů menopauzy, jako jsou návaly horka, noční pocení, změny nálad, snížení libida apod. bez elevace sérových hladin hormonů (25).

### Substituce minerálních látek a vitaminů

Distributoři maca prášku a doplňků stravy s macou často uvádějí celou řadu zdravotních tvrzení o jeho prospěšných účincích na lidský organismus, doporučují macu kvůli vysokému obsahu minerálních látek a vitaminů. Otázkou je, zda stejné množství vitaminů nebo minerálů, jako je v jeho denní doporučené dávce, nemůžeme získat i z běžně dostupných, a dokonce levnějších potravin. Např. jeden z výrobků maca uvádí doporučenou denní dávku 10 g a níže uvedené nutriční parametry (26).

Obsah minerálních látek a vitaminů v doporučované denní dávce (DDD) tohoto výrobku a 100 g různých druhů brukvovité zeleniny srovnává tabulka 1. Z tabulky je patrné, že některé hodnoty mikroživin (vápník, mangan, vitamin C, vitamin B1, B2, B3 a B6) u většiny uvedené zeleniny jsou srovnatelné nebo dokonce bohatší než v maca prášku. Na druhou stranu maca prášek obsahuje více železa a mědi.

Důležité je také zmínit, že výše uvedené studie a z nich vyplývající možné použití macy je spojeno s hypokotyly macy původem z Jižní Ameriky (Peru). Ve snaze zvýšit výnosy macy, rozšířily se pěstební plochy do Číny. Maca pěstovaná v Číně měla částečně odlišné složení. A výsledky biologických studií

nemusí být u macy čínské nebo jiné provenience identické (11). Celkové složení obsahových látek, jejich vzájemné poměry jsou závislé na podmínkách, za kterých se rostliny vyvíjely. Klima, složení půdy, množství srážek, extrémní povětrnostní podmínky nebo napadení býložravci jsou faktory, které mohou ovlivňovat fytochemické složení macy a následně i její biologický potenciál.

### Rizika užívání

Maca je obecně považována za bezpečnou. Doposud nebyla prokázána její toxicita ani závažné nežádoucí účinky (9). Těhotné a kojící ženy, děti do 12 let, lidé s onkologickým onemocněním by se měli o užívání macy poradit s lékařem, lékárníkem či klinickým farmaceutem. V současné době nejsou k dispozici žádné studie, které by bezpečnost macy u těchto skupin potvrdily.

Maca obsahuje glukosinoláty, které mohou za určitých okolností negativně ovlivňovat funkci štítné žlázy, je třeba dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s onemocněním štítné žlázy, kteří se rozhodnou macu užívat, přestože v publikovaných studiích nebylo prokázáno ovlivnění hladiny hormonů štítné žlázy (20).

### Závěr

Ačkoliv jsou superpotraviny vnímány jako potraviny s mimořádně vysokým obsahem živin, které jsou zvláště prospěšné pro zdraví, tento termín není jednoznačně odborně vymezen a jeho použití je spíš marketingovým nástrojem. Existuje mnoho studií, které potvrzují zdravotní přínosy jednotlivých superpotravin, nicméně aplikace výsledků těchto studií do běžného stravování může být problematická. Chorobné lpění na zdravé stravě, potravinách nebo způsobu úpravy potravin může vyústit až v tzv. mentální orthorexii. Mentální orthorexie má mnoho společných znaků s mentální anorexií a obsedantně-kompulzivní poruchou (32, 33).



**Tab. 1.** Srovnání minerálních látek a vitaminů doporučené denní dávky maca prášku z potravinového doplňku (10 g) a 100 g vybraných druhů brukvovité zeleniny (26–31)

Obsah	DDD maca prášku	Zelí	Brokolice	Růžičková kapusta	Květák	Ředkvičky
Vápník [mg]	25	40	47	26	22	25
Železo [mg]	1,48	0,47	0,73	0,93	0,42	0,34
Draslík [mg]	200	170	316	370	299	233
Měď [mg]	0,6	0,019	0,049	0,033	0,039	0,050
Mangan [mg]	0,08	0,16	0,210	0,311	0,155	0,069
Vitamin C [mg]	28,5	36,6	89,2	74,1	48,2	14,8
Thiamin (B1) [mg]	0,028	0,061	0,071	0,105	0,050	0,012
Riboflavin (B2) [mg]	0,04	0,040	0,117	0,122	0,060	0,039
Niacin (B3) [mg]	0,57	0,234	0,639	0,638	0,507	0,254
Pyridoxin (B6) [mg]	0,11	0,124	0,175	0,202	0,184	0,071

Není nutné upínat se na konzumaci tzv. superpotravin, které jsou obvykle cizího původu a musí překonat dlouhou vzdálenost, dlouhý časový interval, než se dostanou ke spotřebiteli, pokud existuje celá řada domácích alternativ, které můžeme konzumovat v čase zralosti, tedy v čase, kdy obsahují nejvíce prospěšných látek.

## LITERATURA

1. Definition of superfood in English.: [Online] [Citace: 22. 1 2019.] <https://en.oxforddictionaries.com/about>.
2. Slimáková, M. Zelené potraviny - mýty a fakta. Praktické lékárenství. 2016; 12(2): 66-70
3. Dillan, J. What are superfoods? Superfood profiles. [Online] 2018 [cit. 2019-01-28]. Dostupné z: [https://superfoodprofiles.com/what-are-superfoods?fbclid=IwAR1Y46JZ2\\_t6r6VBCA-](https://superfoodprofiles.com/what-are-superfoods?fbclid=IwAR1Y46JZ2_t6r6VBCA-Ff6LBCGNGWMUvjG3pKk9R743mJw34hSceJY1OKI1w)

Maca v testech na zvířatech i v klinických testech na dobrovolnících vykazovala dílčí pozitivní účinky, ale pro stanovení účinnosti, bezpečnosti a zejména objasnění mechanismu účinku musí být provedeno více přísnějších, pečlivě definovaných studií, ideálně randomizovaných, dvojité zaslepených a kontrolovaných placebem (34, 35).

Ff6LBCGNGWMUvjG3pKk9R743mJw34hSceJY1OKI1w.

4. Proestos, C. Superfoods: Recent data on their role in the prevention of diseases. Current Research in Nutrition and Food Science Journal. 2018; 6(3): 576–593.
5. Van den Driessche, J.J. et al. Effects of superfoods on risk factors of metabolic syndrome“ a systematic review of human intervention trials. Food & Function. 2018; 9, 1944–1966.



6. Al Essa H. et al. Carbohydrate quality measured using multiple quality metrics is negatively associated with type 2 diabetes. *Circulation* 2015; 1–31: A20.
7. Beharry S. and Heinrich M. Is the hype around the reproductive health claims of maca (*Lepidium meyenii* Walp.) justified? *Journal of Ethnopharmacology* 2015; 211: 126–170.
8. Řeřicha peruánská *Lepidium meyenii* Walp. *Biolib.cz*. Online 2020-01-06, dostupné z: <https://www.biolib.cz/cz/taxon/id214009/>
9. Wang Y. et al. Review. Maca: An Andean crop with multi-pharmacological functions. *Food Research International*. 2007; 40: 783–792.
10. Gonzales, G. F. Ethnobiology and ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a plant from the peruvian highlands. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 1–10.
11. Meissner O. H. et al. Glucosinolates profiles in Maca phenotypes cultivated in Peru and China (*Lepidium peruvianum* syn. *L. meyenii*). *Phytochemistry Letters* 2019; 31: 208–216.
12. Valentová K., et al. Jakon (*Smallanthus sonchifolius*) A maka (*Lepidium meyenii*), tradiční andské plodiny jako nové funkční potraviny na evropském trhu. *Chemické listy* 2001; 95(10): 594–601.
13. Dini, A., et al. Chemical composition of *Lepidium meyenii*. *Food chemistry* 1994; 49(4), 347–349.
14. Clément C. et al. Secondary Metabolites in Maca as Affected by Hypocotyl Color, Cultivation History, and Site. *Agronomy Journal* 2009; 102 (2): 431–439.
15. Dini, I., et al. Glucosinolates from Maca (*Lepidium meyenii*). *Biochemical Systematics and Ecology* 2002; 30(11): 1087–1090.
16. Lagarda, M. J., et al. Analysis of phytosterols in foods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 41(5): 1486–1496.
17. Hanschen, F.S., et al. Leaching and degradation kinetics of glucosinolates during boiling of Brassica oleracea vegetables and the formation of their breakdown products. *Food Chemistry* 2018; 263: 240–250
18. Gonzales G.F. et al. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian Journal of Andrology* 2001; 3: 301–303.
19. Gonzalez, G.F. et al. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *Journal of Endocrinology* 2003; 176(1): 163–168.
20. Melnikovova I. et al. Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; 1–6.
21. Gonzales G.F. et al. *Lepidium meyenii* (Maca): A Plant from the Highlands of Peru - from Tradition to Science. *Forschende Komplementarmedizin* 2009; 6(16): 373–380.
22. Gonzales G.F. et al. Effect of short-term and long term treatments with three exotypes of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 103(3): 448–454.
23. Gonzales G.F. et al. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005; 3(1): 5.
24. Zhang et al. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. On osteoporosis in ovariectomized rat. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; (105)1–2: 274–279.
25. Meissner H.O. et al. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (*Lepidium peruvianum* Chacon): (II) Physiological and Symptomatic Responses of Early-Postmenopausal Women to Standardized doses of Maca in Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre. Clinical Study. *International Journal of Biomedical Science*. 2006; 2(4): 360–374.
26. Maca prášek bio. Sportif nutrition. [Online] 2016 [cit. 2020-09-27]. Dostupné z: <https://www.sportifnutrition.cz/maca-prasek/>
27. Basic Report: 11090, Broccoli, raw. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [Online] 2018 [cit. 2019-01-10]. Dostupné z: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/11090?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25 &offset=&sort=default &order=asc &qlookup=11090 &ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
28. Basic Report: 11100, Brussels sprouts, frozen, unprepared. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [Online] 2018 [cit. 2019-01-10]. Dostupné z: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/11100?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25 &offset=&sort=default &order=asc &qlookup=11100 &ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
29. Basic Report: 11109, Cabbage, raw. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [Online] 2018 [cit. 2019-01-15]. Dostupné z: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/11109?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25 &offset=&sort=default &order=asc &qlookup=11109 &ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
30. Basic Report: 11135, Cauliflower, raw. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [Online] 2018 [cit. 2019-01-15]. Dostupné z: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/11135?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25 &offset=&sort=default &order=asc &qlookup=11135 &ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
31. Basic Report: 11429, Radishes, raw. National Nutrient Database for Standard Reference Legacy Release. [Online] 2018 [cit. 2019-01-15]. Dostupné z: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/11429?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25 &offset=&sort=default &order=asc &qlookup=11429 &ds=&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>
32. Koven N.S, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015; 11: 385–394.
33. Dunn T.M. On orthorexia nervosa: A review of the literature and proposed diagnostic criteria. *Eating Behaviors* 2016; 21: 11–17.
34. Lee M.S. et al. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas* 2011; 70: 227–233.
35. Shin B.C. et al. Maca (*Lepidium meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 44.



# Praktické lékárenství

**Ročník 17, 2021, číslo 1e, 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, Ph.D.  
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,  
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,  
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,  
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,  
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,  
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,  
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.,  
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,  
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,  
RNDr. Věra Myslivcová,  
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,  
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,  
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,  
PharmDr. Vítězslava Fričová

**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](http://www.solen.cz)

**Odpovědná redaktorka:** Mgr. Kateřina Dostálová,  
[dostalova@solen.cz](mailto:dostalova@solen.cz), tel. 582 330 438

**Grafická úprava a sazba:** Aneta Mikulíková, [mikulikova@solen.cz](mailto:mikulikova@solen.cz)

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

## **Předplatné:**

Cena předplatného za 4 čísla  
na rok 2021 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:  
na [www.solen.cz](http://www.solen.cz), e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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 nese odpovědnost za údaje  
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátiť či stylisticky upravovat.  
Na otištění rukopisu není právní nárok.**



**Praktické lékárenství | pages: 1 / 10**

**Aktuální strana**

**Místo pro zobrazení:**

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

**Vyhledávání v dokumentu**

**Odkaz na časopis**

**Navigační prvky pro posun stránek**

- 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



[www.praktickelekarenstvi.cz](http://www.praktickelekarenstvi.cz)