

ruhou funkce ledvin, v konečném stadiu onemocnění ledvin a normální funkcí ledvin pozorována srovnatelná systémová expozice (13).

U pacientů s paraneoplastickým/ektopickým Cushingovým syndromem se osilodrostat ukázal jako rychlá a účinná léčba (20, 21).

Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o vlivu osilodrostatu na lidskou fertilitu nejsou dostupné. Preklinické údaje ale ukazují, že osilodrostat může poškodit plod (13).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 1/10$) byly adrenální insuficience, únava, nauzea, bolest hlavy, zvracení a edém. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je adrenální insuficience. Symptomatictí pacienti mají být sledováni pro možný výskyt hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie a/nebo hypoglykemie. Pokud existuje podezření na hypokortizolismus, je nutné změnit hodnoty kortizolu a zvážit dočasné snížení dávky nebo přerušení léčby. V případě potřeby pak zahájit substituční léčbu kortikosteroidy.

Inhibice CYP11B1 osilodrostatem vede k akumulaci prekurzorů adrenálních steroidů a ke zvýšení koncentrace testosteronu. Nárůst hladiny testosteronu se může projevit vznikem mírné až středně závažné formy hirsutismu nebo akné. Po přerušení léčby se stav normalizuje (13).

Dalším pozorovaným nežádoucím účinkem je prodloužení intervalu QT, které je závislé na dávce. Před zahájením léčby má být provedeno EKG vyšetření, další do jednoho týdne od začátku léčby a dále podle klinické potřeby (13).

V průběhu léčby je doporučeno sledovat koncentraci elektrolytů (13).

Dávkování

Léčba je obvykle zahajována dávkou 2 mg podávanou dvakrát denně. Přípravek se podává bez ohledu na jídlo (13). Podle odpovědi na léčbu se pak dávka titruje s cílem dosáhnout normálních hodnot kortizolu. Hodnoty kortizolu je žádoucí monitorovat v intervalu 1–2 týdnů a podle nich upravovat léčbu. Dosavadní zkušenosti svědčí o tom, že se obvyklá udržovací dávka pohybuje mezi 2–7 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 30 mg dvakrát denně.

Ke snížení dávky nebo k přerušení léčby se přistupuje při poklesu kortizolu pod normální hodnoty nebo při známkách hypokortizolismu (nauzea, zvracení, únava, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu a závratě). Pacienti by na tyto příznaky měli být upozorněni.

U pacientů s poruchou funkce jater se úpravy dávkování řídí závažností postižení. Při skóre Child–Pugh A není třeba dávku upravovat, při Child–Pugh B se léčba zahajuje redukovanou dávkou 1 mg dvakrát denně, při skóre Child–Pugh C dávkou 1 mg jednou denně podávanou večer s postupnou titrací na 1 mg dvakrát denně (13).

Lékové interakce

Údaje in vitro ukazují, že ani osilodrostat ani jeho hlavní metabolit M34.5 neinhibují následující enzymy a transportéry v klinicky relevantních koncentracích: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 a MATE2-K. Hlavním metabolitem v plazmě je LXB168, který není farmakologicky aktivní. Na metabolizaci se podílí více enzymů (CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, UDP glukuronosyltransferázy [UGT], nonCYP a nonUGT metabolismus). Žádný jednotlivý enzym nepřispívá k celkové clearance více než 25 %. Proto jsou lékové interakce interakce méně pravděpodobné (13, 15). Osilodrostat je středně silným inhibitorem CYP1A2, slabým až středně silným inhibitorem CYP2C19 a slabým inhibitorem CYP2D6 a CYP3A4/5 (doloženo při jednorázovém podání).

Během léčby osilodrostatem je nutná opatrnost při zavádění nebo vysazování souběžně podávaných léčivých přípravků, které silně inhibují nebo indukují více enzymů.

Osilodrostat prodlužuje v závislosti na dávce interval QT. Při současném podávání s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími interval QT může dojít k dalšímu prodloužení intervalu QT a k poruchám srdečního rytmu. Při přechodu z léčby pasireotidem a ketokonazolem je z tohoto důvodu doporučena tzv. wash out perioda (13).

Závěr

Perorální osilodrostat (přípravek Isturisa) prokázal v klinických studiích dlouhodobou účinnost u pacientů s Cushingovou chorobou při dobrém bezpečnostním profilu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-195.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-123.
- Ragnarsson O, Ohlsson DS, Chantziachristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019;22(2):179-186.
- Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. *JAMA.* 2023;330(2):170-181.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet.* 1982;2:646-649.
- Braun LT, Vogel F, Reincke M. Long-term morbidity and mortality in patients with Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34:e13113.
- Puglisi S, Perini AML, Botto C, et al. Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:e901-e919.
- Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(1):52-61.
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:847-875.
- Dillon BR, Agrawal N, Schwarz Y, et al. Update on medical treatment of Cushing's syndrome. *Drugs.* 2025;85:1207-1230.
- Viktorova K. Osilodrostat. *Remedia.* 2025;1:10-13.
- Perosevic M, Tritos NA. Clinical utility of osilodrostat in Cushing's disease: review of currently available literature. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1303-1312.
- EMA. SPC Isturisa [Internet]. European Medicines Agency; 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 44139752, osilodrostat [Internet]. National Center for Biotechnology Information; 2026 [cited 2026 Feb 18]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Osilodrostat>.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz