

svět praktické MEDICÍNY

ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ



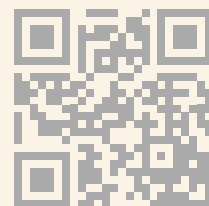
2 / 2021



Téma čísla:

VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

- Rozhovor s prof. Š. Svačinou
- Nové registrace EMA
- COVID-19: aktuální přehled
- Časté bolesti hlavy
- Neuropatická bolest
- Prediabetes
- Diabetes mellitus u starších pacientů
- Guidelines – psoriatická artritida
- Hyperparatyreóza
- Osteoporóza
- Ultrasonografie
- Srdeční selhání
- Terapie chronických bércových ulcerací
- Uroinfekce
- Sebevražedné jednání
- Sdělování závažných zpráv během pandemie COVID-19



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury

DVOJÍ SÍLA

PROTI BOLESTI A HOREČCE



NOVÝ
LÉK PROTI
BOLESTI

Silnější účinek* | Rychlý nástup účinku | Úleva až 9 hodin

cetalgen.cz

Cetalgen je léčivý přípravek k vnitřnímu užití. Před užitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci. * Tento přípravek s obsahem paracetamolu a ibuprofenu, je zvláště vhodný k potlačení bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný ibuprofen nebo paracetamol.

Úvodní slovo



Milé čtenářky, milí čtenáři,

připravili jsme pro vás další číslo Světa praktické medicíny. Snažili jsme se, aby obsah čísla odpovídal názvu, a věříme, že zvolená témata budou zajímavá a praktická pro vás, pro naše čtenáře – tj. pro praktické lékaře, internisty i všechny další specialisty.

Je tomu již více než rok, kdy do našich životů výrazněji zasáhla pandemie COVID-19. V souvislosti s ní je nutné více než kdy jindy sdělovat příbuzným pacientů závažné skutečnosti – jak toto co nejlépe zvládnout, se píše v závěrečném článku tohoto čísla. Optimističtěji se tématu – léčebným možnostem v souvislosti s COVID-19 – věnuje další přehledový článek/aktualita. Přestože mezitím naše poznání v této oblasti značně pokročilo, ve farmakoterapii k tak zásadnímu pokroku nedošlo (snad s výjimkou monoklonálních protilátek). I po roce spoléháme do značné míry na stejné léky a prostředky podpůrné léčby.

Máme však již k dispozici očkovací látky a i přes některé „porodní bolesti“ nám dává očkování naději, že se naše životy vrátí do značné míry k normálu. Podrobněji jsme o problematice očkování a mechanismu působení jednotlivých vakcín psali v minulém čísle. Asi většina z nás se znepokojením sleduje enormní množství škod, které stačila pandemie způsobit. Vedle obětí na životech, nespočtu lidských tragédií a ekonomických ztrát bude mít nedozírné následky zpoždění diagnostiky a léčby mnoha jiných onemocnění. Toto období, kdy bylo velké množství pacientů řešeno téměř v podmínkách válečné medicíny, si nyní vybere svou daň, jejíž tíže bude doléhat především právě na lékaře v praktické medicíně.

Číslo však není zaměřeno monotematicky na COVID-19, ale obsahuje příspěvky z široké oblasti i praktické a interní medicíny. Snad poslouží buď jako zdroj nových informací, nebo i jako užitečné repetitorium nejčastějších klinických problémů, se kterými se setkáváme denně na našich pracovištích. Mladším kolegům pak třeba i jako zdroj novějších informací při přípravě na kmenovou či atestační zkoušku.

S kolegy – spoluvůrci tohoto čísla i s redakcí časopisu – věříme, že vás přehledové a novinkové články v tomto čísle zaujmou.

Hezké čtení!

prim. MUDr. Jan Vachek

Obsah

Úvodní slovo	1
--------------------	---

Rozhovor: Diabetologie

Rozhovor s profesorem Štěpánem Svačinou

Technika umí hodně, ale setkání s pacientem nenahradí	4
---	---

MEDICÍNA VE SVĚTĚ

Aktuality

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Horké aktuality v registracích EMA	7
--	---

COVID-19

MUDr. Jan Vachek

COVID-19: aktuální přehled	10
----------------------------------	----

Léčba bolesti

Anne Walling, MB, ChB

Časté bolesti hlavy: hodnocení a léčba	14
--	----

Komentář k článku

Časté bolesti hlavy: hodnocení a léčba

MUDr. Jolana Marková, FEAN	26
----------------------------------	----

MEDICÍNA V ČR

Léčba bolesti

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

Farmakoterapie neuropatické bolesti pohledem diabetologa	28
--	----

Prediabetes

MUDr. Lenka Pavlíková

Prediabetes: včasnou léčbou lze výrazně ovlivnit prognózu pacienta	34
--	----

Diabetes mellitus

MUDr. Martina Lášticová

Cíle kompenzace a farmakologické možnosti léčby diabetu u starších pacientů	39
---	----

Guidelines

doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.

Psoriatická artritida – současné možnosti diagnostiky a léčby	45
---	----

Hyperparatyreóza

MUDr. Kateřina Oulehle, MUDr. PhDr. Oskar Zakijyanov, Ph.D.

Onemocnění příštítných tělísek – nenápadný, ale často závažný stav

Co je třeba znát v praxi? Pohled nefrologa	53
--	----

Osteoporóza

MUDr. Kateřina Oulehle, MUDr. Vladimír Novák

Léčba osteoporózy v roce 2021 – zaměřeno na denosumab	59
---	----

Ultrasonografie

MUDr. Zdeněk Hess, Ph.D., MUDr. Jan Vachek

Jaký diagnostický ultrazvuk do ordinace praktického lékaře?	66
---	----

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská

Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek

prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

Autoři, vydavatel i recenzenti věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této publikaci – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod. Redakce nezodpovídá za obsah a kvalitu uveřejněné inzerce.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Srdeční selhání

MUDr. Jan Vachek

Farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí:

novější léčebné postupy.....70

Chronické žilní onemocnění

doc. MUDr. Veronika Slonková, Ph.D.

Komplexní terapie chronických bérkových ulcerací venózní etiologie77

Uroinfekce

MUDr. Adéla Maříková

Infekce močového traktu: jak správně diagnostikovat a léčit?.....82

Psychiatrie

MUDr. Helena Kučerová, HonDG

Sebevražedné jednání: motivy, rizika, prevence, pandemie.....87

Komunikace

MUDr. Barbora Mechúrová

Specifika komunikace a nové výzvy při sdělování závažných zpráv během pandemie COVID-1993



Medicínská praxe, novinky z domova i ze světa

Recenzovaný odborný časopis ČLS JEP pro všechny lékaře v ČR

Jste lékař a časopis Svět praktické medicíny vám nechodí?

Aktualizujte si svou e-mailovou adresu v databázi ČLS JEP, aby vám mohl být zasílán formou newsletteru.

Máte zájem dostávat Svět praktické medicíny i v tištěné podobě?*

Předplaťte si jej na stránkách www.axonite.cz nebo nám napište na info@axonite.cz.

Víte o někom z kolegů, komu časopis nechodí a chtěl by jej dostávat?

Doporučte mu postup podle předcházejících bodů.

* Pokud jste členem SVL ČLS JEP a máte u SVL nahlášenou správnou doručovací adresu, tištěný časopis vám chodí automaticky.

svět praktické MEDICÍNY

Vydavatel: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

Evidenční číslo MK ČR: E 23475, ISSN 2694-8516

Zpracování: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh, IČ: 287 33 681, www.axonite.cz

Svět praktické medicíny | číslo: 2/2021 |

adresa redakce: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh | telefon +420 222 544 852 |

redakce: Jindra Moravcová, jindra.moravcova@axonite.cz | grafická úprava: Jindřich Studnička | jazyková úprava: Jana Procházková |

obchodní ředitelka: Mgr. Dana Stripaiová, dana.stripaiova@axonite.cz, tel.: 730 813 592 |

ředitel společnosti: Mgr. Jiří Široký, jiri.siroky@axonite.cz, tel.: 777 219 123 |

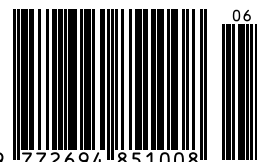
ekonomický ředitel: Petr Suchanka, petr.suchanka@axonite.cz, tel.: 608 058 398 |

tisk: Marten, spol. s r.o., Českosbrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku: 22. 4. 2021 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti. Recenzované články.

Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů | Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2021



9 772694 851008

Profesor Štěpán Svačina: Technika umí hodně, ale setkání s pacientem nenahradí

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

V roce 1978 dokončil studium na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze, po studiích pracoval jako asistent ve Fyziologickém ústavu FVL UK a od roku 1981 působí na III. interní klinice – klinice endokrinologie a metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, a to postupně jako sekundární lékař, odborný asistent, docent, profesor a od roku 2001 do roku 2019 jako přednosta. V letech 1993–1999 byl proděkanem a v letech 1999–2005 děkanem 1. lékařské fakulty UK. Byl nebo ještě je členem výborů odborných společností (internistické, diabetologické, obezitologické, Společnosti zdravotnické informatiky a Společnosti klinické výživy). Je členem předsednictva a od roku 2015 zastává funkci předsedy České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Je zakládajícím členem České lékařské akademie. Zabývá se především vnitřním lékařstvím, diabetologií, obezitologií, klinickou výživou, dietologií a lékařskou informatikou. Napsal přes dvacet odborných knih a kolem 350 odborných článků.

□ **Pandemie COVID-19 zasáhla téměř do všech sfér života. Zasáhla nějak i do fungování ČLS JEP, jejímž jste předsedou?**

Česká lékařská společnost funguje stále a dá se říci, že skoro stejně jako před pandemií. Samozřejmě využíváme maximálně techniku a internetové připojení. Sál v Lékařském domě je vytížen prakticky stejně jako dříve, je zde nainstalováno studio a téměř denně tu běží nějaký webinář, nejvíce pro praktické lékaře. A samozřejmě využívá ho řada odborných společností. Je zajímavé, že účast je v podstatě větší než na prezenčních seminářích. K některým seminářům bylo online připojeno dokonce několik tisíc osob. Účast v rádech stovek je naprosto běžná. Jsou to semináře pořádané pro různé obory, jsou vhodné i pro praktické lékaře a mnoho specialistů. Nebo to jsou nejrůznější semináře zaměřené na pandemii, s ministry, náměstky ministra, lidmi ze

SÚKL, pojišťoven, z vakcinologické či infekcionistačké společnosti apod. Účastníci semináře tak jsou vždycky aktuálně seznamováni s konkrétními tématy v rozsahu, který vždycky nějaká tištěná forma nebo prezenční semináře neumožňují. Takže i z toho vznikla ta poměrně vysoká sledovanost. Některé z těch seminářů jsou vystavené ke zhlédnutí na webu ČLS JEP.

□ **Zajímavá témata se probírají též v rámci setkání J.E.P. CLUBU. I ta v současné době probíhají?**

Cluby J.E.P. jsme zahájili asi před třemi lety, teď už proběhlo setkání třinácté. Název s C tehdy navrhl doc. Šmucler – zní to tak hezky trochu staromilsky a anglicky... Těsně před podzimní pandemií jsme je pořádali ještě napůl přes web a napůl prezenčně. Poslední dva kluby už byly pořádány tak, že skutečně šlo jenom o diskusi přibližně čtyř až pěti osob k nejrůznějším tématům s připojením stovek až tisíců

osob přes web. Touto cestou proběhl například předvánoční klub na téma Jan Evangelista Purkyně – Novinky a zajímavosti. Zazněly tam velmi zajímavé skutečnosti, které se váží k dějinám první republiky nebo k působení jeho bratra, který udělal velkou kariéru v Rakousku a stal se profesorem techniky ve Vídni. Poslední klub byl věnován telemedicině. Byl pozván náměstek pro informatiku VZP, ředitel odboru informatiky MZ a také lékaři, kteří s telemedicinou mají zkušenost. Diskuse na toto téma byla skutečně zajímavá a ukázala, jakým směrem se může medicína ubírat po pandemii. Na konec května chystáme další. Jeho tématem bude historie lidských nemocí a paleopatologie.

□ **Telemedicina je v posledním roce s COVID-19 velmi aktuální téma. Spousta záležitostí mezi pacientem a lékařem se odehrává právě jen po telefonu. Vy s tím osobně máte zkušenost**

a dokážete zhodnotit, do jaké míry je telemedicína východiskem a jestli se do budoucna stane nějakým standardním nástrojem?

Pandemie ukázala, jak to může být významné. Celá ta situace je vlastně do značné míry v něčem paradoxní. Například elektronické recepty byly zavedeny už dávno před pandemií a během ní se zasloužily o minimalizaci sociálních kontaktů. Ale složitější to bylo s elektronickými neschopenkami. Byl tu software MPSV a vedly se diskuse o tom, pro který resort je to práce, kdo to bude platit apod. Tyto diskuse byly koncem roku 2019 velmi bouřlivé. Já jsem tehdy byl s ministrem Vojtěchem dokonce u pana premiéra a zkoušeli jsme to zastavit. A je jen takovou dějinnou náhodou, že se to nezastavilo, protože elektronické neschopenky také pomohly překonat problémy v pandemii a snížily počty návštěv v ordinacích. Je možné je vyřizovat na dálku během karantény, i když je ten software nadále velmi problematický. Není to s ním vůbec jednoduché a lékaři vlastně vykonávají zadarmo práci pro jiný resort.

□ A co diagnostika po telefonu? Je schůdná alespoň v některých případech?

To je širší otázka léčebné péče po telefonu. Myslím si, že na tom semináři byla shoda, že to běžná věc už byla a teď se dále rozvinula u pacientů, které lékaři dobře znají. To znamená u praktických lékařů, kteří mají pacienty dlouho v péči, u odborných lékařů, kteří mají pacienty v dispenzární péči, možná i po hospitalizaci. Do budoucna bude telemedicína velmi důležitým nástrojem v rukách lékaře, ale rozhodně by to nemělo být tak, že lékař je tímto způsobem s pacientem v kontaktu poprvé. Došlo k pokusům, které opravdu neodpovídají etickým přístupům v medicíně, tedy k pokusům získávat pacienty pomocí telemarketingových principů, došlo i k pokusům „kradení“ pacienta jednomu lékaři druhým, nebo dokonce došlo k pokusu zaregistrovat telemedicínské zdravotnické zařízení. To jsou určitě věci zcela špatné. Také jsme na začátku semináře o telemedicině promítali velmi zajímavý článek, který pochází z USA a který jsem v české literatuře ještě neviděl. Pojednával o tom, jak má telemedicínská konzultace probíhat. Třeba jak má být lékař oblečen, jak se má pacientovi dívat do očí, jak dobře má pacient lékaře vidět, jak velmi záleží na pozadí, které kolem lékaře je, a podobně. Aby to byla skutečně důvěry-



prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
[Foto: Karel Meister]

hodná konzultace, která se příliš neliší od normálního postupu vyšetření v ordinaci. Dokonce po semináři požádali někteří lékaři o zaslání toho článku, takže je vidět, že to vzbudilo pozornost.

□ Když jsme u „lékařské péče na dálku“, zastavíme se ve vašem oboru. Existují aplikace a nástroje, které umožňují vzdáleně sledovat pacienta s diabetem. Jak s nimi máte zkušenosti?

V diabetologii už je to poměrně jednoduché. Díky technologiím lze glykemii a laboratorní hodnoty jednotlivých pacientů online kontrolovat na dálku přes sdílená data, případně přes SMS či e-mail. Ale dejme tomu, že třeba jen nějakých 50 % osobních konzultací může být takto nahrazeno. Protože vidět jenom čísla není úplně dobře. Je dobré vidět toho pacienta v celku a pohovořit s ním. Ukazuje se to třeba u diabetické nohy. Pandemie přinesla výrazné zhoršení této problematiky, protože se mnozí pacienti báli jít k lékaři a jejich nálezy se výrazně zhoršily. Tam si nejsem jist, jestli je konzultace „na dálku“ úplně vhodná. Ale jestliže lékař už jednou pacienta viděl a je to jeho pacient, pak určitě nějaké zaslání fotografie může průběhu léčby výrazně prospět a snížit frekvenci návštěv.

□ Pojďme se zastavit nad pacienty s diabetem v této pandemické době. Sledujete nějaké zhoršování stavu u pacientů? Nebo nárůst počtu pacientů s obezitou?

U obezity teď nemáme přesná data, protože výzkum obezity v Čechách se odehrál asi pětkrát mezi lety 2000 a 2013 a pak se dlouho nic takového nepodařilo. Až potom se výzkum obezity podobného typu odehrál v roce 2020. A došlo k významnému nárůstu počtu obézních v populaci, takže lze očekávat, že se to se projeví v nárůstu počtu případů diabetu. Na druhou stranu je zajímavé, že konkrétní pacienti, když teď chodí na kontrolu, nepřibírají. V ordinacích se promítá to, co v celé populaci. Zatímco při jarní pandemii se lidé více báli a nechodili nikam, teď více chodí ven a žádný lockdown je neomezí. A stejně je to vidět i při kontrolách. I když je nyní pořád dost pacientů, kteří ruší svoje objednání, více než polovina jich dochází. A oni opravdu netloustnou. To mě docela překvapilo. Nejspíš preventivně působí to, že se COVID-19 velmi často zmiňuje jako nebezpečí hlavně pro tyto pacienty.

□ Určitě se setkáváte s pacienty, kteří trpí obezitou a DM a k tomu prodělali COVID-19. Co se teď na nich dá pozorovat? S jakými potížemi se potýkají po prodělané nemoci?

Já chodím také dvakrát týdně dělat praktického lékaře. Pacientů, kteří mají post-covidové potíže nebo jak se říká long covid, je samozřejmě řada. Neustále se setkávám s pacienty, kteří mají pneumonie a další následky. Ale musím říct, že v té diabetologické ambulanci se to příliš neprojevuje. Ukazuje se to, co víme z velkých studií čínských, italských a dalších, že diabetici jsou covidem méně ohroženi. Nevím, jestli to je fenomén sociální, nebo biologický, spíše asi sociální – že se prostě zavřeli doma a nevycházejí, protože vědí, že obecně diabetes a obezita mají větší tendenci k infekcím. Na druhou stranu, když už tu nemoc dostanou, pak je ten průběh mnohem závažnější a mortalita daleko vyšší. Jsou třeba studie, které dokazují, že čtyřicetiletý diabetik s COVID-19 má stejnou mortalitu jako šedesátiletý nediabetik. A šedesátiletý diabetik ji má jako sedmdesátiletý nediabetik. Čili ten posun o deset či dvacet let tam je. A když diabetik COVID-19 dostal, pak zemřel nebo měl velké komplikace.

□ Určitě tam hrají roli komorbidity, které jdou s diabetem ruku v ruce. Když teď odbočíme od covidu a zaměříme se čistě na diabetologii – jakým způsobem držit tyto komorbidity na uzdě?

Tak obecně – důležitá je prevence obezity ve společnosti. To hlavní je pohyb a včasná prevence od dětského věku. Víme,

že kdo sportuje od dětství, má celoživotní lepší prognózu než kdokoliv, kdo to nečinil. A pak jsou samozřejmě další postupy prevence diabetu – léky. Dá se obecně říci, že u obézního pacienta je nejdůležitější to, aby nedostal diabetes. Mnoho obézních je zdravých, ale obezita přináší rizika právě přes komorbidity. Takže kdybychom dokázali u všech obézních pacientů, aby nedostali diabetes, bylo by to extrémně významné, protože diabetes je při té obezitě nejvýznamnější komplikací. Dnes je samozřejmě možností včasné podání metforminu a dalších léků. Neuvěřitelně slibná je teď studie s liraglutidem, který, když se podává prediabetikům, dokáže snížit až o 80 % výskyt diabetu 2. typu. U nás to snad bude jednou povoleno a bude možné ho oficiálně indikovat podle SPC – to jsou velké úspěchy medicíny, které ukazují, že dokážeme diabetu zabránit.

□ Zmínil jste v diabetologii běžně léčivo, ale jak je dostupné a jaké jsou další dostupné léky – které vnímáte jako významné?

Je jich řada. Ovšem tady vedle sebe stojí otázka vědeckého přístupu k ochraně života pacienta a otázka úhrady pojišťovny. V těch je velmi zásadní rozpor. Když to vezmete od obézních nediabetiků nebo prediabetiků, podle studií byste mohla podat mnoho léků, které by vedly ke snížení výskytu diabetu a komplikací obezity. Ale musíte postupovat podle SPC. Takže jediný lék, který je možno podávat podle evropských a amerických guidelines na prediabetes, je metformin. Když už někdo diabetes má, máte volby poměrně velké. Kdybychom obéznímu diabetikovi chtěli redukovat hmotnost, měli bychom podat semaglutid – Ozempic, který je u nás hrazen až od glykovaného hemoglobinu 60, za určitých podmínek. Ale z hlediska pomoci tomu pacientovi s komplikacemi a v zájmu snížení dalších komplikací je v SPC napsáno podání jakémukoliv diabetikovi. Pak je další situace, kdy by měl diabetik s kardiovaskulárním onemocněním podle světových guidelines dostat inkretinový analog nebo gliflozin, ale česká zdravotní pojišťovna píše, že pacient se musí nejdříve zhoršit, aby mohl tyto léky mít. To znamená, že musí mít glykovaný hemoglobin 60 nebo více. A zase – z hlediska etického by špatně postupoval lékař, který by tomu pacientovi neřekl: „Pomocí těchto dvou skupin léků umím snížit vaši mortalitu a další komplikace hodně výrazně, ale bohužel to pojišťovna nehradí.“ Špatně



Profesor Štěpán Svačina ve své oblíbené hospůdce. [Foto: Karel Meister]

by postupoval i lékař, který by se pacienta nezeptal, zda je ochoten si tuto léčbu uhradit. To je samozřejmě správná otázka, a pokud se nepoloží, není to podle současných doporučení postupe lege artis.

□ Diabetu se věnujete intenzivně a dlouho a chystáte o něm další knihu. Prozradíte o ní více?

Chystám knihu Komplikace diabetu. Je do značné míry klasická. Zabývá se kardiovaskulárními a nekardiovaskulárními komplikacemi, u kterých je toho hodně nového. A samozřejmě pandemie COVID-19 a všechno další ukazuje řadu dalších souvislostí a komplikací diabetu, takže myslím, že si každý může počkat, co všechno tam bude. O infekcích a dalších nemocech, které diabetiky pronásledují. Určitě bude sepsána do léta, takže výtisk bude možné očekávat koncem léta nebo v prázdninovém období.

□ Závěrem vás jako předsedu redakční rady časopisu Svět praktické medicíny poprosím o krátkou rekapitulaci a zhodnocení prvního roku existence časopisu.

Jako vedoucí redaktor a předseda redakční rady to těžko mohu hodnotit. Maximálně podle ohlasů. A tyto ohlasy jsou velmi pozitivní. ČLS JEP vydává

32 časopisů a možná jich bude brzy vydávat 33. Prezidiální časopisy jsou odjakživa Časopis lékařů českých a Praktický lékař. A tohle je třetí časopis, který je tedy vydáván prezidiálně pod záštitou ČLS JEP – tedy ne pod jednotlivými odbornými společnostmi. Máme časopisy, které jsou ztrátové a máme na ně určitou ministerskou dotaci v oborech, kde nelze získat inzerci ani žádnou podporu. Pak jsou časopisy, které prosperují hraničně, a časopisy, které prosperují velmi dobře. Ale v zásadě je tam výhoda v rámci vedení ČSL JEP, že to jde do nákladů jednotlivých společností. Ale u časopisů, které jsou opravdu prezidiální, se musí předsednictvo domluvit a s příslušnými vydavateli spolupracovat. Svět praktické medicíny se velmi daří, nemá žádné ekonomické problémy. A velmi zajímavý je právě ten ohlas, nejen na české přehledové články, ale i na přehledové články z Německa a USA. To je opravdu zajímavá konfrontace české a světové medicíny, která v žádném časopise v tomto rozsahu není. Takže časopis je hoden svého názvu. Dá se říci, že v tuto chvíli je to určitě časopis s největším dopadem, protože vychází v tištěném nákladu přes 7000 kusů a posíláme ho, podobně jako Časopis lékařů českých, i elektronicky všem členům lékařské společnosti, kterých je přes 30 tisíc.

Horké aktuality v registracích EMA

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) doporučil na svém březnovém zasedání pět nových léčivých přípravků. Kolo se tedy nezadrhlo ani pod náporom nových vakcín proti onemocnění COVID-19.

Blíže opět alespoň k některým zajímavým látkám z posledních dvou měsíců...

Duvelisib v léčbě CLL a FL

Doporučena ke schválení byla léčivá látka **duvelisib** určená k léčbě dospělých osob s relabující či refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL). Duvelisib působí inhibicí fosfatidylinositol 3-kinázy p110δ (PI3K-δ) a PI3K-γ. Tyto enzymy se podílejí na proliferaci a přežití maligních B-buněčných linií a primárních CLL nádorových buněk a na imunologických drahách v mikroprostředí nádoru maligních B-lymfocytů.

V realizovaných klinických studiích významně prodlužoval dobu přežití bez jakékoli progresse onemocnění ve srovnání s ofatumumabem u pacientů s CLL po předchozích dvou a více liniích léčby. Kromě toho je jím dosahováno výrazné nádorové odpovědi u rovněž předléčených pacientů s FL. V obou případech jde o aktuálně schvalované indikace. Nejběžnějšími nežádoucími účinky jsou infekce dýchacích cest, neutropenie, anemie, trombocytopenie, bolesti hlavy, dušnost, kašel, snížená chuť k jídlu průjem/kolitida, nevolnost, zvracení, bolest břicha, zácpa, vyrážka, muskuloskeletální bolest, artralgie, pyrexie, únava a zvýšené transaminázy.^{1,2}

Ponesimod a ofatumumab - inovace v léčbě roztroušené sklerózy

Poslední dekáda byla ve znamení nebyvalého rozmachu nových terapeutických

možností v léčbě roztroušené sklerózy. Jedním z řady dnes využívaných farmakologických cílů je modulace sfiningosinových receptorů. Prvním takto působícím zástupcem byla látka fingolimod, jenž po své fosforylaci a interakci se sfiningosinovými receptory S1P v lymfatických uzlinách zadržuje zde přítomné autoagresivní lymfocyty, a zabraňuje tak jejich přestupu do centrálního nervového systému. Popisován je však i jeho stimulační účinek na buňky glie (neuroprotektivní účinek).

Podobně působí též siponimod nebo právě nejnověji doporučený **ponesimod**. Jeho indikací jsou pak aktivní relabující formy roztroušené sklerózy. V klinických studiích vedle snížení rizika relapsů také snižoval výskyt nových ložiskových zánětlivých lézí v centrálním nervovém systému. Nejběžnějšími vedlejšími účinky jsou infekce horních cest dýchacích a močových cest, dušnost a zvýšené hladiny alanintransaminázy.³ Jistě bez zajímavostí není fakt, že tatáž látka se aktuálně ukazuje být i vysoce účinná v léčbě virových infekcí (virus hepatitidy B), kde efektivně inhibuje maturaci viru.⁴ Nelze tak vyloučit, že o ní v budoucnu budeme slyšet i ve zcela jiné indikaci.

Počátkem února obdržel kladné stanovisko rovněž **ofatumumab** určený k subkutánní léčbě aktivně relabující formy roztroušené sklerózy. Pouze připomeňme, že jde o humánní anti-CD-20 protilátku, čímž výrazně potlačuje aktivaci B-lymfocytů. V klinických studiích je akcentována jeho schopnost zabránit relapsům a zpomalit progresi onemocnění. Nejběžnějšími vedlejšími

účinky jsou infekce horních cest dýchacích a reakce spojené s injekcí.⁵

Estetrol plus drospirenon - inovace mezi kontraceptivy

Na poli moderních kontraceptiv nebylo po zavedení estradiolu valerátu a posléze estradiolu v kombinacích s progesteriny příliš nového. Aktuálně horkou novinkou je však kombinace dnes již osvědčeného drospirenonu a **estetrolu**. Estetrol je nový chemicky syntetizovaný estrogen, který je produkován pouze játry lidského plodu během těhotenství a do mateřského oběhu se dostává placentou. Estetrol potlačuje aktivitu hormonu stimulačního folikuly, drospirenon potlačuje aktivitu luteinizačního hormonu. Důsledkem je potlačená ovulace a dosažený antikoncepční účinek.^{6,7}

Cefiderocol - inovace mezi antibiotiky

Možnosti antibakteriální léčby recentně významně rozšířilo schválení **cefiderocolu**. Jde o nového zástupce cefalosporinů, který inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (hlavně PBP3). Bakteriální vstup cefiderocolu se však liší od dnes užívaných zástupců β-laktamů. Cefiderocol se váže na trojmočné železo prostřednictvím svého katecholového zbytku a tvoří chelatační komplex. To umožňuje, aby byl cefiderocol aktivně transportován do periplazmatického prostoru prostřednictvím absorpčních systémů sideroforu, a navíc i pasivní difuzí.^{8,9} Schválen je nyní k intravenózní léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními

mikroorganismy u dospělých. Další novinkou je schválení generického **tigecyklinu** určeného k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání či komplikovaných abdominálních infekcí.

Závěrem

Dobrou zprávou je, že pokrok ve vývoji nových látek nenastává pouze v oblasti

léčby COVID-19. Z dalších látek, které obdržely v posledních týdnech kladné stanovisko CHMP, tak ještě uveďme např. **somapacitan** určený k léčbě dospělých s nedostatkem růstového faktoru (AGHD), s odkazem na kladné výsledky ve studii REAL 1,¹⁰ či **icosapentethyl** s potenciálem snižovat kardiovaskulární riziko u osob s vysokým KV rizikem.¹¹ Bez povšimnutí by nemělo zůstat ani

nové antiepileptikum **cenobamat**, sedativum **remimazolam**, látka **risdiplam** určená k léčbě spinální muskulární atrofie či antineoplastika **pemigatinib** (druholiniová léčba pokročilého/metastazujícího cholangiokarcinomu), **selinexor** (léčba relabujícího nebo refrakterního mnohočetného myelomu) a **dostarlimab** (léčba pokročilého nebo rekurentního karcinomu endometria).

Literatura

1. Frustaci AM, Tedeschi A, Deodato M, et al. Duvelisib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(11):1299-1309.
2. Patel K, Danilov AV, Pagel JM. Duvelisib for CLL/SLL and follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(19):1573-1577.
3. Baldin E, Lugaresi A. Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(16):1955-1964.
4. Fauzyah Y, Ono C, Torii S, et al. Ponesimod suppresses hepatitis B virus infection by inhibiting endosome maturation. *Antiviral Res* 2021;186:104999.
5. Roach CA, Cross AH. Anti-CD20 B cell treatment for relapsing multiple sclerosis. *Front Neurol* 2021;11:595547.
6. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, et al. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 2021:S0010-7824(21)00058-5.
7. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021;103(4):213-221.
8. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2019;79(3):271-289.
9. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):226-240.
10. Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, et al. Once-weekly somapacitan is effective and well tolerated in adults with gh deficiency: a randomized phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4):e1358-76.
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.

SÍLA S ELEGANCÍ

Zvolte si přípravek KESIMPTA jako první volbu
v léčbě relabující roztroušené sklerózy

 **VYSOKÁ A SETRVALÁ ÚČINNOST¹**

 **CÍLENÁ LÉČBA S PŘESNÝM DÁVKOVÁNÍM¹**

 **FLEXIBILITA¹**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • **Zkrácená informace** • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progressivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jádrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 26.3.2021 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: 1. SPC Kesimpta, datum poslední revize 26. 3. 2021.

COVID-19: aktuální přehled

MUDr. Jan Vachek

Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení, Klatovská nemocnice a.s.

Infekce virem SARS-CoV-2, známá jako COVID-19 (COroNaVirus Disease-19), byla původně zjištěna v Číně v prosinci 2019 a následně se rychle rozšířila do celého světa. Průběh onemocnění COVID-19 se pohybuje od mírných stavů podobných chřipce až po závažné – i život ohrožující – stavy s rozvojem akutního respiračního selhání. Tito pacienti jsou často přijímáni na jednotky intenzivní péče v souvislosti se syndromem akutní respirační tísně (ARDS). Cílem tohoto sdělení je podat aktuální informace o problematice COVID-19, především o aktuálně užívaných terapeutických postupech.

První případy koronavirové infekce 2019 (COVID-19) se vyskytly v Číně a rychle se vyvinuly v epidemii soustředěnou v provincii Chu-pej. V současné době se pandemie rozšířila do celého světa a Spojené státy hlásí dosud nejvyšší počet případů. Aktuální epidemiologické údaje jsou k dispozici na www.who.int, www.cdc.gov a www.ecdc.europa.eu. Ke konci března 2021 bylo na celém světě téměř 130 milionů potvrzených případů a téměř 3 miliony úmrtí.

Etiologické agens

Těžký akutní respirační syndrom způsobuje coronavirus 2 (SARS-CoV-2), RNA virus, který patří do rodu *Betacoronavirus* (BetaCoV). Tento rod zahrnuje také SARS-CoV, který byl zodpovědný za epidemii v letech 2002 a 2003. Během pandemie COVID-19 SARS-CoV-2 opakovaně mutoval, což vedlo ke vzniku různých virových mutací (VOC – variants of concern). V mnoha zemích se rozšířily především tři hlavní varianty, které jsou virulentnější – tzv. britská mutace (B.1.1.7), jihoafrická (B.1.135) a brazilská (P.1). Některé z nich mohou vést k závažnějším onemocněním a jsou nakažlivější.

Patogeneze

Patogeneze není zcela pochopena. Pro vstup do buňky virus používá angioten-

zin konvertující enzym 2 (ACE2) jako receptor, který se váže na ACE2 pomocí „spike“ glykoproteinu na virovém obalu. V reakci na virové antigeny imunitní buňky uvolňují prozánětlivé cytokiny a chemokiny, což může vést k nekontrolované systémové zánětlivé reakci. Jedná se o jeden z klíčových mechanismů vedoucích k rozvoji syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Starší obavy ze zvýšení rizika infekce u nemocných léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany) se nepotvrdily.

Epidemiologie

Mezi epidemiologické rizikové faktory patří jakékoli prostředí s vyšší pravděpodobností expozice infikovanému jednotlivci, zejména přímým kontaktem ve vnitřním prostředí (např. učebny, zasedací místnosti, čekárny ve zdravotnických zařízeních). Prolongovaný kontakt zvyšuje riziko infekce. Přenos kontaktem s předměty nebo materiály se zdá méně významný, než se původně předpokládalo. Mezi rizikové faktory pro těžkou versus mírnou infekci patří pokročilý věk (u pacientů ve věku ≥ 80 let je úmrtnost uváděna až 15 %, přičemž může být podhodnocena nezahrnutím oligosymptomatických průběhů), mužské pohlaví, chronické onemocnění, kardiovaskulární onemocnění včetně hypertenze,

malignity, diabetes mellitus, aktivní nikotinismus, obezita a pravděpodobně i imunodeprese. Obyvatelé sociálních zařízení jsou ve zvláště vysokém riziku. O roli těhotenství jako rizikového faktoru pro závažné onemocnění se diskutuje; systematický přehled naznačil mírně vyšší riziko těžšího průběhu s nutností přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) u těhotných žen, přičemž hlavními rizikovými faktory jsou preexistující diabetes, hypertenze, zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) a vyšší věk matky. Riziko předčasného porodu a smrti matky bylo zvýšeno přibližně trojnásobně.

Inkubační doba

Inkubační doba je obvykle od 2 do 14 dnů (v průměru 5 dní, > 95 % případů se vyvíjí do 11. dne). Virová zátěž vylučování je pravděpodobně nejvyšší v době nástupu příznaků a krátce poté; může však trvat déle u pacientů, u kterých se rozvine závažná infekce. Nakažlivost se u většiny případů odhaduje na maximálně 10 dní (resp. 14 u agresivnějších mutací) od nástupu příznaků, u některých pacientů se závažným průběhem COVID-19 se může vylučovat virus schopný replikace po dobu až 3 týdnů, zejména v případě kritického onemocnění nebo stavu s oslabenou imunitou.

Klinický průběh

Klinický průběh se může značně lišit – od asymptomatické/subklinické infekce až po těžkou pneumonii s ARDS:

- 1. Symptomatická nekomplikovaná infekce:** Pacienti mají nespecifické viremické projevy, jako je horečka, kašel, dušnost, malátnost, myalgie, bolest v krku, bolesti hlavy, průjem, rýma nebo ucpaný nos, zánět spojivek a anosmie. Pacienti s mírnými nebo nekomplikovanými infekcemi nebývají dehydratováni, nemívají dušnost. Starší jedinci a pacienti se sníženou imunitou mohou mít atypické příznaky.
- 2. Mírná pneumonie:** Nepřítomnost níže uvedených kritérií těžké pneumonie.
- 3. Těžká pneumonie:** Horečka nebo jiné příznaky infekce dýchacích cest s aspoň jedním z následujících parametrů: těžká dechová tíseň, tachypnoe > 30/min nebo saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi (měřeno pulzní oxymetrií) (SpO₂) na vzduchu v místnosti < 90 %.
- 4. ARDS:** Vyskytuje se až u 15 % hospitalizovaných pacientů s COVID-19.
- 5. Sepse a septický šok:** Incidence sepse u pacientů s COVID-19 není dobře popsána. Výskyt septického šoku v publikovaných zprávách byl velmi variabilní a pohyboval se mezi 2 % a 20 %.
- 6. U dětí a mladých dospělých byly popsány postinfekční jevy,** jako je multisystémový zánětlivý syndrom (multi-systemic inflammation syndrome, MIS) – onemocnění podobné Kawasakiho chorobě.

Na začátku pandemie byl průběh onemocnění mírný u asi 80 % diagnostikovaných pacientů. Přibližně u 15 % pacientů se vyvinula závažná infekce s dušností a hypoxií a většina z nich měla rentgenové příznaky pneumonie. Během prvních měsíců pandemie mělo zhruba 5 % diagnostikovaných symptomatických pacientů závažný průběh s akutním respiračním selháním, šokem a multiorgánovou dysfunkcí. U kriticky nemocných pacientů s COVID-19 se úmrtnost zpočátku blížila k 50 %. V kohortě italských pacientů vyžadovalo přijetí na JIP 16 % hospitalizovaných pacientů. Ve výsledcích studie SOLIDARITY zveřejněné v říjnu 2020 na základě hodnocení průběhu > 11 000 hospitalizovaných pacientů byla celková míra úmrtnosti 12 % a míra úmrtnosti u osob ventilovaných při vstupu do studie byla 39 %. Celková míra úmrtnosti se v dané zprávě liší podle

země, způsobu testování a v závislosti na demografických charakteristikách. Na konci roku 2020 bylo v British Medical Journal (BMJ) publikováno osmifaktorové rizikové skóre úmrtnosti pacientů hospitalizovaných s COVID-19 (Knight et al., 2020). Je založeno na věku, pohlaví, počtu komorbidit, Glasgowské škále kómatu (GCS, Glasgow Coma Scale), dechové frekvenci, saturaci kyslíkem, hladině močoviny a hladině C-reaktivního proteinu (CRP). Různé další kalkulátory jsou k dispozici online (např. na MDCalc), včetně skóre 4C používaného k odhadu rizika nemocniční úmrtnosti (Amir et al., 2020). Klinicky se pacienti s mírnou infekcí obvykle uzdraví během 1 až 2 týdnů, přičemž u některých se vyskytnou dlouhodobé nespecifické příznaky trvající 12 týdnů (event. i déle) a někdy i další postvirové příznaky (zejména dušnost, únava, bolest na hrudi a kašel); mohou následovat po akutním onemocnění COVID-19 a připomínat chronický únavový syndrom.

Diagnostika

Diagnostické testy

Identifikace etiologického agens: Za referenční standard je považováno RT-PCR z nazofaryngeálních výtěrů. Mezi další typy vzorků patří vzorky dolních dýchacích cest (pouze u intubovaných pacientů; endotracheální aspiráty [ETA] nebo bronchoalveolární laváž [BAL]) a neindukované sputum. Jelikož se citlivost testů může lišit, je třeba zvažovat infekci i na základě klinického podezření také u nemocných s negativními výsledky testů.

Laboratorní testy: Pacienti mají obvykle leukopenii a lymfopenii, ale může se také objevit leukocytóza. Hladiny prokalcitoninu jsou obvykle normální, ale mohou být zvýšeny u pacientů vyžadujících přijetí na JIP. Hladiny sérových aminotransferáz mohou být zvýšeny. Hladina trombocytopenie, feritinu, CRP a D-dimerů koreluje se závažností onemocnění.

Zobrazovací metody

- 1. Rentgen hrudníku:** Nejčastěji se jedná o oboustranný zápal plic.
- 2. Počítačová tomografie hrudníku (CT):** Radiografické abnormality lze pozorovat brzy, ještě před nástupem příznaků. Obvykle jsou bilaterální, vykazují periferní distribuci a jsou častěji umístěny v dolních lalocích. Rozsáhlé zakalení charakteru mléčného skla (GGO, ground glass opacity) lze pozpo-

rovat zejména ve druhém týdnu nemoci. Časté je též ztlustění pleury, pleurální výpotek a lymfadenopatie.

Klinické parametry

Již při prvním kontaktu je nezbytné zhodnocení krevního tlaku, SpO₂ a rychlé stanovení skóre (qSOFA).

Diferenciální diagnostika

Positivní výsledek testování nesmí vést k automatickému určení diagnózy COVID-19 bez zvažení možných dalších příčin respirační tísně. Mezi další možné příčiny respirační infekce patří:

1. Chřipka (v letošní sezoně raritně).
2. Jiné virové respirační infekce (např. CMV pneumonie u imunosuprimovaných).
3. Atypická pneumonie.
4. Pneumocystová pneumonie.
5. Další příčiny ARDS (např. u HIV pozitivních, imunosuprimovaných).
6. Blízkovýchodní respirační syndrom (MERS).

Léčba

Protivirová terapie

V současnosti (březen 2021) je léčba onemocnění COVID-19 stále do značné míry symptomatická. **Nejpřesvědčivější dostupné údaje jsou o glukokortikoidech (dexamethason), především u nemocných vyžadujících mechanickou ventilaci nebo oxygenoterapii.** V případě remdesiviru se doporučení různí. Množství dat podporujících používání tocilizumabu narůstá. Jako perspektivní se zdá užívání monoklonálních protilátek v iniciačních stádiích infekce. Užívání jakýchkoli jiných léků je již kontroverznější.

V srpnu 2020 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) Nouzové povolení k použití (EUA) pro použití rekonvalescentní plazmy COVID-19 k léčbě suspektních nebo laboratorně potvrzených případů COVID-19 – v případě hospitalizovaných pacientů. Randomizovaná kontrolovaná studie zveřejněná v listopadu 2020 však neprokázala přínos z použití rekonvalescentní plazmy a tisková zpráva z 15. ledna 2021 ze studie RECOVERY hlásila nedostatek přínosu pro snížení mortality, což vedlo k rozhodnutí zastavit nábor do této části studie po randomizaci > 10 000 pacientů. To bylo potvrzeno v následné metaanalýze. Na základě nepublikovaných a předběžných údajů byla prezidentovi Spojených států podána dávka koktejlu antivirových

monoklonálních protilátek REGN-COV2 (kasirivimab a imdevimab). Tento lék, který obdržel předběžné schválení od FDA 21. listopadu 2020, je stále zahrnut mezi režimy studované ve studii RECOVERY, spolu s baricitinibem a dimethylfumarátem. V současnosti je již dostupný i v České republice pro použití v iniciálních stádiích infekce u rizikových pacientů.

Předběžné údaje u jedné studie s kolchicinem u ambulantních pacientů (s rizikovými faktory pro závažnější onemocnění), kterým byla léčba podána do 24 hodin od diagnózy, naznačují snížení potřeby následné hospitalizace.

Údaje týkající se hydroxychlorochinu a lopinaviru/ritonaviru (studie RECOVERY) vedly k zastavení náboru v těchto ramenech; zdá se, že výsledky studie vylučují jakýkoli významný přínos těchto léků pro snížení úmrtnosti. Předběžné výsledky studie SOLIDARITY tyto závěry potvrzují. Nedávná studie podobně nepotvrdila přínos profylaxe hydroxychlorochinem. Nouzové schválení pro chlorochin a hydroxychlorochin, vydané v březnu 2020, bylo zrušeno 15. června 2020.

V pokročilém stadiu je studie RECOVERY, která testuje několik intervencí současně. Dexamethason v dávce 6 mg denně po dobu 10 dnů (nebo do propuštění z nemocnice) prokázal účinnost na snížení celkové úmrtnosti (z 25,7 % na 22,9 %); tento účinek byl nejvýraznější u pacientů vyžadujících mechanickou ventilaci v době randomizace (úmrtnost 41,4 % vs. 29,3 %) a u pacientů vyžadujících oxygenoterapii bez invazivní mechanické ventilace při vstupu do studie (26,2 % vs. 23,3 %). Metaanalýza zveřejněná v září 2020 potvrdila přínos glukokortikoidů, které se široce používají u pacientů vyžadujících doplňkový kyslík nebo vyšší úroveň ventilační podpory.

Výsledky dvou studií, malé čínské studie a větší mezinárodní studie (ACTT-1), podporují použití remdesiviru, zejména u neventilovaných hospitalizovaných osob vyžadujících podpůrnou oxygenoterapii. V těchto studiích byla v remdesivirové větvi významně zkrácena doba zotavení. Výsledky větší studie SOLIDARITY, zveřejněné v předběžné formě 15. října 2020, však nepodporují žádné klinicky významné výhody tohoto léku v léčbě COVID-19. V současné době existují různá doporučení ohledně užívání remdesiviru, přičemž některá stanoviska doporučují jeho použití u hospitalizova-

ných pacientů vyžadujících oxygenoterapii a jiná u kohokoli s COVID-19.

První randomizovaná studie s lopinavirem/ritonavirem byla interpretována tak, že nevykazovala přínos, ačkoli byla příliš malá na to, aby vyloučila relevantní přínos pro snížení úmrtnosti. Předběžná data z mnohem větších studií RECOVERY a SOLIDARITY nenačínají žádný efekt na mortalitu, ale kompletní závěr není dosud k dispozici. Počáteční studie o použití tocilizumabu (humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6) prokázaly rozporuplné výsledky, přičemž některé naznačují potenciální přínos s menší potřebou mechanické ventilace, ale žádný rozdíl v úmrtnosti. Studie REMAP-CAP prokázala zvýšení dnů bez podpory orgánů, snížení úmrtnosti v nemocnici a zlepšení 90denního přežití při použití tocilizumabu a sarilumabu, zejména u kriticky nemocných pacientů vyžadujících respirační podporu, kteří byli zařazeni do 24 hodin od přijetí na JIP. Předběžné výsledky studie RECOVERY, která zahrnovala hospitalizované pacienty s pokročilým onemocněním COVID-19 (byli definováni jako nemocní s potřebou oxygenoterapie a CRP ≥ 75 mg/l), ukazují pokles 28denní úmrtnosti, snížení potřeby invazivní mechanické ventilace a dřívější propuštění z nemocnice v případě podávání tocilizumabu. V listopadu 2020 bylo vydáno povolení k nouzovému použití pro další imunomodulační léčivo, inhibitor Janusovy kinázy (JAK) baricitinib, v kombinaci s remdesivirem u středně těžce až těžce nemocných jedinců, na základě předběžných údajů (ACTT-2) ukazujících čas na zotavení. Terapie bamlanivimabem (SARS-CoV-2 neutralizující protilátka LY-CoV555) je užívána zejména u nehospitalizovaných pacientů s časnou infekcí a vysokým rizikem vzniku závažného onemocnění. Probíhající studie ACTT-3 (interferon beta-1a) a ACTT-4 (baricitinib vs. dexamethason) zkoumají účinky přidání různých protizánětlivých léků k remdesiviru. Je studována řada dalších farmak (včetně ivermektinu, interferonu beta-1b a beta-1a, ribavirinu, fluvoxaminu, favi-piraviru, vitamínu C, vitamínu D a zinku).

Symptomatická terapie

Léčba COVID-19 je stále do značné míry podpůrná. U pacientů s respiračním selháním a šokem je standardem kyslíková terapie s cílem $SpO_2 \geq 90$ %

(≥ 92 –95 % u těhotných žen) – iniciální průtok kyslíku je 5 l/min s titrací podle potřeby. Při podezření na bakteriální superinfekci (elevace prokalcitoninu) jsou indikovány antibiotika. Přestože se empirická ATB terapie často užívá u pacientů s COVID-19 a pneumonií jako součást podpůrné péče, v nedávné metaanalýze se ukázal nízký výskyt bakteriálních infekcí (6,9 %), u ventilovaných pacientů byl mírně vyšší.

Mezi nespecifické terapeutické postupy s možným přínosem patří polohování s pronací, a zejména zvýšené dávky **profylaxe tromboembolické nemoci**. Zdá se, že terapeutická antikoagulace může mít příznivé účinky u pacientů se středně těžkým COVID-19, ale také může potenciálně vést k poškození krvácivými komplikacemi u pacientů se závažným COVID-19.

Léčba sepse (a septického šoku) probíhá podle obecných zásad léčby sepse.

Některé specifické postupy zahrnují používání neinvazivní ventilace a odklon od velmi rané intubace; se zohledněním plicní poddajnosti, která může být často normální, a proto vyžaduje nižší pozitivní endexpirační tlak (PEEP) a plató tlaky; včasné polohování do pronační polohy.

Závěr

Positivním důsledkem pandemie, která nyní trvá déle než rok, je skutečnost, že jsme nyní mohli s touto chorobou získat mnoho zkušeností. Pacienti s COVID na jednotce intenzivní péče se nyní stali rutinou. Díky této zkušenosti a některým terapeutickým modalitám (žádný „game-changer“ však zatím není k dispozici) snad mortalita poklesne. Další dobrou zprávou je, že po těžší infekci SARS-CoV2 poskytují neutralizující protilátky podle potvrzených vyšetření ochranu před opakováním po dobu nejméně šesti měsíců. Proto se doporučuje provést očkování až několik měsíců po těžší infekci. Dalšími velmi povzbudivými zprávami jsou výsledky vakcín – Biontech/Pfizer, Moderna a také data vakcín Oxford/AstraZeneca. Všechny vykazují velmi dobré účinky, jiné již byly schváleny. Byly popsány ojedinělé případy trombózy žilních splavů jako velmi vzácný vedlejší účinek vakcíny AstraZeneca, což však nemění doporučení pro očkování. Kromě toho již můžeme očekávat, že do konce tohoto roku budou nové vakcíny přizpůsobeny aktuálním mutacím.

Literatura

1. Amir H, Chagla Z, Jaeschke R, Prebtani A. Survival guide. 1st Edition McMaster University, Department of Medicine Hamilton, ON, Canada. Can J Gen Int Med [Internet]. 2020 Apr. 20 [citováno 2021 Apr. 4]; 15 (5 (COVID)). Dostupné z: <https://cjmim.ca/index.php/csim/article/view/453>.
2. Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/Covid2019/MimoNemocnice-0321.pdf>.
3. Evidenzbasierte Informationen zum Coronavirus. UB Mainz (uni-mainz.de). Dostupné z: <https://www.ub.uni-mainz.de/de/evidenzbasierte-informationen-zum-coronavirus>.
4. Gregorová J, Murínová I, Linhartová A. Farmakoterapie COVID-19 – verze 13, 31. 1. 2021. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP. Dostupné z: https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-farmakoterapie-v_13-31012021.pdf.
5. Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ 2020; 370: m3339. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>.
6. Long Covid – Was wir über Langzeitfolgen von Covid-19 wissen (deutschlandfunk.de). Dostupné z: https://www.deutschlandfunk.de/long-covid-was-wir-ueber-langzeitfolgen-von-covid-19-wissen.2897.de.html?dram:article_id=492315.

Inzerce

Právě vychází

V distribuci od 15. 5. 2021



Léčba obezity přehledně a prakticky

Dita Pichlerová a kol.

Kniha vznikla pod vedením zkušené autorky a odbornice v oblasti léčby obezity MUDr. Dity Pichlerové, Ph.D. Na jejím napsání se podílelo celkem osm autorů, jejími recenzenty jsou prof. MUDr. Martin Fried, CSc., a prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Kniha je celobarevná v pevné vazbě a na 264 stranách jsou zde shrnuty současné poznatky o reálných možnostech léčby obezity na základě medicíny založené na důkazech. Zohledňuje a rozebírá možnosti, které může lékař svým pacientům v léčbě obezity a udržení cílové

váhy nabídnout – dietoterapii, léčbu pohybem, psychologické přístupy, farmakoterapii i chirurgické metody. Speciální kapitola je věnována obézním pacientům s diabetem. V knize jsou rozebrány i alternativní a experimentální metody léčby obezity. Kniha se nevyhýbá ani oblastem, jako jsou např. sexualita, neplodnost a nádorová onemocnění, které v souvislosti s obezitou mohou pro pacienta znamenat určitou limitaci a je vhodné na ně při léčbě obezity myslet.

OBSAH

Úvod

1 Proč léčit obezitu? (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

2 Obézní pacient v ambulanci praktického lékaře (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

3 Dietoterapie obezity (Bc. Lucie Kašparová, DiS., Mgr. Kristina Šístková)

4 Léčba obezity pohybem (MUDr. Ing. Tomáš Větrovský, Ph.D.)

5 Psychologické přístupy v léčbě obezity (PhDr. Iva Málková)

6 Současné možnosti farmakoterapie obezity v České republice (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

7 Léčba obézních pacientů s diabetem (prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.)

8 Bariatriká léčba obezity a diabetu (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

9 Experimentální a alternativní metody léčby obezity – mýty a omyly (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

10 Obezita a sexualita (MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.)

11 Obezita a neplodnost (doc. MUDr. Zlatko Pastor, Ph.D.)

12 Obezita a nádorová onemocnění (MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.)

O autorech knihy

Rejstřík

K dostání u vašich knihkupců nebo na www.axonite.cz

Časté bolesti hlavy: hodnocení a léčba

Za článkem následuje komentář

Anne Walling, MB, ChB
University of Kansas School of Medicine–Wichita,
Wichita, Kansas

Nejčastějšími bolestmi hlavy jsou obvykle migréna nebo tenzní typ bolesti hlavy a často je zhoršuje nadužívání léků. Opakované bolesti hlavy mohou vyvolat centrální senzibilizaci a transformaci na chronické bolesti hlavy, které jsou nesnesitelné, obtížně léčitelné a způsobují významnou nemocnost a náklady. Úplná anamnéza je nezbytná k identifikaci nejpravděpodobnějšího typu bolesti hlavy, vážných sekundárních bolestí hlavy a významných komorbidit. Deník bolesti hlavy může dokumentovat frekvenci bolesti hlavy, příznaky, iniciační a exacerbující stavy a reakci na léčbu v průběhu času. U všech pacientů je indikováno neurologické vyšetření a fyzikální vyšetření zaměřené na hlavu a krk. Ačkoli jsou závažná onemocnění vzácná, musí být vyloučena z anamnézy pacienta pomocí screeningových nástrojů, jako jsou SNNOOP10, neurologická a fyzikální vyšetření, cílené zobrazovací metody apod. U pacientů s častými bolestmi hlavy by mělo být prozkoumáno podezření na nadužívání léků proti bolesti. Farmakologická anamnéza by měla zahrnovat analgetika a volně prodejné léky a také přípravky (včetně opiátů), jež lze získat z jiných zdrojů. Pacienti, kteří nadužívají opiáty, barbituráty nebo benzodiazepiny, vyžadují pomalé snižování dávky a případně hospitalizaci, aby se zabránilo náhlému vysazení. U pacientů, kteří nadužívají jiné látky, se může obvykle přistoupit k rychlejšímu vysazení. Důkazy o přínosu léků, jako je topiramát, při terapii pacientů s nadužíváním léků proti bolesti hlavy jsou nesourodé. Pro léčbu základních bolestí hlavy je nezbytný individualizovaný plán léčby založený na důkazech, zahrnující farmakologické a nefarmakologické strategie. Pacientům s častou migrénou, tenzním typem bolesti hlavy a cluster headache (klastrovými bolestmi hlavy) by měla být nabídnuta profylaktická léčba. Komplexní plán péče zahrnuje řešení rizikových faktorů, spouštěčů bolesti hlavy a běžných komorbidních stavů, jako jsou deprese, úzkost, zneužívání návykových látek a syndromy chronické muskuloskeletální bolesti, které mohou snížit účinnost léčby. Pro sledování pokroku je důležité pravidelné naplánované sledování.

U pacientů se stále častějšími bolestmi hlavy se mohou objevit deaktivující příznaky. Předpokládá se, že biochemické, metabolické a další změny vyvolané častými bolestmi hlavy (anebo léky) způsobují centrální senzibilizaci a neuronální dys-

funkci, která vede k nevhodné reakci na neškodné podněty, ke snížení prahových hodnot pro spuštění reakce na bolest, přehnané reakci na podněty a přetrvávání bolesti po odstranění podnětujícího faktoru.^{1–4} Společně tyto změny vedou ke stále častějším –

a často každodenním – bolestem hlavy a souvisejícím příznakům. Každý rok u 3 až 4 % pacientů s epizodickou migrénou nebo tenzním typem bolesti hlavy (TTH, tension type headache) dochází k eskalaci do chronických forem.^{5,6}

Klíčová doporučení pro praxi

Klinická doporučení	Hodnocení důkazů	Komentář
Lékaři by měli provést kompletní vyšetření nejen u pacientů s častými nebo se stupňujícími se bolestmi hlavy, ale i u pacientů s dlouhodobými bolestmi hlavy, protože se u nich mohl vyvinout nový typ bolesti hlavy nebo může být současná diagnóza nepřesná ^{18–21, 26, 27}	C	Konsensus odborníků a několik diagnostických studií ukazujících vysokou míru chybné diagnózy bolesti hlavy, zejména migrény a bolestí dutin
Neurovizuální metody jsou indikovány u pacientů s bolestmi hlavy s novými rysy, neurologickými deficity, trigeminovými autonomními bolestmi hlavy nebo s podezřením na intrakraniální abnormalitu ^{18–21, 30–32}	C	Odborná shoda vycházející z obav, že intrakraniální podmínky mohou napodobovat jednostranné autonomní příznaky trigeminových autonomních bolestí hlavy
U všech pacientů s častými nebo rostoucími bolestmi hlavy by mělo být vyšetřeno nadužívání léků ^{18–21, 34}	C	Konsensus odborníků založený na několika observačních studiích, které ukazují, že nejméně 30 % až 50 % pacientů s chronickou bolestí hlavy nadužívá léky
Profylaktická a akutní léčba by měla být nabízena pacientům s častou migrénou, s tenzním typem bolesti hlavy, cluster headache nebo s jinými primárními bolestmi hlavy ^{18–21, 44–52}	C	Konsensus odborníků založený na studiích a metaanalýzách podporujících účinnost profylaktické a akutní terapie při snižování počtu a závažnosti epizod bolesti hlavy
Do strategií léčby častých bolestí hlavy by měly být zahrnuty nefarmakologické terapie, jako je relaxace s biofeedbackem nebo bez něj, kognitivně-behaviorální terapie, akupunktura a fyzikální terapie ^{18–20, 47, 53}	C	Konsensus odborníků na podporu biofeedbacku při léčbě tenzního typu bolesti hlavy (metaanalýza) a několik studií podporujících výhody jiných metod

A – konzistentní, kvalitní důkazy zaměřené na pacienta; B – nekonzistentní důkazy orientované na pacienta s omezenou kvalitou; C – shoda, důkazy zaměřené na onemocnění, obvyklá praxe, značkový posudek nebo série případů.

Nejlepší postupy v neurologii – doporučení z výběru kampaně „Choosing wisely“

Doporučení	Sponzorská organizace
Nedoporučujeme na léčbu bolesti hlavy dlouhodobé nebo časté užívání volně prodejných léků proti bolesti	American Headache Society
Nepředepisujte léky obsahující opioidy nebo butalbital jako léčbu první linie pro opakující se bolesti hlavy	American Headache Society
Neprovádějte neurovizuální studie u pacientů se stabilními bolestmi hlavy, které splňují kritéria pro migrénu	American Headache Society
Pokud je k dispozici zobrazení magnetické rezonancí, neprovádějte počítačovou tomografii pro bolesti hlavy, kromě nouzových situací	American Headache Society

Zdroj: Další informace o kampani Choosing Wisely naleznete na adrese <https://www.choosingwisely.org>. Informace o podpoře citací a hledání doporučení Choosing Wisely relevantních pro primární péči najdete na <https://www.aafp.org/afp/recommendations/search.htm>.

Odhaduje se, že 2–4 % dospělých v USA trpí chronickými bolestmi hlavy a více než 30 % z nich uvádí denní příznaky.^{6–8} Jakmile dojde k centrální senzibilizaci, bolesti hlavy se obtížně léčí a způsobují podstatnou morbiditu. Průměrné roční náklady na chronickou migrénu (včetně ztráty produktivity a lékařské péče) jsou více než třikrát vyšší než náklady na epizodickou migrénu.^{9, 10}

zaměřuje na migrénu, přístup je použitelný i pro jiné typy bolesti hlavy.

Rizikové faktory pro eskalaci z epizodické na chronickou bolest hlavy

Identifikace rizikových faktorů pro eskalaci z epizodické na chronickou bolest hlavy umožní lékařům i pacientům dávat pozor na časné známky eskalace a mít povědomí o potřebě řešit ovlivnitelné rizikové faktory, zejména nadužívání léků.

Nejsilnějšími prediktivními faktory pro progresi bolesti hlavy jsou časté epizody bolesti hlavy na počátku léčby a nadužívání léků¹¹ (**tabulka 1**).^{2,7,8,11} Definice chronické migrény a TTH specifikují, že příznaky se vyskytují nejméně 15 dní v měsíci, ale centrální senzibilizace se může vyskytovat při nižších frekvencích.⁵ Migréna může mít prahovou hodnotu pro centrální senzibilizaci čtyři epizody za měsíc.¹¹ Příznaky predikující eskalaci migrény jsou pulzující silná bolest, fotofobie, fonofobie a ataky trvající déle než 72 hodin.¹² Dlouhá doba ataky a nevolnost jsou prediktivní pro vývoj chronické TTH.¹³ S délkou a trváním je silně spojena alodynie, která může být známkou centrální senzibilizace.^{13,14} Nejvyšší riziko spojené s užíváním léků je u opioidů, následují triptany, ergotaminy a neopioidní analgetika.^{7,11}

Tento článek si klade za cíl pomoci lékařům při identifikaci pacientů s rizikem eskalace do chronické bolesti hlavy a představuje přístup k prevenci takové eskalace. Ačkoli se citovaná literatura

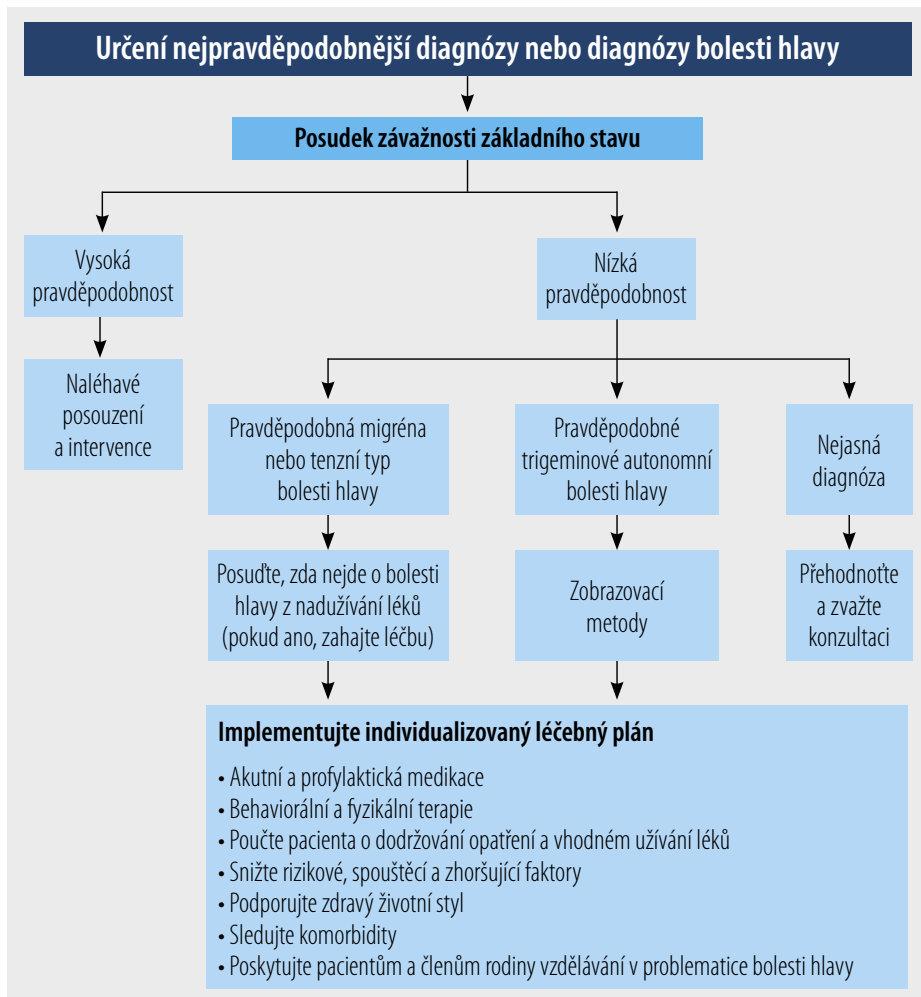
Tab. 1 – Rizikové faktory pro eskalaci epizodické migrény na chronickou migrénu [2, 7, 8, 11]

Rizikový faktor	Poměr pravděpodobnosti (95%)	Komentáře
Počet dnů s bolestí hlavy za měsíc *		
0–4	1,00 (referenční)	–
5–9	7,6 (2,2–26,1); p = 0,001	
10–15	25,4 (7,6–84,5); p = 0,001	
Nadužívání léků *†		
Opioidy	4,4 (0,3–59,7)	–
Triptany	3,7 (0,8–16,4)	
Ergotaminy	2,9 (0,4–23,0)	
Analgetika	2,7 (0,6–11,7)	
Obezita (BMI > 30 kg/m ²)	5,53 (1,4–21,8)	Může vysvětlit další asociace (např. poruchy spánku)
Diabetes mellitus	3,34 (0,96–12,3); p = 0,059	Není významné po úpravě BMI a výchozí frekvenci bolesti hlavy
Artritida	3,29 (1,03–10,5); p < 0,05	Není významné po úpravě BMI a výchozí frekvenci bolesti hlavy
Poranění hlavy nebo krku	Muži: 3,3 (1,0–19,8) Ženy: 2,4 (1,0–10,8)	Žádný vztah se závažností ani časem od zranění

BMI = body mass index.

* – Vysoce významné v multivariční analýze přizpůsobené jiné proměnné.

† – Užití jakéhokoliv léku na bolest hlavy 10 nebo více dní v měsíci.



Obr. 1 – Diagnostický přístup k pacientovi s častými bolestmi hlavy.

Chronická bolest (zejména muskulo-skeletální bolest) a obezita jsou silně spojeny s chronifikací.¹⁵ Asociace s chrápáním, poruchami spánku, diabetem a artritidou ztrácejí na významu, pokud kontrolujeme index tělesné hmotnosti a frekvence bolesti hlavy.¹¹ S frekvencí bolestí hlavy je spojeno několik psychiatrických stavů, např. endogenní (velká) depresivní porucha, bipolární porucha, úzkost. Není jasné, zda se jedná o rizikové faktory či komorbidity, nebo zda mají společnou etiologii s chronickými bolestmi hlavy.^{6, 16} Zejména ve středním věku jsou se zvyšující se frekvencí bolesti hlavy spojeny stresující životní události.¹⁷

Přístup k pacientovi s častými bolestmi hlavy

Algoritmus pro hodnocení pacientů s častými bolestmi hlavy je uveden na obrázku 1.

Určení typu a druhu bolesti hlavy

Úplné posouzení k objasnění frekvence, typu a závažnosti bolesti hlavy

vyžaduje čas, ale je to investice do úspěšné léčby, a můžete se tak vyhnout opakovaným návštěvám pacientů a žádostem o léky (tabulka 2).^{18–21}

Je třeba vyvinout veškeré úsilí k přesné diagnostice každé bolesti hlavy pomocí kritérií Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (International Headache Society) – (tabulky A až E – zeleně), která definují různé primární bolesti (např. migréna, TTH, cluster headache) a sekundární bolesti hlavy (např. v důsledku traumatu, vaskulárních malformací, infekce nebo poruch tlaku mozkomíšního moku). Jednotliví pacienti nemusí zcela odpovídat kritériím pro konkrétní diagnózu bolesti hlavy a mohou mít více než jeden typ bolesti hlavy.⁵ V diagnostice migrény může být užitečná mnemotechnická pomůcka POUND^{22, 23} (tabulka 3).²²

Anamnéza

Vzhledem k tomu, že bolesti hlavy přicházejí se zvyšující se frekvencí, mají pacienti často potíže s vybavováním si podrobností. Deník bolesti hlavy může kromě podezřelých spouštěčů nebo jiných pozorování pacientů pomoci

Tab. 2 – Hodnocení pacientů s častými bolestmi hlavy [18–21]

<p>Anamnéza bolesti hlavy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Související příznaky (zejména nevolnost, zvracení, únava, foto- nebo fonofobie, citlivost hlavy nebo krku, autonomní příznaky nebo alodynie) • Předpoklad o příčině, vhodné léčbě a prognóze; cíle pro léčbu • Mechanismus zvládnání, vliv na kvalitu života a podpůrný systém • Doba trvání epizod • Exacerbující a úlevové faktory (např. aktivita, vyhýbání se světlu a hluku, spánek) • Frekvence epizod a změna projevů • Intenzita bolesti (stupnice od 1 do 10) • Použití léky a účinnost (název a dávkování všech předepsaných i nepředepsaných léků) • Místo bolesti • Vzorec a rychlost nástupu, vrcholení a vymizení příznaků • Způsobující nebo související události (spouštěče, prodromy) • Předchozí hodnocení, diagnózy a léčba • Kvalita bolesti (např. bušení, pulzace, tlak, řezání)
<p>Další anamnéza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Známky běžných komorbidit (např. deprese, úzkost, posttraumatická stresová porucha, zneužívání návykových látek nebo alkoholu, chronická bolest) • Rizikové faktory pro přechod na chronickou bolest hlavy (tabulka 1) • Známky nebo příznaky závažné sekundární bolesti hlavy (tabulka 4)
<p>Fyzikální vyšetření</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkový dojem, vitální funkce (pulz, krevní tlak, teplota) • Hlava: pevnost/citlivost spánkové tepny (u starších pacientů), citlivost dutin • Krk: držení těla, rozsah pohybu, citlivost svalů • Neurologické vyšetření: obecné hodnocení duševního stavu; vyšetření hlavových nervů, včetně fundoskopie; zornice; pohyby očí; vizuální pole; výraz obličeje; pohyby měkkého patra a jazyka; síla končetin; tonus; koordinace; reflexy; chůze, včetně chůze po patě (tandemová chůze); plantární reakce • Další hodnocení je indikováno příznaky, anamnézou nebo rizikovými faktory
<p>Diagnostické testování</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zobrazovací metody: nedoporučují se, pokud nemá pacient red flags symptoms (příznaky červené vlajky) (tabulka 4), trigeminové autonomní či atypické bolesti hlavy nebo nesouhlasí k diagnostice konkrétního podezření na základní poruchu • Laboratorní testování: k identifikaci základního stavu u pacientů se sekundární bolestí hlavy (např. rychlost sedimentace erytrocytů u temporální arteritidy)
<p>Další posouzení</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deníky bolesti hlavy • Měření účinků bolesti hlavy a postižení (např. Test dopadu bolesti hlavy HIT-6*) k posouzení kvality života a sledování pokroku • Nástroje pro screening komorbidit (např. Dotazník o zdraví pacientů-9 na depresi †, Dotazník CAGE na užívání alkoholu ‡)

* – K dispozici na <https://headaches.org/wp-content/uploads/2018/02/HIT-6.pdf>

† – K dispozici na <https://www.mdcalc.com/phq-9-patient-health-questionnaire-9>.

‡ – K dispozici na <https://www.mdcalc.com/cage-questions-alkohol-use>.

VÍCE DNŮ BEZ MIGRÉNY

aimovig™
erenumab

take life back™

PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM PACIENTŮ

Aimovig významně snižuje frekvenci¹ a intenzitu migrény^{1,2,3-5}

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST,

NA KTEROU SE MŮŽETE SPOLEHNOUT^{6,7,*,**}

VÍCE JISTOTY

DÍKY JEDNODUCHÉ APLIKACI^{8,11,12}

PREVENCE



Jediná plně humánní biologická léčba migrény.^{8,9,10}

Jediný přímý blokátor CGRP receptoru.^{8,9,10}

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • **Aimovig 70 mg injekční roztok v předplněném peru** • **Aimovig 140 mg injekční roztok v předplněném peru** • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje erenumabum 70 mg nebo 140 mg. **Indikace:** Přípravek Aimovig je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří trpí migrénou nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování:** Doporučená dávka je 70 mg erenumabu každé 4 týdny. U některých pacientů může být prospěšně podána dávka 140 mg každé 4 týdny. Dávku 140 mg je nutné podat buď jako jednu podkožní 140 mg injekci nebo jako dvě podkožní 70 mg injekce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Krytka hrotu předplněné injekční stříkačky/pera přípravku Aimovig obsahuje sušený přírodní latex (kaučuk), který může vyvolat alergickou reakci u osob citlivých na latex. * Po uvedení přípravku na trh byly u erenumabu hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, angioedému a anafylaktických reakcí. Zácpa je častým nežádoucím účinkem přípravku Aimovig a je obvykle lehká nebo středně těžká. Ve většině případů byl nástup hlášen po první dávce přípravku Aimovig; nicméně u pacientů se zácpa objevila i později během léčby. Ve většině případů zácpa odezněla do tří měsíců. V období po uvedení přípravku na trh byla u erenumabu hlášena zácpa se závažnými komplikacemi. V některých případech byla nutná hospitalizace, včetně případů, kdy byl nutný chirurgický zákrok. Zácpa v anamnéze nebo současně užívání léčivých přípravků spojených se sníženou gastrointestinální motilitou může zvýšit riziko závažnější zácpy a možnosti komplikací souvisejících se zácpou. Pacienti mají být upozorněni na riziko zácpy a musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že zácpa nezmizí nebo se zhorší. Pokud se u pacientů objeví zácpa, mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Zácpa musí být léčena neprodleně, jakmile je to z klinického hlediska vhodné. Při těžké zácpě má být zváženo přerušení léčby. * **Interakce:** Vzhledem k metabolickým cestám monoklonálních protilátek se neočekává vliv na expozici současně podávaných léčivých přípravků. Ve studii na zdravých dobrovolnících nebyla pozorována interakce s perorálními kontraceptivy (ethinyl estradiol/norgestimat). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Aimovig v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. O používání přípravku Aimovig během kojení je možné uvažovat pouze v případech, kdy je to klinicky nezbytné. **Nežádoucí účinky:** Časté: * Reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky, zduření/edému a kopřivky * zácpa, pruritus, svalové křeče, reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Aimovig použit během 14 dní, pokud bude uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C), nebo znehodnocen. Pokud je uchováván při vyšší teplotě nebo po delší dobu, musí být znehodnocen. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jedna předplněná injekční stříkačka, 1 předplněné pero nebo vícečetné balení obsahující 3 předplněná pera. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/18/1293/001-002, 004-005. **Datum registrace:** 26.7.2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze v síle 140 mg.**

* NCT02174861 – v 52. týdnu byl podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 50\%$ snížení MMD oproti výchozí hodnotě DBTP (studie) – 53,3 % (u dávky 70 mg) a 67,3 % (u dávky 140 mg). ** NCT02436740 – v 52. týdnu byl podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 50\%$ snížení MMD oproti výchozí hodnotě DBTP (studie) – 61,0 % (u dávky 70 mg) a 64,9 % (u dávky 140 mg).

Reference: 1. Goadsby PJ, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2123–2132. 2. Tepper S, et al. Lancet Neurol 2017; 16:425–434. 3. Ashina M, et al. Cephalalgia 2018; 38(10):1611–1621. 4. Goadsby PJ, et al. Cephalalgia 2019; 39(7): 817–826. 5. Tepper SJ, et al. Neurology 2019; 92(20): e2309–e2320. 6. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. Cephalalgia, 2020; 40(6): 548–553. doi:10.1177/0333102420912726. 7. Goadsby, P. J., et al. (2020). One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. Neurology, 95(5), e469–e479. 8. SPC Aimovig, 9. SPC Ajovy, 10. SPC Emgality, 11. Aimovig Instructions for Use. 12. Data on file. AAPX-038207 Migraine Experience Study Report, 2019.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111 www.novartis.cz info.cz@novartis.com

Tab. 3 – POUND – Mnemotechnická pomůcka pro diagnostiku migrény [Upraveno podle 22]

Příznak POUND	Český význam
P Pulsating or throbbing pain	Pulzující nebo tepavá bolest
O One-day average duration	Průměrná doba trvání jeden den
U Unilateral location	Jednostranné umístění
N Nausea or vomiting	Nevolnost nebo zvracení
D Disabling	Oslabení

Poznámka: Pravděpodobnost migrény u pacienta primární péče je 92 %, pokud jsou přítomny 4 POUND příznaky; 64 % se 3 příznaky; 17 % s méně než 3 příznaky.

dokumentovat datum, trvání, příznaky, léčbu a výsledek každé epizody bolesti hlavy.^{18–21, 24, 25} Pacienti s migrénou často reagují na příčiny sekundárních bolestí hlavy.⁵ Deník může identifikovat přehlíženou příčinu sekundárních bolestí hlavy nebo opakující se spouštěč epizod migrény.

Anamnéza by měla zahrnovat typické bolesti hlavy pacienta i nedávné změny. Aktuální diagnóza bolesti hlavy může být

nepřesná, neúplná nebo je v přechodném stadiu. Ve studiích byla migréna správnou diagnózou u 82 % pacientů, u nichž byla dříve diagnostikována nemigrenózní bolest hlavy, a u 88 % pacientů s diagnostikovanou sinusovou bolestí hlavy.^{26, 27}

Pacienti často popisují více než jeden typ bolesti hlavy. Více než 80 % pacientů s potvrzenou migrénou má také TTH a u pacientů s jakoukoli primární bolestí hlavy se mohou vyvinout překrývající se sekundární bolesti hlavy.²⁸

Anamnéza může detekovat příznaky progresu do chronické bolesti hlavy. Pacienti, u kterých se rozvine chronická migréna, obvykle uvádějí progresivně časté bilaterální frontotemporální příznaky typu TTH s překrývajícími se plnohodnotnými záchvaty migrény. Spánek a emoční poruchy jsou běžné.^{12, 29} Pacienti, u kterých se rozvinou chronická TTH nebo bolesti hlavy vyvolané nadužíváním léků (MOH, medication overuse headaches), mají často nespecifické bolesti hlavy.

Vyšetření

Mezi epizodami bolesti hlavy je fyzické vyšetření obvykle normální u pacientů s častou migrénou, TTH a dalšími pri-

márními bolestmi hlavy. Pokyny doporučují neurologické vyšetření a fyzikální vyšetření hlavy a krku se zaměřením na jakýkoli potenciální zdroj sekundárních bolestí hlavy (**tabulka 2**).^{18–21}

Zobrazovací metody

Pokyny doporučují magnetickou rezonanci s kontrastem i bez kontrastu u pacientů s trigeminovými autonomními bolestmi hlavy (např. cluster headache, paroxysmální hemikranie, hemicrania continua, krátce trvající jednostranná neuralgiformní bolest hlavy), bolesti hlavy s novými rysy nebo neurologickými deficity nebo s podezřením na intrakraniální abnormalitu.^{30–32} Doporučení American College of Radiology mohou pomoci indikovat zobrazovací metody pro různé prezentace bolesti hlavy, bolesti hlavy na konkrétních místech (např. báze lebky, orbity, dutin) a vyšetřování konkrétních stavů a zobrazování u starších dospělých, těhotných žen a pacientů s nádorovým onemocněním nebo jiný imunokompromitující stav.³²

Rozhodnutí o volbě a použití zobrazovacích metod u pacientů se stále se

Tab. 4 – SNN00P10 – mnemotechnická pomůcka pro red flag symptoms u pacientů s bolestmi hlavy [Upraveno podle 33]

ZNÁMKY nebo SYMPTOMY		Možná příčina bolesti hlavy
SNN00P10	Český význam	
S Systemic symptoms (e. g., fever, rash, myalgia, weight loss)	Systémová onemocnění (např. horečka, vyrážka, myalgie, úbytek hmotnosti)	Intrakraniální infekce nebo nevaskulární potíže; karcinoidní nádor, feochromocytom
N Neoplasm diagnosis (current or history)	Novotvar v anamnéze (aktuální nebo anamnéza)	Mozkový novotvar nebo metastázy
N Neurologic deficit or dysfunction (e. g., focal deficits, seizure, cognitive or consciousness changes)	Neurologický deficit nebo dysfunkce (např. fokální deficity, záchvaty, změny kognitivních funkcí nebo vědomí)	Intrakraniální porucha
O Onset sudden or abrupt*	Náhly nebo prudký nástup obtíží*	Subarachnoidální krvácení, kraniální nebo cervikální vaskulární léze
O Older age (> 50 years)	Starší věk (> 50 let)	Arteriitida obrovských buněk, cervikální nebo intrakraniální léze
P Painful eye plus autonomic features	Bolestivost oka plus poruchy autonomní funkce	Posterior fossa; hypofýza, kavernózní sinus nebo oční potíže; Tolosův-Huntův syndrom
P Painkiller overuse or new medication	Nadužívání léků proti bolesti nebo nové léky	Bolest hlavy z nadužívání léků, nežádoucí účinky léků nebo nekompatibilita
P Papilledema	Edém papily	Intrakraniální patologie, intrakraniální hypertenze
P Pathology of immune system	Patologie imunitního systému	HIV nebo oportunní infekce
P Pattern: new headache or change in pattern of established headache	Nová bolest hlavy nebo změna charakteru bolesti hlavy	Intrakraniální patologie
P Position exacerbates or relieves pain	Změna polohy zhoršuje nebo zmírňuje bolest	Intrakraniální hypotenze nebo hypertenze
P Posttraumatic onset (acute or chronic)	Posttraumatický nástup (akutní nebo chronický)	Subdurální hematoma, vaskulární potíže
P Precipitated by sneezing, coughing, or exercise	Bolest při zvýšeném nitrobřišním lisu – bolesti vyvolané kýčáním, kašláním nebo fyzickou zátěží	Posterior fossa nebo Arnoldova-Chiariho malformace
P Pregnancy or puerperium	Gravidita nebo šestinedělí	Kraniální nebo cervikální vaskulární poruchy, hypertenze/preeklampsie, trombóza mozkových dutin, bolesti hlavy spojené s epidurálem
P Progressive and atypical presentation	Progredující a atypické projevy	Nevaskulární intrakraniální patologie

* – Nedávné primární prudce nastupující bolesti hlavy „thunderclap headache“ (silné, bouřlivé bolesti hlavy) naznačují syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce. Upraveno podle: Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNN00P10 list. Neurology 2019;92(3):136.

zvyšující frekvenci migrény nebo TTH jsou náročná.^{18–21, 24, 30–32} Guidelines pro léčbu bolesti hlavy v USA doporučují vyšetření magnetickou rezonancí s kontrastem i bez kontrastu u pacientů s progresivně se zhoršujícími bolestmi hlavy v průběhu týdnů (maximálně měsíců), protože je možné, že by se u nich v budoucnu mohly objevit subdurální hematom, hydrocefalus, nádor nebo jiné progresivní intrakraniální léze.¹⁸ Nicméně bez neurologických nálezů jsou relevantní výsledky z neurologického vyšetření hlášeny jen u méně než 1 % pa-

cientů, kteří mají častou epizodickou migrénu.²³ Jiné zobrazovací metody, jako jsou pozitronová emisní tomografie, jednofotonová emisní počítačová tomografie, elektroencefalografie a transkraniální dopplerovská ultrasonografie, se u pacientů s častými bolestmi hlavy nedoporučují.³¹

Vyloučení závažných základních onemocnění

Vážné patologické stavy jsou neobvyklými příčinami častých bolestí hlavy, ale je třeba s nimi počítat, a to i u pacientů s potvrzenou primární bolestí hlavy. Skupiny odborníků uvádějí různé varovné signály jako tzv. *red flag symptoms* (příznaky červené vlajky – závažné stavy, které vyžadují okamžitou pozornost). Mnemotechnická pomůcka SNNOOP10 popisuje příznaky, které by měly u pacientů s bolestmi hlavy zvyšovat podezření na závažnou patologii (**tabulka 4**).³³ Pravděpodobnost významné léze je nejsilněji spojena s příznaky bolesti hlavy typu cluster headache, abnormálním neurologickým vyšetřením, špatně definovanou bolestí hlavy a bolestmi hlavy spojenými s auroou, Valsalvovým manévrem nebo námahou.²³

Hodnocení nadužívání medikace

Řešení problému s nadužíváním léků může být nejdůležitější intervencí pro stále častější bolesti hlavy.^{18–21, 34} Asi 30 až 50 % pacientů, u kterých se rozvinou chronické bolesti hlavy, má bolesti hlavy z nadužívání léků (MOH, medication overuse headaches),^{6, 8, 35, 36} což je definováno jako bolest hlavy trvající 15 nebo více dní v měsíci u pacienta s již existující primární bolestí hlavy, která se vyvíjí v důsledku pravidelného nadužívání akutních nebo symptomatických léků na bolest hlavy po dobu delší než tři měsíce.⁵ Nadužívání je definováno jako 15 nebo více dní v měsíci u neopioidních analgetik a 10 nebo více dní za měsíc u ergotaminů, triptanů, opioidů a kombinací léčiv z více než jedné třídy.⁵ MOH obvykle vymizí po ukončení nadužívání, ale pro diagnostiku to již není podstatné.⁵ MOH se vyvíjí téměř výlučně u pacientů s migrénou nebo TTH. Nejčastěji nadužívanými léky jsou neopioidní analgetika s ohledem na své široké použití při léčbě bolesti hlavy; triptany jsou však ve Spojených státech stále častější příčinou vzniku MOH. Odhadovaná průměrná kritická dávka užívání triptanů je 18 dávek za měsíc po

Tabulka A – Diagnostická kritéria pro migrénu

Akutní (epizodická)
<p>A. Alespoň 5 atak splňujících kritéria B až D</p> <p>B. Ataky trvají 4 až 72 hodin (pokud nejsou léčeny nebo jsou neúspěšně ošetřeny)</p> <p>C. Nejméně 2 kritéria z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednostranné umístění 2. Pulzující kvalita 3. Střední nebo silná intenzita bolesti 4. Vyhybání se běžné fyzické aktivitě, zhoršení stavu při fyzické aktivitě <p>D. Během bolesti hlavy alespoň 1 z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nevolnost a/nebo zvracení 2. Fotofobie a fonofobie <p>E. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Chronická
<p>A. Bolest hlavy (migréna nebo tenzní typ bolesti hlavy) ≥ 15 dní v měsíci po dobu > 3 měsíce a splňující kritéria B a C</p> <p>B. Alespoň 5 záchvatů splňujících kritéria B až D pro akutní migrénu a/nebo obojí z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň 1 z následujících plně reverzibilních příznaků aury: <ul style="list-style-type: none"> • Vizuelní • Smyslové • Řeč a/nebo jazyk • Motorika • Mozkový kmen • Sítnice 2. Alespoň 3 z následujících: <ul style="list-style-type: none"> • Alespoň 1 příznak aury se šíří postupně po dobu ≥ 5 minut • Nejméně 2 příznaky aury se vyskytují za sebou • Každý příznak aury trvá 5 až 60 minut • Alespoň 1 příznak aury je jednostranný • Alespoň 1 příznak aury je pozitivní • Auru doprovází nebo do 60 minut následuje bolest hlavy <p>C. ≥ 8 dní v měsíci po dobu > 3 měsíců, splňující některou z následujících podmínek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kritéria C a D pro akutní migrénu 2. Kritéria B1 a B2 pro chronickou migrénu 3. U pacienta je od počátku zvažována migréna a ulevuje mu triptan nebo ergotamin

D. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3

ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3. vyd. Informace Výboru pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (IHS). Mezinárodní klasifikace poruch bolesti hlavy, 3. vydání. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.

Tabulka B – Diagnostická kritéria pro tenzní typ bolesti hlavy

Málo frekventní epizodická forma tenzního typu bolesti hlavy
<p>A. Alespoň 10 epizod vyskytujících se v průměru < 1 den za měsíc (< 12 dní v roce) a splňujících kritéria B až D</p> <p>B. Trvá 30 minut až 7 dní</p> <p>C. Nejméně 2 z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oboustranná lokace 2. Tlak, tenze (nepulzující) 3. Mírná nebo střední intenzita 4. Nezhoršuje se rutinní fyzickou aktivitou <p>D. Obojí z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Žádná nevolnost nebo zvracení 2. Fotofobie nebo fonofobie (ale ne obojí) <p>E. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3 *</p>
Frekventní epizodická forma tenzního typu bolesti hlavy
<p>Alespoň 10 epizod vyskytujících se v průměru 1–14 dní za měsíc po dobu > 3 měsíce (≥ 12 a < 180 dnů za rok) a splňujících kritéria B až E pro občasné epizodické tenzní bolesti hlavy</p>
Chronická forma tenzního typu bolesti hlavy
<p>A. Bolest hlavy vyskytující se v průměru ≥ 15 dní za měsíc po dobu > 3 měsíců (≥ 180 dní za rok) a splňující kritéria B až D</p> <p>B. Trvající hodiny až dny nebo trvale</p> <p>C. Splnění kritérií C a E pro občasné bolesti hlavy epizodického napětí</p> <p>D. Obojí z následujících:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ani mírná, ani silná nevolnost, ani zvracení 2. Ne více než 1 z následujících: <ul style="list-style-type: none"> • Fotofobie • Fonofobie • Mírná nevolnost

ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3. vyd.

* – Když bolest hlavy splňuje kritéria pro pravděpodobnou migrénu i tenzní bolest hlavy, měla by být diagnostikována tenzní bolest hlavy. Informace Výboru pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (IHS). Mezinárodní klasifikace poruch bolesti hlavy, 3. vydání. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.

Tabulka C – Diagnostická kritéria pro trigeminové autonomní bolesti hlavy (TACs)

Cluster headache	Krátce trvající jednostranná neuralgiformní bolest hlavy
<p>Epizodická</p> <p>A. Alespoň 5 atak splňujících kritéria B až D</p> <p>B. Těžká jednostranná orbitální, supraorbitální nebo dočasná bolest trvající 15 až 180 minut (neléčené)</p> <p>C. Jedna nebo obě z následujících možností:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň 1 z následujících, ipsilaterální k bolesti hlavy: <ol style="list-style-type: none"> 1. Injekce („nastříknutí“) spojivek nebo slzení 2. Ucpaný nos nebo výtok z nosu 3. Otok víček 4. Pocení na čele a obličej 5. Mióza nebo ptóza 6. Neklid nebo vzrušení <p>D. Vyskytuje se každý druhý den až 8krát denně</p> <p>E. Alespoň 2 klastrové periody trvající od 7 dnů do 1 roku (neléčené) a oddělené obdobími bezbolestné remise ≥ 3 měsíce</p> <p>F. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p> <p>Chronická</p> <p>A. Ataky splňující kritéria A až D pro epizodickou bolest hlavy</p> <p>B. Vyskytující se po dobu ≥ 1 roku bez období remise nebo s remisemi trvajícími < 3 měsíce</p>	<p>Epizodická</p> <p>A. Alespoň 20 atak splňujících kritéria B až D</p> <p>B. Středně silná nebo silná jednostranná bolest s orbitální, supraorbitální, temporální nebo jinou distribucí trigeminu, trvající 1 sekundu až 10 minut a vyskytující se jako jednotlivé bodnutí, série bodnutí nebo řezavá bolest</p> <p>C. Alespoň 1 z následujících, ipsilaterální k bolesti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Buď injekce do spojivky a slzení (u krátkodobých unilaterálních neuralgiformních záchvatů bolesti hlavy s injekcí do spojivky a slzení) nebo injekce do spojivky nebo slzení (u krátkodobých unilaterálních neuralgiformních záchvatů bolesti hlavy s kraniiálními autonomními příznaky) 2. Nosní kongesce nebo rinorea 3. Otok víček 4. Pocení na čele a obličej 5. Mióza nebo ptóza <p>D. Vyskytující se ≥ 1krát denně</p> <p>E. Alespoň 2 záchvaty trvající 7 dní až 1 rok (neléčené) a oddělené obdobími bezbolestné remise ≥ 3 měsíc</p> <p>F. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p> <p>Chronická</p> <p>A. Ataky splňující kritéria A až D pro epizodické, krátce trvající, jednostranné neuralgiformní bolesti hlavy</p> <p>B. Vyskytující se po dobu ≥ 1 roku bez období remise nebo s remisemi trvajícími < 3 měsíce</p>
<p>Paroxysmální hemikranie</p> <p>Epizodická</p> <p>A. Nejméně 20 atak splňujících kritéria B až E</p> <p>B. Těžká jednostranná orbitální, nadorbitální nebo temporální bolest trvající 2 až 30 minut</p> <p>C. Jedna nebo obě z následujících možností:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň 1 z následujících, ipsilaterální k bolesti: <ul style="list-style-type: none"> • Injekce („nastříknutí“) spojivek nebo slzení • Ucpaný nos nebo výtok z nosu • Otok víček • Pocení na čele a obličej • Mióza nebo ptóza 2. Neklid nebo vzrušení <p>D. Vyskytující se > 5krát denně</p> <p>E. Čistě profylaktická léčba terapeutickými dávkami indometacinu (150 až 225 mg denně)</p> <p>F. Alespoň 2 záchvaty trvající 7 dní až 1 rok (neléčené) a oddělené obdobími bezbolestné remise ≥ 3 měsíce</p> <p>G. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p> <p>Chronická</p> <p>A. Ataky splňující kritéria A až E pro paroxysmální hemikranii</p> <p>B. Vyskytující se ≥ 1 rok bez období remise nebo s remisemi trvajícími < 3 měsíce</p>	<p>Hemicrania continua</p> <p>Remitující</p> <p>A. Jednostranná bolest hlavy splňující kritéria B až D</p> <p>B. Přítomné po dobu > 3 měsíců s exacerbacemi střední nebo větší intenzity</p> <p>C. Jedna nebo obě z následujících možností:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň 1 z následujících, ipsilaterální k bolesti: <ul style="list-style-type: none"> • Injekce spojivek nebo slzení • Ucpaný nos nebo výtok z nosu • Otok víček • Pocení na čele a obličej • Mióza nebo ptóza 2. Neklid nebo vzrušení nebo zhoršení bolesti při pohybu <p>D. Absolutně reaguje na terapeutické dávky indometacinu (150 až 225 mg denně)</p> <p>E. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p> <p>Nepolevující</p> <p>A. Bolest hlavy splňující kritéria A až E pro remitující hemicrania continua</p> <p>B. Denně a nepřetržitě po dobu ≥ 1 roku bez období remise ≥ 24 hodin</p>

ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3. vydání.

Informace Výboru pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (IHS). Mezinárodní klasifikace poruch bolesti hlavy, 3. vydání. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.

dobu 1,7 roku ve srovnání se 114 dávkami za měsíc po dobu 4,8 let u jednoduchých analgetik.³⁷ Největší riziko MOH a nejobtížněji léčitelný typ představují opioidy (i když nejsou při bolestech hlavy doporučovány a příliš se nepoužívají).^{35, 36}

MOH nemá žádné klasické rysy. Příznaky se u pacientů liší v průběhu času. Pacienti často popisují zákeřný nástup stále častějších bolestí hlavy při probuzení nebo na začátku dne. Bolesti hlavy mají různou kvalitu, intenzitu a polohu. Častá je bolest v krku, jsou hlášeny auto-

nomní a vazomotorické příznaky, jako je výtok z nosu, ucpaný nos a vazomotorická nestabilita.^{35, 36} Pacienti s MOH mají často poruchy spánku a psychiatrické poruchy, zejména deprese, úzkost a obsedantně-kompulzivní poruchy. Tyto poruchy obvykle předcházejí MOH a mohou přispívat k progresi chronických bolestí hlavy.^{35, 36, 38} Diagnostika MOH závisí na přesné a podrobné anamnéze léčby. Pacienti mohou podcenit užívání analgetik bez předpisu nebo nemusí být ochotni přiznat užívání opiátů.

Uvádí se, že otázky „Léčíte ataky déle než 10 dní v měsíci?“ a „Je tento příjem léků pravidelný?“ jsou v 95,2 % senzitivní a v 80 % specifické pro MOH u pacientů s častými migrénami.³⁹ U screeningu s jedinou otázkou „Kolikrát jste v uplynulém roce užívali nelegální drogu nebo užívali léky na předpis z jiných než lékařských důvodů?“ se uvádí, že je ve 100 % senzitivní a v 74 % specifický pro detekci poruchy užívání léků.

Optimální strategie pro vysazení léků je nejasná. Pokyny zdůrazňují, že léčba by měla být individualizována a měla by

Tabulka D – Diagnostická kritéria pro další primární bolesti hlavy

Primární bolest hlavy při kašli	Bolest ze zevní komprese
<p>A. Minimálně 2 epizody splňující kritéria B až D</p> <p>B. Objevují se a vyskytují pouze v souvislosti s kašláním, napínáním nebo jiným Valsalvovým manévrem</p> <p>C. Začíná okamžikem po stimulu a dosahuje maximální intenzity téměř okamžitě</p> <p>D. Trvá 1 sekundu až 2 hodiny</p> <p>E. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>	<p>A. Minimálně 2 epizody bolesti hlavy splňující kritéria B až D</p> <p>B. Objevují se a vyskytují do 1 hodiny při trvalém vnějším tlaku (komprese nebo trakce) na čelo nebo pokožku hlavy</p> <p>C. Maximální intenzita v místě vnějšího tlaku</p> <p>D. Úleva do 1 hodiny po uvolnění vnějšího tlaku</p> <p>E. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Primární bolest hlavy při fyzické zátěži	Primární bodavá bolest hlavy
<p>A. Nejméně 2 epizody bolesti hlavy splňující kritéria B a C</p> <p>B. Objevuje se a vyskytuje pouze během náročného fyzického cvičení nebo po něm</p> <p>C. Trvá < 48 hodin</p> <p>D. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>	<p>A. Bolest vyskytující se spontánně jako jednorázová nebo řada bodavých bolestí a splňující kritéria B a C</p> <p>B. Každý bodavý projev trvá až několik sekund</p> <p>C. Bodavé projevy se opakují s nepravidelnou frekvencí, od 1 do mnoha denně</p> <p>D. Žádné kranialní autonomní příznaky</p> <p>E. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Primární bolest hlavy spojená se sexuální aktivitou	Lokalizovaná okrsková bolest hlavy (nummular headache)
<p>A. Alespoň 2 epizody bolesti hlavy a/nebo krku splňující kritéria B až D</p> <p>B. Objevuje se a vyskytuje pouze během sexuální aktivity</p> <p>C. Jedna nebo obě z následujících možností:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rostoucí intenzita při zvyšování sexuálního vzrušení 2. Náhlá výbušná intenzita těsně před orgasmem nebo s orgasmem <p>D. Trvá 1 minutu až 24 hodin se silnou intenzitou nebo až 72 hodin se slabou intenzitou</p> <p>E. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>	<p>A. Trvalá nebo přerušovaná bolest splňující kritérium B</p> <p>B. Je pociťována výhradně v oblasti pokožky hlavy (skalpu) a má následující charakteristiky:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ostře ohraničená 2. Stálé velikosti a tvaru 3. Kruhová nebo eliptická 4. Průměr 1 až 6 cm <p>C. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Primární prudce nastupující bolest hlavy (thunderclap headache)	Hypnická bolest hlavy
<p>A. Silná bolest splňující kritéria B a C</p> <p>B. Náhlý nástup s maximální intenzitou za < 1 minutu</p> <p>C. Trvá ≥ 5 minut</p> <p>D. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>	<p>A. Opakované ataky splňující kritéria B až E</p> <p>B. Vyvíjí se pouze během spánku a způsobuje probuzení</p> <p>C. Vyskytuje se ≥ 10 dní v měsíci po dobu > 3 měsíců</p> <p>D. Trvající 15 minut až 4 hodiny po probuzení</p> <p>E. Žádné kranialní autonomní příznaky nebo neklid</p> <p>F. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Bolest hlavy po chladovém podnětu	Nové denní trvalé bolesti hlavy
<p>A. Minimálně 2 epizody akutní bolesti hlavy splňující kritéria B a C</p> <p>B. Vyskytující se pouze během aplikace vnějšího chladného stimulu na hlavu</p> <p>C. Ústup bolesti do 30 minut po odstranění chladného podnětu</p> <p>D. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>	<p>A. Trvalá bolest hlavy splňující kritéria B a C</p> <p>B. Výrazný a jasně zapamatovatelný nástup, kdy bolest do 24 hodin přetrvává a neustává</p> <p>C. Prezentováno po dobu > 3 měsíců</p> <p>D. Nemí lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>

Poznámka: Bolesti hlavy prezentované v této tabulce může být obtížné odlišit od závažných příčin sekundárních bolestí hlavy (např. subarachnoidální krvácení, Arnoldova-Chiariho malformace, intrakraniální léze). Viz Tabulka E. ICHD-3 = International Classification of Headache Disorders, 3. vydání. Informace Výboru pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (IHS). Mezinárodní klasifikace poruch bolesti hlavy, 3. vydání. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.

zahrnovat vzdělávání pacientů, podpůrné prostředky a nefarmakologickou terapii, zejména u pacientů se souvisejícím stresem a chronickými bolestmi. Rozhodující je edukace pacientů.^{18–20, 35} V jedné studii 76 % pacientů s MOH přestalo nadměrně užívat léky a 42 % přestalo trpět chronickou bolestí hlavy již 18 měsíců po poskytnutí informací, aniž by u nich proběhla jiná specifická léčba.⁴⁰

Důkazy o účinnosti náhlého vs. postupného vysazení jsou nekonzistentní.^{41–43} Rychlé ambulantní vysazení se obecně doporučuje pro neopioidní analgetika (včetně nesteroidních protizánětlivých léků, acetaminofenu a aspirinu), ergotaminy a triptany. Hospitalizace s odvykáací kúrou se doporučuje u pacientů užívajících opiáty, barbituráty nebo benzodiazepiny, u osob s významnými

komorbiditami a pacientů, u nichž bylo předchozí ambulantní vysazování léků neúčinné.^{18–20, 35, 41}

Doporučení týkající se farmakologické léčby MOH jsou omezena kvalitou studií, omezeným sledováním, špatným dodržováním studijní medikace a obtížnou kontrolou dalších faktorů v léčbě (zejména vzdělávání pacientů a podpory během odvykání).^{35, 42, 43} Všechny studie byly provedeny na pacientech s MOH a chronickou migrénou; pro ostatní pacienty s MOH nejsou k dispozici žádné pokyny. Evropská doporučení uvádějí, že v léčbě MOH je pravděpodobně účinný topiramát (Topamax) v dávkování 100 až 200 mg denně a že možné účinky mohou vykazovat kortikoidy (alespoň 60 mg denně) a amitriptylin (až 50 mg denně).⁴¹ Recenze z roku 2019 zjistila dvě studie

uvádějící významnou terapeutickou výhodu topiramátu oproti placebo a po jedné studii pro onabotulinumtoxin A (Botox) a valproát (Depacon).³⁵ U přibližně 75 % pacientů s MOH vede omezení nadměrně užívané léčby k návratu k epizodické migréně nebo TTH, avšak míra relapsu je přibližně 30 % ročně.⁴¹ Aby se zabránilo návratu pacienta k MOH, je nezbytná účinná léčba základních bolestí hlavy a pečlivé sledování.

Plán léčby bolesti hlavy

Dosažení delšího období bez příznaků může být zpočátku nereálné, ale i malý pokrok v prolomení stupňujícího se vzoru častých bolestí hlavy umožňuje pacientovi a lékařovi zaměřit se na vypracování nejúčinnějšího plánu zvládnutí

Tabulka E – Diagnostická kritéria pro sekundární bolesti hlavy

Obecná definice
<p>A. Jakákoli bolest hlavy splňující kritérium C</p> <p>B. Byla diagnostikována další porucha, u níž je vědecky doloženo, že způsobuje bolest hlavy</p> <p>C. Důkazy o příčinných souvislostech prokázané nejméně 2 z těchto případů:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bolest hlavy se vyvinula v časové souvislosti s nástupem předpokládané příčinné poruchy Jedna nebo obě z následujících možností: <ul style="list-style-type: none"> Souběžně se zhoršením předpokládané příčinné poruchy se významně zhoršila bolest hlavy Bolest hlavy se významně zlepšila souběžně se zlepšením předpokládané příčinné poruchy Bolest hlavy má vlastnosti typické pro příčinnou poruchu Existují další důkazy o příčinné souvislosti <p>D. Není lépe vysvětleno jinou diagnózou ICHD-3</p>
Diagnostické kategorie
<p>Bolest hlavy přisuzovaná:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kraniální a/nebo cervikální vaskulární potíže (např. cerebrální ischemie, krvácení, trombóza, arteritida, vaskulární malformace, syndrom reverzibilní cerebrální vazokonstrikce, postižení krční a vertebrální tepny) Porucha homeostázy (např. hypoxie, hyperkapnie, hypertenze, podvýživa, dialýza, hypotyreóza, srdeční stavy) Potíže v oblasti lebky, krku, očí, uší, nosu, dutin, zubů, úst nebo jiné struktury obličejové nebo lebky (např. glaukom, postižení dutin, cervikální radikulopatie, temporomandibulární porucha) Infekce (např. akutní a neakutní nitrolební a systémové infekce) Nevaskulární intrakraniální porucha (např. zvýšený nebo snížený tlak v mozkomíšním moku, zánětlivé stavy, neoplazie, záchvaty, Chiariho malformace typu 1) Psychiatrická porucha (např. somatizace nebo psychotická porucha) Trauma nebo poranění hlavy a/nebo krku (např. akutní nebo perzistující poúrazové bolesti hlavy) Užívání nebo vysazení látek (např. oxidu uhelnatého, oxidu dusného, histaminu, alkoholu, kokainu)

ICHD-3 = *International Classification of Headache Disorders*, 3. vyd. Informace Výboru pro klasifikaci bolesti hlavy Mezinárodní společnosti pro bolest hlavy (IHS). *Mezinárodní klasifikace poruch bolesti hlavy*, 3. vydání. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.

epizodických bolestí hlavy a prevenci opakované eskalace. Před zahájením plánu péče by měly být zkontrolovány klinické příznaky, aby se ověřila pravděpodobná diagnóza bolesti hlavy, byla potvrzena absence významných základních patologií a byly identifikovány komorbidity, které by mohly komplikovat léčbu. Konzultace s neurologem se doporučuje v případě, že primární diagnózu bolesti hlavy nelze potvrdit, jsou zjištěny symptomy červené vlajky (red flag symptoms) anebo když bolesti hlavy nezlepšují odpovídající léčba.¹⁸

Komplexní plán péče vyžaduje farmakologické a nefarmakologické intervence,

nutnost věnovat pozornost podněcujícím a zhoršujícím faktorům a komorbiditám, rady o zdravém životním stylu a vzdělávání pacientů a členů rodiny v oblasti zvládnání bolesti hlavy.

Pacienti s častými bolestmi hlavy vyžadují profylaktickou i akutní farmakologickou léčbu.^{18–21} Přehledy a pokyny založené na důkazech poskytují základ pro výběr léků pro jednotlivé pacienty (tabulka 5).^{20,44–53} Plány by měly zahrnovat účinnost, farmakokinetiku, anamnézu, souběžné stavy, dodržování, toleranci nepříznivých účinků, úvahy o nákladech a pojištění a důvěru pacientů ve vybraný lék.²¹ Pacientům s anamnézou

MOH s jedním přípravkem by měla být předepsána alternativní látka s nižším rizikem nadužívání. Souběžné stavy, zejména deprese a úzkost, mohou zhoršit adherenci a jsou spojeny s horšími výsledky. Léky na profylaxi bolesti hlavy mohou být užitečné při léčbě komorbidních stavů (např. amitriptylin při depresi nebo chronické bolesti, propranolol při hypertenzi).

Guidelines zdůrazňují, že behaviorální a fyzikální terapie by měly být integrovány do farmakologické léčby častých bolestí hlavy, ale přístup pacienta může být nedostatečný a pokyny založené na důkazech mohou být nejasné. U migrény

Tab. 5 – Farmakologické možnosti léčby a profylaxe primární bolesti hlavy [20 a 44–53]

Druh bolesti hlavy	Akutní léčba	Profylaxe*
Migréna	Paracetamol 1000 mg	Amitriptylin 10–150 mg před spaním
	Paracetamol/aspirin/kofein 500 mg/500 mg/130 mg	Atenolol 50–200 mg denně
	Almotriptan 12,5 mg	Candesartan (Atacand) 16 mg denně
	Aspirin 900–1000 mg	Divalproex (Depakote) 250–750 mg dvakrát denně
	Eletriptan (Relpax), 20–80 mg	
	Frovatriptan (Frova) 2,5 mg	Metoprolol 50–100 mg dvakrát denně
	Ibuprofen 200–400 mg	
	Naproxen 500–825 mg	Nadolol (Corgard) 80–160 mg denně
	Naratriptan (Amerge) 1–2,5 mg	Nortriptylin (Pamelor) 10–100 mg před spaním
	Rizatriptan (Maxalt) 5–10 mg	
	Sumatriptan (Imitrex) 25–100 mg perorálně, 10–20 mg intranazálně nebo 4–6 mg subkutánně	Propranolol 40–160 mg dvakrát denně
	Sumatriptan/naproxen (Treximet) 85 mg/500 mg	Topiramát (Topamax), 25–200 mg denně
Zolmitriptan (Zomig), 2,5 mg perorálně 2,5–5 mg intranazálně	Valproát (Depacon), 400–1500 mg denně	
Tenzní typ bolesti hlavy (TTH)	Paracetamol 1000 mg	Amitriptylin 10–75 mg před spaním
	Aspirin 500–1000 mg	Nortriptylin 10–100 mg před spaním
	Diklofenak 12,5–25 mg	
	Ibuprofen 200–800 mg	
	Ketoprofen 25 mg	
Cluster headache	Naproxen 375–550 mg	
	100% kyslík 7 až 12 l za minutu po dobu 15 minut	Civamid 100 µg intranazálně (v USA nedostupné)
	Sumatriptan 6 mg podkožně	Lithium 900–1200 mg denně Verapamil 240–960 mg denně
Vzácné primární bolesti hlavy	Mohou reagovat na indometacin	–

Poznámka: Všechny léky se podávají perorálně, pokud není uvedeno jinak. Pokyny pro léčbu jsou založeny na doporučeních založených na důkazech nejvyššího stupně.^{20,44–53}

* – 2016 USA a 2018 evropské směrnice stanoví, že onabotulinumtoxin A (Botox) je účinný při snižování počtu a závažnosti bolestí hlavy u pacientů s chronickou migrénou, je pravděpodobně účinný pro zlepšení kvality života související se zdravím u pacientů s chronickou migrénou, je neúčinný a neměl by být nabízen pacientům s epizodickou migrénou.^{52,53}

Představujeme AJOVY

jediný schválený anti-CGRP přípravek, který nabízí flexibilní čtvrtletní a měsíční dávkování.¹

Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci.¹

- ✓ Více dnů bez migrény ve srovnání s placebem, výsledky patrné již od 1. týdne.¹⁻³
- ✓ Dobře snášená léčba.¹⁻³
- ✓ Flexibilní čtvrtletní nebo měsíční dávkování, se souběžně podávanými perorálními profylaktiky nebo bez nich.¹
- ✓ Ve formě předplněné injekční stříkačky i předplněného pera.¹

© Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.,
Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8, www.teva.cz
CGRP = calcitonin gene-related peptide.

Pomozte pacientům říci **ANO** více zážitkům.
Další informace naleznete na www.migrenaforum.cz

teva

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněné stříkačce. AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněném peru.

SLOŽENÍ: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínské (CHO buňky). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. Plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování) nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přírůstek léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická po-**

puť: Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. Interakce s jinými léčivými přípravky: Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). Hypersenzitivita, **Imunogenita:** v studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, Sacharóza, Dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), Polysorbát 80 (E 433), Voda pro injekci. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a obsah balení:** Před-

Více zážitků.

Honzíkova oslava narozenin

Ne, migréna mě nutí lehnout si doma ve tmě

Ano, zúčastním se

AJOVY
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

plněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **Předplněné pero** obsahuje 1,5 ml roztoku o objemu 2,25 ml.

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Německo.

REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:

Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, U/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky **Předplněné pero:** EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera.

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/ AKTUALIZACE TEXTU: Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace 09/2020.

Výdej Ajovy je vázán na lékařský předpis.

Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněné stříkačce. AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. Aktualizace textu 09/2020. 2. Dodick DW et al. JAMA. 2018; 319(19): 1999–2008. 3. Silberstein SD et al. N Engl J Med. 2017; 377(22): 2113–2122.

bylo Americkým konsorciem bolesti hlavy (U.S. Headache Consortium) důrazně doporučeno relaxační cvičení s termálním biofeedbackem, elektromyografickým biofeedbackem a terapií kognitivního chování na základě důkazů z konzistentních zjištění v randomizovaných kontrolovaných studiích.⁵³ Další pokyny doporučují terapii zvládnání stresu a akupunkturu. Evropské směrnice pro TTH doporučují na základě metaanalýzy 53 studií elektromyografický biofeedback. Kognitivně-behaviorální terapie, relaxační trénink, fyzikální terapie a akupunktura dostaly doporučení nižšího stupně kvůli nedostatku přesvědčivých důkazů o účinnosti.⁴⁷ Adherence pacienta je hlavní překážkou behaviorální terapie. Klíčovými faktory adherence jsou negativní postoje a nedůvěra, špatné povědomí o spouštěcích, nedostatečná motivace, slabá vůle, nízký práh přijímání bolesti a maladaptivní chování.⁵⁴ Samoléčba, jako je kognitivně-behaviorální terapie, uvědomělost a vzdělávání, jsou při snižování intenzity bolesti hlavy účinnější než obvyklá léčba bolesti, ale nemusí snížit frekvenci migrény nebo TTH.⁵⁵

Guidelines zdůrazňují řešení problémů životního stylu, jako jsou špatný spánek, nedostatek pohybu, kouření, obezita a užívání kofeinu při spouštění a zhoršování bolesti hlavy, ale dopad těchto faktorů nebyl kvantifikován.

Následná opatření

Pravidelné plánované sledování je nezbytné k monitorování bolesti hlavy pacienta a k provádění úprav v plánu péče. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili známky reescalace primárních bolestí hlavy, rozvoj MOH nebo varovné příznaky červené vlajky pro vznik závažných sekundárních bolestí hlavy. Fak-

tory spojené s opakovanou eskalací epizodické bolesti hlavy nejsou jasné, ale špatná prognóza u pacientů s chronickou bolestí hlavy je spojena s psychosociálními faktory, úzkostí, poruchami nálady, špatným spánkem, stresem a nízkou účinností léčby bolesti hlavy. Na základě studií s nižší kvalitou jsou další faktory (vyšší očekávání pacientů, vyšší věk, frekvence a intenzita bolesti hlavy, BMI, skóre invalidity a nezaměstnanost) nekonzistentně prediktivní pro reakci na léčbu.⁵⁶

K prevenci a akutní léčbě migrény je stále k dispozici několik inovativních léků, které však dosud nebyly začleněny do pokynů založených na důkazech. Ačkoli se jedná o cenné doplňky pro léčbu migrény, je důležité před předepsáním nových a nákladných látek přehodnotit diagnózu, prověřit MOH a zaměřit se na faktory, které by mohly být příčinou eskalace bolesti hlavy. Současný konsenzus odborníků podporuje k léčbě akutní migrény použití antagonistů CGRP (ubrogepant [Ubrelyvy] a rimegepant [Nurtec], oba nedávno schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv) a použití selektivního 5-HT_{1F} agonisty lasmiditanu (Reyvow) u pacientů, u kterých byla prokázána intolerance k alespoň dvěma perorálním triptanům, případně kteří na tuto léčbu nereagovali. Pro zdokumentování způsobilosti k léčbě a pro sledování výsledků se doporučuje validovaný výsledný dotazník, jako jsou Dotazník na optimalizaci léčby migrény, Posouzení současné léčby migrény nebo Škála funkčního poškození.

Rozvíjející se profylaxe migrény zahrnuje monoklonální protilátky proti CGRP receptoru (erenumab [Aimovig]) a CGRP ligandům (fremanezumab [Ajovy], galcanezumab [Emgality] a eptinezumab). Další látky a orální formy jsou

ve vývoji. Indikace k použití vyžadují potvrzenou diagnózu časté nebo chronické migrény a neschopnost tolerovat nebo nedostatečně reagovat na adekvátní léčbu s nejméně dvěma profylaktickými látkami se stanovenou účinností, jako je topiramát, metoprolol, divalproex (Depakote) nebo amitriptylin. Po třech až šesti měsících by léčba měla pokračovat, pouze pokud byl počet dnů bolesti hlavy za měsíc snížen o 50 % nebo lze zdokumentovat významné zlepšení alespoň v jednom validovaném testu, jako jsou dotazník MIDAS (the Migraine Disability Assessment), šestidílný test dopadu bolesti hlavy HIT-6 (Headache Impact Test-6) nebo MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary).

Zdroje dat: Několik vyhledávání v databázi PubMed bylo dokončeno pomocí klíčových slov bolest hlavy, častá bolest hlavy a chronická bolest hlavy. Informace z Essential Evidence Plus byly začleněny do literárních rešerší. Byly také prohledány pokyny a doporučení od Americké neurologické akademie, Institutu pro zlepšení klinických systémů, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, American Headache Society, US Headache Consortium a Evropská federace neurologických společností. Byly zkontrolovány bibliografie příslušných článků s cílem identifikovat jakékoli primární zdroje neobsažené v původních rešerších. Datum vyhledávání: listopad 2018 a leden 2019.

Poznámka editora: Dr. Walling spolupracuje s *American Family Physician*.

Článek v původním znění

Am Fam Physician 2020;101(7):419–428.

Překlad: J. Moravcová

Publikováno se souhlasem AAFP.

Chráněno autorským právem.

Literatura

1. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017;57(1):109–125.
2. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache* 2005;45(suppl 1):S3–S13.
3. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache* 2011;51(suppl 2):84–92.
4. Voigt AW, Gould HJ. Chronic daily headache: mechanisms and principles of management. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(2):10.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.

6. Midgette LA, Scher AI. The epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13(1):59–63.
7. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106(1–2):81–89.
8. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008;48(1):16–25.
9. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. *Headache* 2016;56(2):306–322.
10. Sheeler RD, Garza I, Vargas BB, et al. Chronic daily headache: ten steps for primary care providers to regain control. *Headache* 2016;56(10):1675–1684.
11. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62(5):788–790.

12. Krymchantowski AV, Moreira PF. Clinical presentation of transformed migraine: possible differences among male and female patients. *Cephalalgia* 2001;21(5):558-566.
13. Ashina S, Lyngberg A, Jensen R. Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: a population-based study. *Cephalalgia* 2010;30(8):943-952.
14. Ashina S, Buse DC, Bigal M, et al. Cutaneous allodynia – a predictor of migraine chronification: a longitudinal population-based study. *Cephalalgia* 2009;29:58-59.
15. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache* 2006;46(9):1416-1423.
16. Jette N, Patten S, Williams J, et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – a national population-based study. *Headache* 2008;48(4):501-516.
17. Scher AI, Stewart WF, Buse D, et al. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia* 2008;28(8):868-876.
18. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and treatment of headache. 11th ed. January 2013. Accessed July 30, 2019.
19. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain: Danish Headache Society, 2nd ed. *J Headache Pain* 2012;13(suppl 1):S1-S29.
20. Becker WJ, Findlay T, Moga C, et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician* 2015;61(8):670-679.
21. Mayans L. Headache: migraine. *FP Essent* 2018;473:11-16.
22. Ebell MH. Diagnosis of migraine headache. *Am Fam Physician* 2006; 74(12):2087-2088. Accessed November 10, 2019.
23. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296(10):1274-1283.
24. American Headache Society. Patient education: migraines and other headaches. Accessed February 2019.
25. Peng KP, Wang SJ. Migraine diagnosis: screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2012;50(2):69-73.
26. Tepper SJ, Dahlöf CG, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004;44(9):856-864.
27. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, et al. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med* 2004;164(16):1769-1772.
28. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005;161(11):1066-1073.
29. Peres MF, Gonçalves AL, Krymchantowski A. Migraine, tension-type headache, and transformed migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(6):449-453.
30. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al.; EHF committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015;17:5.
31. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, et al.; European Federation of Neurological Sciences. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol* 2011;18(3):373-381.
32. Douglas AC, Wippold FJ II, Broderick DF, et al. ACR appropriateness criteria: headache. *J Am Coll Radiol* 2014;11(7):657-667.
33. Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 2019;92(3):134-144.
34. Smith PC, Schmidt SM, Allensworth-Davies D, et al. A single-question screening test for drug use in primary care. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1155-1160.
35. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache – a review. *Acta Neurol Scand* 2019;139(5):405-414.
36. Tepper SJ. Medication-overuse headache. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18(4):807-822.
37. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59(7):1011-1014.
38. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(7):519-522.
39. Dousset V, Maud M, Legoff M, et al. Probable medications overuse headaches: validation of a brief easy-to-use screening tool in a headache centre. *J Headache Pain* 2013;14:81.
40. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 2011;18(1):129-137.
41. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18(9):1115-1121.
42. de Goffau MJ, Klaver AR, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2017;18(6):615-627.
43. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, et al. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 2016;36(4):371-386.
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. February 2018. Accessed February 2019.
45. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3-20.
46. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in *Neurology*. 2013;80(9):871]. *Neurology* 2012;78(17):1337-1345.
47. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2010;17(11):1318-1325.
48. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010;75(5):463-473.
49. Evers S, Goadsby P, Jensen R, et al. Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (group 4 of the IHS classification) – report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011;18(6):803-812.
50. Mayans L, Walling A. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician* 2018;97(4):243-251. Accessed July 30, 2019.
51. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(19):1818-1826.
52. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxin A in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19(1):91.
53. Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis. *Am Fam Physician* 2019;99(1):17-24. Accessed January 22, 2020.
54. Matsuzawa Y, Lee YS, Fraser F, et al. Barriers to behavioral treatment adherence for headache: an examination of attitudes, beliefs, and psychiatric factors. *Headache* 2019;59(1):19-31.
55. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al.; CHES team. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open* 2017;7(8):e016670.
56. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, et al.; CHES Team. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review. *Neurology* 2017;89(3):291-301.

Komentář k článku

Časté bolesti hlavy: hodnocení a léčba

MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

Článek Anne Walling (University of Kansas) je určen pro lékaře primární péče či jiných oborů, než je neurologie. Pro lékaře v České republice má i svůj další význam – můžeme srovnat praxi a doporučené postupy v USA a v České republice. A také porovnat, co se od lékaře v primární péči ve Spojených státech očekává, pokud se setká s pacientem s bolestmi hlavy.

Práce shrnuje americká doporučení pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, obsahuje klíčová doporučení a schémata v diagnostickém postupu i doporučení AAN (American Academy of Neurology) z výběru kampaně „Choosing wisely“, tedy vybrat si při rozhodování o dalším postupu chytře. Zde autorka uvádí doporučení ověřená praxí i odbornou organizací AAN. Patří sem nedoporučovat pro léčbu bolestí hlavy časté užití volně prodejných léků proti bolesti, nedoporučovat léčit bolesti hlavy opioidy nebo butalbitem (ten není v podmínkách ČR ani dostupný), neprovádět zobrazovací vyšetření – CT nebo MR u pacientů se stabilními bolestmi hlavy, kteří splňují kritéria pro migrénu. A poslední doporučení, pokud je třeba zobrazení pro bolesti hlavy provést, dát přednost raději MR před CT zobrazením.

V začátku autorka popisuje nejčastější primární bolesti hlavy – migrénu a tenzní bolesti hlavy a hned úvodem upozorňuje i na bolesti hlavy vznikající při nadměrném užívání analgetik. Správně zdůrazňuje důležitost podrobné anamnézy pro identifikaci potenciálně nebezpečné (sekundární) bolesti hlavy.

Obrázek 1 schematicky ukazuje postup při podezření na nebezpečnou bolest hlavy, doporučuje akutní neurologické vyšetření a intervenci. Pokud toto pode-

zření není, pak zkusit určit typ primární bolesti hlavy a navrhnout další postup (akutní nebo profylaktická medikace, nemedikamentózní postupy, úprava životního stylu a edukace pacienta i členů rodiny). Tento postup by byl i v ČR proveditelný, ale zde dáváme přednost podat v první linii vhodnou akutní léčbu (specifická antimigrenika, triptany). A pokud jsou ataky četnější než pět za měsíc, odeslat pacienta k neurologovi, protože vybrat vhodnou profylaxi pro určitého pacienta přece jen vyžaduje určitou zkušenost a podle mého názoru má tento postup větší naději na úspěch.

Dalším zajímavým a podle mého názoru plně vyhovujícím doporučením je neprovádět zobrazovací vyšetření u pacientů, kteří splňují kritéria pro migrénu. Tedy neprovádět je u pacientů, kde není podezření na sekundární, rizikovou bolest hlavy – kde nejsou přítomné žádné příznaky „red flags“, tedy žádné varovné signály – v textu se jedná o tabulku 4 označenou anglickou zkratkou SNNOOP10. (V angličtině se uvedené zkratky shodují s počátečními písmeny SNNOOP10: S – systémové onemocnění, N – novotvar v anamnéze, N – neurologický deficit, O – náhlý vznik obtíží, O – starší věk, P – bolestivost oka, P – nadužívání léků proti bolesti, P – edém papily, P – patologie imunit-

ního systému, P – změna charakteru bolesti hlavy, P – změna polohy hlavy akcentující bolest, P – posttraumatický stav, P – bolest při zvýšení nitrobřišního lisu, P – gravidita nebo šestinedělí, P – progredující bolest).

Část článku popisující rizikové faktory pro chronifikaci není třeba komentovat, je to stejné v USA jako u nás, je třeba jim věnovat pozornost – spíše pro varování pacientů, u kterých se bolesti stávají častější a častější. V našich podmínkách bych doporučila odeslat takového pacienta do neurologické ambulance k doporučení dalšího postupu.

Rovněž odstavec věnovaný pacientům s nadužíváním akutní analgetické medikace ukazuje, jak je tento problém v USA důležitý a jak je tento problém rozšířený. V České republice se péčí o tyto pacienty zabývají kolegové v centru pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. V textu doporučení je diskutována možnost rychlého vysazení nadužívané medikace ambulantní cestou, což lze u kombinovaných analgetik, nesteroidních antirevmatik i triptanů. Vysazení za hospitalizace s odvykací kúrou je autorkou doporučeno pro pacienty užívající benzodiazepiny, opioidy nebo barbituráty. V České republice jsou rovněž oba způsoby možné, ale motivovaným pacientům s deletrvujícím a četným užitím medikace proti bolesti

hlavy nebo kombinacemi léků umožňujeme krátkodobý odvykací pobyt (4 až 5 dnů) na klinice se zvládnutím abstinčních příznaků a nasazením vhodné profylaktické medikace při dimisi. Velmi důležité jsou i kontroly stavu po hospitalizaci a úprava životosprávy i stanovení záchranné medikace.

V kapitole zabývající se léčbou jsou vyjmenovány všechny dostupné triptany i léky z jiných lékových skupin užívané pro léčbu akutní ataky i profylaxe. Zde bych našim kolegům z řad praktických

(ale i ostatních) lékařů doporučila spíše odeslání pacienta do neurologické ambulance nebo do centra, protože zkušenost s jednotlivými lékovými skupinami i odhad vhodného preparátu i dávky jsou věci zkušenosti a často i podmínkou úspěchu.

Závěrem jsou uvedeny tabulky s diagnostickými kritérii pro migrénu, tenzní bolesti hlavy i trigeminové autonomní neuralgie podle IHS (International Headache Society). Správné české překlady jednotlivých skupin klasifikace provedli

členové české Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy (CHS).

Tento překlad byl se souhlasem IHS zveřejněn v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, dostupném např. na stránkách www.csnn.eu (doi: 10.14735/amcsnn2020145). Citace: Nežádal T, Marková J, Bartková A, Doležil D, Mastík J, Kotas R, Niedermayerová I, Grunermelová M, Klečka L. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116(2):145–152.

Farmakoterapie neuropatické bolesti

pohledem diabetologa

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

3. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice
v Praze

Neuropatická bolest patří obecně mezi obtížněji ovlivnitelné bolestivé stavy, při kterých je většina analgetik běžně používaných v klinické praxi nedostatečně účinná. Neuropatická bolest má své specifické příznaky a na rozdíl od nociceptivní bolesti nevyžaduje stimulaci receptorů bolesti, i když jejich stimulace může tuto bolest vyvolávat nebo zvýrazňovat. Pacienty může výrazně limitovat v každodenním životě a snižuje kvalitu života. V rozhodovacím algoritmu terapie se uplatňují především léky ze skupiny antikonvulziv, antidepresiv či opioidů. Jako léky první volby jsou doporučovány inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, tricyklická antidepresiva a antiepileptika - modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky napěťově řízených kalciových kanálů. Jako léky druhé volby opioidy. Jednou z nejčastějších příčin neuropatické bolesti je diabetická polyneuropatie. Výskyt algické formy diabetické neuropatie se zvyšuje s věkem pacientů, mírou dlouhodobé kompenzace a dobou trvání diabetu. Klinicky je významné, že s věkem pacientů se snižuje jejich tolerance k farmakoterapii.

Neuropatická bolest je definována jako bolest vznikající v důsledku poškození nebo dysfunkce somatosenzitivní části nervového systému. Periferní neuropatická bolest se rozvíjí nejčastěji jako komplikace metabolických polyneuropatií, vyskytuje se až u 50 % pacientů s diabetickou neuropatií starších 60 let. Navazuje i na infekce periferního nervového systému, postihuje třetinu pacientů v manifestní fázi HIV infekce, podobně je tomu u Lymeové boreliózy či u herpes zoster. Centrální bolest postihuje asi 5 % pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a až 30 % osob trpících roztroušenou sklerózou (Tab. 1).¹

Diagnostika a projevy

Při diagnóze se v úvahu berou čtyři parametry. Dva jsou anamnestické (klinické obtíže a přítomnost základního onemocnění), třetím je výstup objektivního klinického vyšetření, resp. jednoduché klinické testy a čtvrtým parametrem může být verifikace vy-

Tab. 1 – Hlavní příčiny neuropatické bolesti [Upraveno podle Ambler Z. Neuropatická bolest – hlavní příčiny a terapie, 2011.]

Periferní neuropatická bolest	Centrální neuropatická bolest
<ul style="list-style-type: none"> • Neuralgie trigeminu • Postherpetická neuralgie • Úžinové syndromy (např. syndrom karpálního tunelu) • Plexopatie (poúrazové, nádorové, neuralgická amyotrofie aj.) • Radikulopatie (kompresivní, zánětlivé, traumatické) • Posttraumatické a pooperační neuralgie • Komplexní regionální bolestivý syndrom • Akutní a chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (Guillainův-Barrého syndrom, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie - CIDP) • Diabetická neuropatie • Alkoholová polyneuropatie • Toxické (polékové) polyneuropatie • Kryptogenní senzitivní polyneuropatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatická míšní leze • Roztroušená skleróza mozkomíšní • Centrální poiktová bolest • Různé myelopatie (např. kompresivní, postischemické) • Syringomyelie

šetřovací metodou (např. EMG, MR či histologické vyšetření).² Podle toho rozlišujeme tři úrovně, resp. kategorie diagnózy (Obr. 1. a Tab. 2). Ke zvýšení diagnostické jistoty se v praxi používají různé dotazníky, jejichž senzitivita i specifita jsou poměrně vysoké (až 90 %). Základem je dotazník subjektivních příznaků vyplňovaný pacientem. Na našem

pracovišti nejčastěji používáme dotazník painDETECT v české verzi (Obr. 2a, 2b).

Klinická manifestace neuropatické bolesti zahrnuje dvě hlavní formy. Jednak spontánní bolest nezávislou na stimulaci a jednak bolest stimulovanou. Tato se manifestuje jako alodynne (vzniká v důsledku stimulu za normálních okolností nebo bolestivého) nebo jako

hyperalgezie (zvýšená percepce bolesti při algickém podnětu mechanickém nebo termickém).³ Tyto formy se často mohou kombinovat, resp. se střídají období s různou manifestací. Pro neuropatickou bolest je typická přítomnost přidružených senzitivních vjemů, které pacienti popisují jako např. mravenčení, elektrické výboje, pocit chladných nohou apod. (Obr. 3).

Léčba

Pro léčbu neuropatické bolesti existují doporučené postupy, které rozlišují léky první, druhé a event. třetí volby. Základem úspěchu každé léčby je správná diagnóza. Je třeba začít léčit pacienty včas, účinnými doporučenými farmaky, podávat léky pravidelně, nikoli jen při bolesti. Pro praxi je důležité, že léčba je dlouhodobá. Obecně lze uvést, že nástup analgetického efektu léčiv bývá pozvolný, titrace dávky by měla být postupná, stejně jako redukce dávky. Optimální je nalézt nejnižší účinnou dávku, která se podává dlouhodobě. Zásadní je iniciální edukační pohovor s pacientem a realistické vysvětlení možností léčby, plán vedení léčby, vysvětlení pozvolného nástupu efektu farmak a možných vedlejších efektů terapie. Vždy zvažujeme poměr benefitů a rizik, zejména u starších osob.⁴

Počáteční léčebný neúspěch by neměl vést k předčasnému ukončení farmakoterapie, ale měl by být následován vyzkoušením farmaka z jiné třídy až do dosažení požadovaného analgetického efektu, někdy alespoň částečného. Pokud přidáváme další lék, pak vždy pouze jeden, abychom dokázali identifikovat případný vztah k výskytu vedlejších účinků. Neúčinnost léku konstatujeme až při dosažení terapeutické dávky. Většina léků potřebuje dobu v řádech

painDETECT™

DOTAZNÍK O BOLESTI

Datum: Pacient: Příjmení: Jméno:

Jak byste ohodnotil/a svou bolest nyní, v tomto okamžiku?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
žádná								maximální		

Jak silná byla Vaše nejsilnější bolest během minulých 4 týdnů?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
žádná								maximální		

Jak silná byla bolest během minulých 4 týdnů v průměru?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
žádná								maximální		

Označte, prosím, křížkem nebo vystínováním jednu hlavní oblast Vaší bolesti.

Vyzařuje Vaše bolest i do jiných částí těla?
ano ne

Pokud ano, nakreslete prosím šipkou směr, kterým bolest vyzařuje.

Označte křížkem políčko vpravo vedle obrázku, který nejlépe vystihuje průběh Vaší bolesti:

	Trvalá bolest s mírnými výkyvy	<input type="checkbox"/>
	Trvalá bolest s občasnými záchvaty silné bolesti	<input type="checkbox"/>
	Záchvaty silné bolesti, mezi nimi období bez bolesti	<input type="checkbox"/>
	Časté záchvaty silné bolesti a mezi nimi trvalá bolest	<input type="checkbox"/>

Míváte v této označené oblasti pálivé bolesti (jako např. při popálení kopřivou)?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Míváte v této označené oblasti pocit brnění nebo šimrání (jako mravenčení, brnění jako od elektriny)?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Působí Vám v této označené oblasti bolest lehký dotek na velké ploše (s oblečením, příkrývkou)?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Míváte v této označené oblasti Vaší bolesti vystřelující záchvaty silné bolesti, jakoby od elektrického proudu?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Jsou pro Vás chlad nebo teplo (např. voda ve vaně) v této označené oblasti občas bolestivé?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Trpíte v této označené oblasti pocitem znečitlivění?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
Vyvolává lehký stálý tlak, např. prstem, v této označené oblasti bolest?					
vůbec ne <input type="checkbox"/>	takřka vůbec <input type="checkbox"/>	málo <input type="checkbox"/>	středně <input type="checkbox"/>	silně <input type="checkbox"/>	velmi silně <input type="checkbox"/>
(Vyplňuje lékař)					
vůbec ne	takřka vůbec	málo	středně	silně	velmi silně
<input type="checkbox"/> x 0 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 1 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 2 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 3 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 4 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 5 = <input type="checkbox"/>
Celkové skóre					<input type="text"/> z 35

Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. Curr Med Res Opin 2006;22:1911–1920. © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

Obr. 2a – Dotazník painDETECT v české verzi; 1. část ze dvou.

Diagnóza jistá

Diagnóza pravděpodobná

Diagnóza možná

Porucha čítí v anatomicky relevantní distribuci (polyneuropatický typ)

Známa diagnóza vysvětlující postižení nervového systému (DM)

Vyšetření čítí, které prokáže poruchu somatosenzorického systému

Verifikace postižení objektivní metodou (EMG, kožní biopsie...)

Obr. 1 – Diagnostika neuropatické bolesti. Diagnóza možná, pravděpodobná a jistá.

týdnů (většinou 4–6 týdnů) k dosažení maximálního efektu.⁵ V rámci bolestivé formy diabetické neuropatie nemáme v současnosti k dispozici kauzální terapii, vždy jde tedy o léčbu symptomatickou. Nicméně jak prokázaly studie UKPDS či DCCT, dlouhodobá kontrola diabetu dosahující cílových hodnot snižuje riziko vzniku a progresu specifických komplikací diabetu, včetně neuropatie. Komplikované případy s nedostatečným či žádným efektem léčby konzultujeme ve specializovaných ambulancích neurologů či centrech pro léčbu bolesti.

SVĚT PRAKTICKÉ MEDICÍNY 2/2021 | 29

painDETECT™
Vyhodnocení dotazníku o bolesti

Datum: Pacient: **Příjmení:** **Jméno:**

Prosím zapište celkové skóre z dotazníku o bolesti:
Celkové skóre

Přičtete prosím následující čísla podle toho, který příklad průběhu bolesti a vyzařování bolesti byl zakřížkován. Pak vypočítejte konečné skóre:

Trvalá bolest s mírnými výkyvy

0

Trvalá bolest s občasnými záchvaty silné bolesti

-1

pokud byla zakřížkována tato možnost nebo

Záchvaty silné bolesti, mezi nimi období bez bolesti

+1

pokud byla zakřížkována tato možnost nebo

Časté záchvaty silné bolesti a mezi nimi trvalá bolest

+1

pokud byla zakřížkována tato možnost nebo

Vyzařující bolest?

+2

pokud bylo uvedeno ano

Konečné skóre

Výsledek screeningu
přítomnosti neuropatické komponenty bolesti

negativní
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

nejasné
 12 13 14 15 16 17 18 19

pozitivní
 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

Neuropatická komponenta bolesti je nepravděpodobná (< 15 %)

Nejednoznačný výsledek, avšak neuropatická komponenta bolesti může být přítomna

Neuropatická komponenta bolesti je pravděpodobná (> 90 %)

Tento dotazník nenahrazuje lékařskou diagnostiku!
Slouží k provádění screeningu přítomnosti neuropatické komponenty bolesti.

Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. Curr Med Res Opin 2006;22:1911–1920. © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

Obr. 2b – Dotazník painDETECT v české verzi; 2. část ze dvou.

Tab. 2 – Vyšetření čítí: detekce poruchy somatosenzorického systému. V praxi se nejčastěji používají semikvantitativní testy senzitivity [Upraveno podle Vlčková E, Šrotová I. Cesk Slov Neurol N 2014.]

Typ vláken	Modalita citlivosti	Způsob testování		
		Jednoduché klinické testy	QST	Laboratorní testy
A-beta	dotyk	smotek vaty	Freyova filamenta	kondukční studie senzitivních nervů, SEP
	vibrace	graduovaná ladička	vibrometrie	
A-delta	bodnutí	Neuropen, špendlík	algometrie	LEPs, CHEPs
	chlád	Tip Therm, zkumavky	termické testování	
C	bolest (pálení)		termické testování	kožní biopsie
	teplo	zkumavky	termické testování	

QST - kvantitativní testování senzitivity (quantitative sensory testing), SEP - somatosenzitivní evokované potenciály, LEPs - laserem evokované potenciály (laser evoked potentials), CHEPs - evokované potenciály vyvolatelné kontaktním teplem (contact-heat evoked potentials).

Léčbu zahajujeme většinou monoterapií některým z léků první volby, kam patří antikonvulziva – modulatory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů – gabapentin a pregabalin. Další skupinou jsou antidepresiva – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – duloxetin, event. venlafaxin a tricycklické antidepresivum amitriptylin.

Léčbu diabetické bolestivé neuropatie na našem pracovišti zahajujeme nejčastěji antikonvulzivou, která tlumí aktivované kalciové kanály, gabapentinem či pregabalinem.

Gabapentin se pomalu titruje s počáteční večerní dávkou nejčastěji 300 mg. Následně po dni přidáváme ranní dávku a poté polední dávku. Účinná dávka se pohybuje od 900 mg/den výše, je možné stoupat až na 3600 mg/den. Dávkování je obvykle 3× denně. Většinou titrujeme po týdnu o 300 mg a po dosažení celkové denní dávky 1800 mg vyhodnocujeme terapeutický efekt. Důležitý je subjektivní údaj o alespoň parciálním efektu, a pokud nejsou přítomny vedlejší účinky a pacient léčbu dobře toleruje, zvyšujeme až k dávce 3600 mg/den. Po asi 6–9 měsících zkusíme celkovou denní dávku redukovat, opět pomalu a postupně za pečlivého hodnocení klinického stavu pacienta.⁶ Důležité je respektovat nutnost úpravy, resp. maximální dávky s ohledem na funkci ledvin (**Tab. 3**).

Častěji používáme **pregabalin**, jehož výhodou je oproti gabapentinu větší afinita (asi 6× silnější) ke specifické podjednotce kalciového kanálu. Při srovnání pregabalínu s gabapentinem se účinek pregabalínu lineárně zvyšuje s dávkou léku a neváže se na plazmatické bílkoviny. Proto má i příznivější profil nežádoucích účinků a rizik interakcí. Má výhodnější farmakokinetiku než gabapentin, což umožňuje používat nižší dávky a pouze 2× denně. Pregabalin není metabolizován enzymy cytochromu P450. Pregabalin kromě analgetického efektu zlepšuje kvalitu spánku, má antidepresivní působení, částečně anxiolytický

Tab. 3 – Redukce dávky gabapentinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu [ml/min]	Celková denní dávka [mg/den]
> 80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150–600
< 15	150–300

30 | SVĚT PRAKTICKÉ MEDICÍNY 2/2021

Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

První krok

Thiogamma® Turbo-Set sol inf 10x50 ml/600 mg

Infuzní roztok kyseliny tioktové připravený na i.v. podání, s praktickým ouškem na zavěšení láhve s neprůhledným obalem na ochranu před světlem

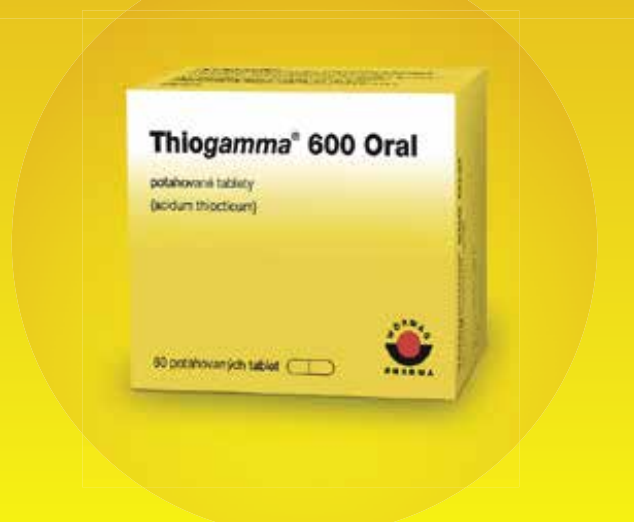


úhrada ZP*

Druhý krok

Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg meglumini thioctas (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestázie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2-4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cispłaty. Může být zesílen hypoglykemizující účinek insulinu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykémie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky insulinu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 29.04.2020. **Způsob vyjdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *ZULP (www.sukl.cz, 1.11.2020)

Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestázie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídlem, nerozkousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cispłaty. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami kovů (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek insulinu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykémie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky insulinu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blister s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/327/99-C **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.06.2020. **Způsob vyjdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Obr. 3 – Klinická manifestace neuropatické bolesti při DM polyneuropatii.

efekt. Pacienty je většinou dobře snášen a je možné ho rychleji titrovat do účinné dávky.⁷ Obvykle léčbu zahajujeme večerním podáním 75–150 mg a po týdnu zvyšujeme na dávku 2× denně 150 mg a postupně titrujeme (většinou po týdnu) za hodnocení klinického stavu až do maximální dávky 600 mg/den, nejčastěji používáme dávky 375–450 mg/den rozdělené do dvou dávek podávaných ráno a večer. Efekt se dostavuje většinou do týdne po zahájení či změně dávky. Stejně jako u gabapentinu je nutno respektovat omezení dávkování při renální insuficienci (Tab. 4). V průběhu vedení léčby oběma antikonvulzivami je nutno aktivně sledovat možné vedlejší efekty léčby, zejména nestabilitu, somnolenci, bolesti hlavy, poruchy pozornosti, zmatenost, podrážděnost a vzestup tělesné hmotnosti.

Při neúspěchu terapie antikonvulzivami přistupujeme k terapii antidepressivní. Na našem pracovišti dáváme přednost duloxetinu před tricyklickým antidepressivem amitriptylinem. Podávání duloxetinu se zahajuje dávkou 30 mg 1× denně ráno, po týdnu se navyšuje na běžnou terapeutickou dávku 60 mg a většinou postupujeme až do maximální dávky 120 mg. Úspěšnost terapie by se měla hodnotit minimálně po 2 měsících léčby.⁸ Duloxetin je kontraindikován při léčbě inhibitory monoaminooxidázy, nesmí se používat s fluoxaminem či ciprofloxacinem, neboť dochází k významnému nárůstu koncentrace duloxetinu v krvi (prakticky má význam při léčbě infekce při syndromu diabetické nohy, kdy ciprofloxacin často používáme). Nesmí se podávat při renální insuficienci s GFR < 30 ml/min. Analgetický efekt nesouvisí s antidepressivním působením. Začínáme malou dávkou 25 mg podávanou večer. Podle efektu a při nepřítomnosti nežádoucích účinků je možné dávku zvyšovat, maximální dávka bývá 75–150 mg, což

je výrazně méně, než se užívá pro léčení deprese. Amitriptylin má řadu vedlejších účinků a kontraindikací. Pro praxi významné jsou anamnéza ICHS, arytmie, glaukomu, instabilita s pády, ortostatická hypotenze. Titrujeme vždy po týdnu o 25 mg, maximální dávku používáme 75 mg/den.

Při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti podat lék první volby volíme některý z léků druhé volby, kam patří obvykle tramadol či častěji kombinace tramadolu s paracetamolem, vzácně používáme silné opioidy oxycodon nebo fentanyl. **Tramadol** je široce rozšířený slabý opioid s účinkem na μ -receptory, zvyšuje hladinu serotoninu i noradrenalinu na synapsích blokádu jejich zpětného vychytávání. Léčbu zahajujeme dávkou 50 mg a postupně titrujeme zhruba po týdnu o asi 50 mg. Zahájení vyšší dávkou může mít za následek rozvoj nevolnosti či zvracení. Nejčastější celková denní dávka je 100–400 mg. Vyšší dávky nejsou v léčbě bolesti účinné. Ve studiích byl prokázán dobrý analgetický efekt v kombinaci s gabapentinem nebo pregabalinem, což potvrzuje i naše klinická zkušenost.

V případě neúčinnosti léků první a druhé volby zkusíme podání kyseliny thioktové (alfa-lipoové). Léčbu se doporučuje zahájit infuzní terapií následovanou tabletovou formou. **Kyselina thioktová** je antioxidant s účinky koenzymu cyklu trikarboxylových kyselin a lze ji řadit mezi potenciálně patogenetickou léčbu. Většinou po dvoutýdenní aplikaci 600 mg denně podávaných intravenózně pokračujeme perorální léčbou 600 mg denně, s vyhodnocením efektu po asi 2 měsících.

Je známo, že farmakoterapie neuropatické bolesti v praxi je nedostatečná. Asi 37 % pacientů s bolestivou formou diabetické neuropatie při intenzitě numeric rating scale (NRS) $\geq 4/10$ není léčeno. Data z České republiky ukazují, že asi 50 % pacientů s bolestivou formou diabetické neuropatie při intenzitě NRS $\geq 4/10$ nebylo vůbec léčeno, pouze 30 % léčených pacientů udávalo efekt léčby a průměrné denní dávky byly na dolní doporučené hranici.¹⁰

Závěr

Závěrem připomínám, že základem úspěšné terapie je správná diagnóza, což vyžaduje detailní rozhovor s pacientem a analýzu udávaných obtíží, která má být verifikována minimálně jednoduchými screeningovými testy a vždy při nejasnostech ověřena speciálními vyšetřovacími metodami a konzultací neurologa. Léčbu zahajujeme lékem první volby (nejčastěji pregabalinem či gabapentinem) a při volbě zvažujeme poměr benefitu a rizika s přihlédnutím k přítomným komorbiditám. Titrujeme postupně k účinným dávkám při respektování obecných doporučení. Neúčinnost léku konstatujeme až při dosažení terapeutické dávky. Pokud chceme farmaka kombinovat, pak vždy postupně.

Tab. 4 – Redukce dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu [ml/min]	Celková denní dávka pregabalinu		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka [mg/den]	Maximální dávka [mg/den]	
≥ 60	150	600	2× nebo 3× denně
$\geq 30 - < 60$	75	300	2× nebo 3× denně
$\geq 15 - < 30$	25–50	150	1× nebo 2× denně
< 15	25	75	1× denně
Dodatečná dávka po hemodialýze [mg]			
	25	100	jedna dávka

Kombinací léků můžeme někdy docílit většího efektu než u monoterapie (na našem pracovišti nejčastěji kombinujeme pregabalín a tramadol,

duloxetin a pregabalín či gabapentin a tramadol). **Symptomatická terapie** bolestivé diabetické neuropatie je součástí komplexní léčby, která zahrnuje

také fyzioterapii, psychoterapii, dietní a režimová opatření včetně pohybové aktivity a samozřejmě **správně vedenou terapii diabetu antidiabetiky**.

Literatura

1. Atta N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2009;8:1010-1018.
2. Černý R. Novinky v léčbě neuropatické bolesti. *Inter Med* 2012;14:30-32.
3. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti, 2000.
4. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013;36(9):2456-65.
5. Bednařík J, Amber Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol* 2012;108(1):93-101.
6. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Therapeutics* 2003;25(1):81-104.
7. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010;11:85-97.
8. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in painful diabetic neuropathy: a systematic review. *Clin J Pain* 2016;32(11):1005-1010.
9. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther* 2020 Nov 3.
10. Adamová B, et al. Jak léčíme pacienty s bolestivou diabetickou neuropatií? *Neurol Praxi* 2017;408-414.

Prediabetes: včasnou léčbou lze výrazně ovlivnit prognózu pacienta

MUDr. Lenka Pavlíková

Diabetologická ambulance Klatovské nemocnice a.s.

Prediabetes je porucha glukózové tolerance nesplňující diagnostická kritéria diabetu. Často je spojena s nadváhou či obezitou a dalšími složkami metabolického syndromu. Včasné adekvátní zahájení léčby výrazně snižuje kardiovaskulární riziko a vznik manifestního diabetu mellitu 2. typu a s tím související rozvoj specifických mikrovaskulárních komplikací.

V roce 2010 byla celosvětová prevalence glukózové intolerance kolem 8 %.¹ V ČR se výskyt prediabetu odhaduje na 2–5 % populace. Vzhledem k asymptomatickému průběhu choroby budou epidemiologická data spíše vždy odhadem (**Obr. 1**) a jejich přesnost je závislá na správném a včasném screeningu rizikových skupin pacientů. Celosvětově pokračující významný nárůst pacientů s diabetem mellitem (DM) 2. typu, který souvisí s životním stylem a způsobem stravování vedoucím k obezitě, lze očekávat i u prediabetu. Je alarmující, že se v ČR za posledních 25 let počet pacientů s diabetem více než ztrojnásobil. Prevalence se stejně jako u DM zvyšuje s věkem, ale růst není již tak strmý, protože dochází ke zvyšování počtu pacientů ve střední věkové skupině a také v dětském věku.

Patofyziologie

Za fyziologických podmínek je glykemie v žilní plazmě striktně regulována, zejména působením inzulínu a glukagonu. Během nočního lačnění dochází k endogenní produkci glukózy v hepatocytech formou glykogenolýzy a glukoneogeneze, která je úzce spojena se vzestupem volných mastných kyselin, a glykemie nalačno.² Postprandiálně je endogenní produkce glukózy potlačena vzestupem koncentrace inzulínu a poklesem hladiny glukagonu.

Na rozvoji prediabetu se různou měrou spolupodílí snížená inzulínová senzitivita periferních tkání a porucha sekrece inzulínu z beta-buněk pankreatu. Zpočátku z důvodu inzulínové rezistence dochází ke kompenzačnímu nárůstu sekrece inzulínu, tak aby byla udržena fyziologická hladina glykemie v plazmě. V dalším průběhu postupně dochází k vyhasínání funkce beta-buněk a vzniku glukózové intolerance. Zvýšená glykemie nalačno (IFG, impaired fasting glucose) je predominantně charakterizována jaterní inzulínovou rezistencí, porušenou časnou sekreční odpovědí beta-buněk pankreatu a zachovanou svalovou inzulínovou senzitivitou. Naopak porušená glukózová tolerance (IGT, impaired glucose tolerance) je zejména asociována se svalovou inzulínovou rezistencí a poruchou jak časně, tak i pozdní fáze sekrece inzulínu. Na rozvoji prediabetu má také podíl porušená lipolýza, abnormální funkce inkretinového systému, glukagonová dysregulace a prozánětlivý stav.³

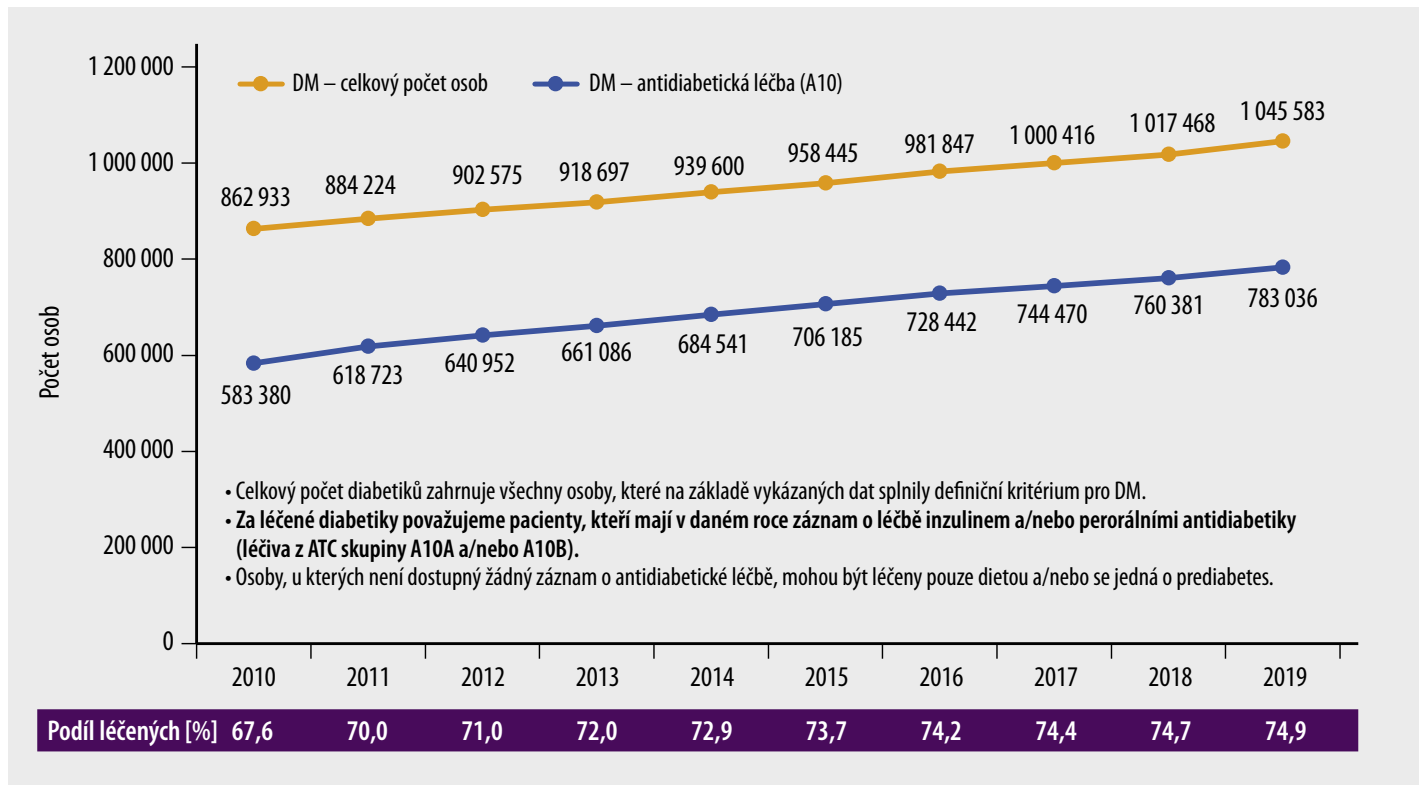
Diagnostika

Základem diagnostiky je vyšetření glykemie v žilní plazmě standardními laboratorními metodami. Podle výsledků rozlišujeme zvýšenou glykemii nalačno – IFG a porušenou glukózovou toleranci – IGT. Obě poruchy se mohou vyskytovat současně.

IFG je definována glykemií v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l po minimálně 8hodinové noční lačnění. Nesmíme opomenout, že stanovení glykemie nalačno má celkem významnou denní variabilitu, proto u velmi rizikových jedinců případně vyšetření časně opakujeme.

IGT odpovídá nález glykemie v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (oGTT, zátěž roztokem se 75 g glukózy). Stanovení glykemie pomocí oGTT má také svá úskalí. Pacienti by měli 3–5 dnů před testováním přijímat stravu, která obsahuje minimálně 150 g sacharidů v denní dávce, a také neužívat medikaci, která by mohla narušovat glukózovou toleranci (např. kortikoidy, thiazidová diuretika). Bohužel v praxi se správná příprava často opomíjí a výsledky mohou být zavádějící.

V rámci screeningového vyšetření je možné použít i stanovení glykemie v plně kapilární krvi glukometrem, kde za pozitivní hodnotu považujeme náhodnou glykemii v rozmezí 7–11 mmol/l. **Konečná diagnóza musí být vždy ověřena glykemií v žilní plazmě!** Další možnosti, která je již běžně dostupná, je stanovení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), která odráží hladiny glykemie za poslední 2–3 měsíce. Hodnoty charakteristické pro prediabetes jsou v rozmezí 39–47 mmol/mol. Při interpretaci výsledků bychom měli dávat



Obr. 1 – Počty pacientů s diabetes mellitus v populaci v ČR. Osoby, u kterých není dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě, mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes. [Upraveno podle ÚZIS. Zdroj dat: NRHZS 2010–2019; osoby se záznamem potvrzujícím DM v jednotlivých letech 2010–2019.]

pozor, zda hodnota nemůže být zkreslena zvýšeným obratem erytrocytů (např. při hemoglobinopatii, srpkovité anemii, hemodialýze, léčbě erythropoetinem, v těhotenství, při transfuzní léčbě). Proto je vhodná korelace s nálezem glykemie v žilní plazmě. Screeningová vyšetření se provádějí v ordinacích praktického lékaře 1× za 2 roky u nerizikových jedinců, zejména ve věku nad 40 let jako součást preventivních prohlídek, a 1× ročně u osob se zvýšeným rizikem (kardiovaskulární příhoda v anamnéze, pozitivní rodinná anamnéza stran DM, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidemie či hyperlipoproteinemie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes nebo porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovaríí).

Význam

Pacienti s prediabetem mají významně zvýšené kardiovaskulární riziko (morbidity a mortalita při infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, ischemické chorobě dolních končetin). Patrně vlivem více vyjádřené inzulinové rezistence u IGT je zde riziko vyšší než u IFG. Stav je dále posilován přítomností dalších rizikových složek metabolického syn-

dromu. V poslední době pozorujeme významný vzestup makrovaskulárních komplikací především u žen v produktivním věku, takže se postupně stírá genderový rozdíl v prevalenci kardiovaskulárních chorob. Nezávisle na rizikových faktorech je prediabetes asociován se vznikem strukturálních změn pravostranných srdečních oddílů vedoucích k jejich systolické i diastolické dysfunkci.⁴

Samozřejmostí je zvýšené riziko vzniku manifestního DM. U pacientů s IFG je toto riziko v následujících letech 4,7× zvýšené, u pacientů s IGT je zvýšené 6× a při kombinované poruše je riziko vzniku DM až 12× vyšší. Nesmíme opomenout také možnost předčasného rozvoje specifických mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie, polyneuropatie), a to především u IGT. Jejich vznik je závislý na délce, ale také na tíži chronické hyperglykemie, a proto jsou tyto projevy spíše charakteristické až pro DM.

Dále je u osob s prediabetem a často doprovázejícím metabolickým syndromem vyšší riziko rozvoje a úmrtí na zhoubný novotvar. Možnými mechanismy tohoto rizika jsou endogenní i exogenní hyperglykemie, hyperinzulinemie, změny systému IGF (insulin-like growth factor), chronický subklinický

zánět, abnormality v metabolismu pohlavních hormonů a adipokiny.⁵

Léčba

Nikdy bychom neměli zapomínat na to, že pacienti s prediabetem jsou komplexně stonající. Ve většině případů jde o pacienty s nadváhou či obezitou, arteriální hypertenzí, dyslipidemií a dalšími složkami metabolického syndromu. Proto i léčba musí být komplexní a žádný z rizikových faktorů, včetně kouření, nemá být opomíjen. Je spíše výjimkou setkat se s pacientem bez typického somatotypu. V tomto případě může jít o jedince, u kterého se postupně vyvíjí DM na podkladě pomalé autoimunitní destrukce beta-buněk v rámci onemocnění LADA (latent autoimmune diabetes of adults). Proto bychom na toto onemocnění měli pomýšlet a včasné pacienta odeslat k diagnostice a léčbě diabetologovi.

Režimová opatření

Léčba prediabetu je zaměřena zejména na úpravu životosprávy, která zahrnuje změnu sedavého způsobu života ve prospěch zvýšené fyzické aktivity a změnu dietních zvyklostí. Doporučení mají být vždy individualizována s ohledem na možnosti a preference

daného jedince. Správně motivovat pacienta ke změně, která bude trvalá, je velmi složité a často bohužel selhávající. Podle výsledků Diabetes Prevention Program lze intenzivní změnou životního stylu snížit incidenci DM 2. typu o 58 % v průběhu 3 let. Další tři velké studie dokazují obdobný trend i v následujících letech – 43 % za 7 let v Finnish Diabetes Prevention Study, 34 % za 10 let a 27 % za 15 let v Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Během 30letého sledování v Da Qing Study byl kromě 39% poklesu incidence DM také zjištěn významný pokles mortality na kardiovaskulární choroby a mikrovaskulární komplikace.

Přiměřená a pravidelná pohybová aktivita napomáhá ke zlepšení kvality svalové hmoty a snížení inzulínové rezistence. Za nevhodnější pohyb považujeme rychlou chůzi 3–5× týdně s celkovou dobou trvání minimálně 150 minut.

Jednou z nejtěžších intervencí je přimět pacienta ke změně dietních návyků. Protože jde většinou o osoby s nadváhou či obezitou, je prioritou snížení celkového denního kalorického příjmu, mělo by se vždy jednat o dietu redukční. V roce 2014 došlo k odklonu od doporučovaných nízkotučných diet (tuk 30 % celkového energetického příjmu), protože následný zvýšený podíl sacharidů ve stravě vedl ke zvyšování hmotnosti a rozvoji glukózové intolerance. Také již není nutné dělit stravu do 5–6 dávek, výhodné je jíst pouze 2–3× denně. Kromě celkového množství přijaté energie je kladen důraz na složení sacharidů a tuků, zvýšený podíl vlákniny a příjem kvalitních bílkovin. Z jídelníčku by měly zmizet pochutiny s vysokým obsahem jednoduchých sacharidů, jako jsou slazené nápoje, cukrovinky a cukrářské výrobky. Měly by být preferovány potraviny s nízkým glykemickým indexem a sníženým množstvím nasycených mastných kyselin. Jde v podstatě o moderní racionální stravování s cílem snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5–10 % a tento pokles udržet.

Farmakologická léčba

Podle doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP má být u pacientů s potvrzeným prediabetem, kteří jsou mladší 60 let a mají alespoň jeden z rizikových faktorů, zahájena léčba metforminem. Mezi rizikové faktory patří BMI ≥ 35 kg/m², hypertriglyceridemie, snížený HDL-cholesterol, arteriální hypertenze, prodělané kardiovaskulární onemocnění, HbA_{1c} ≥ 45 mmol/mol, výskyt DM 2. typu u rodičů a gestační DM v osobní anamnéze. Metformin je lék s pleiomorfním účinkem – snižuje jaterní glukoneogenezi, zlepšuje inzulínovou senzitivitu, svým anorektickým účinkem mírně snižuje hmotnost a také pozitivně ovlivňuje dyslipidemii, endoteliální dysfunkci a inkretinový systém. Vzhledem k dlouholeté zkušenosti s jeho podáváním u DM 2. typu je lékem bezpečným při dodržení všech kontraindikací. U prediabetu je doporučován, protože významně snižuje riziko rozvoje DM 2. typu, a to zejména ve skupině pacientů s BMI ≥ 35 kg/m² nebo gestačním DM v anamnéze. Zde jsou výsledky téměř srovnatelné s režimovými opatřeními. Teoreticky se předpokládá i jeho protektivní vliv na kardiovaskulární a nádorová onemocnění, ale prozatím bez přesvědčivých výsledků z randomizovaných studií. Je výhodné zahajovat léčbu XR (extended release) formou podávanou 1× denně, která je díky pozvolnému uvolňování účinné látky lépe tolerována gastrointestinálním traktem. Léčba se zahajuje nízkou dávkou s postupnou titrací až na 2 g denně. Pokud se při vyšší dávce objeví nežádoucí GIT potíže, metformin nevysazujeme, pouze se vrátíme na dobře tolerovanou gramáž. Při zdravotních komplikacích, které mohou vést k významné dehydrataci či rozvoji dechové tísně, má být metformin dočasně vysazen jako prevence vzniku laktátové acidózy. Pacienta je nutné vždy správně edukovat a také ho upozornit na potenciální riziko při alkoholovém excesu. Metformin je jediným doporučovaným antidiabetikem

(SPC prozatím tato doporučení nereflektuje).

Další možností, jak využít farmaka, které je primárně určeno k léčbě DM 2. typu, je liraglutid. Jde o GLP-1 (glukagon-like peptid) agonistu, který je také schválen k léčbě obezity a v této indikaci není preskripčně omezen. Jako antiobezitikum není hrazen z veřejného zdravotního pojištění, a proto je pro pacienty významně finančně zatěžující. Liraglutid zpomaluje vyprazdňování žaludku a má centrálně působící anorektický účinek, který vede k hmotnostnímu úbytku. Samozřejmostí je i jeho metabolické působení, které pacienta neohrožuje vznikem hypoglykemie (antidiabetické působení pouze v přítomnosti hyperglykemie). Další přidanou hodnotou je jeho prokázaný kardioprotektivní efekt. Nevýhodou je kromě ceny i nutná každodenní subkutánní aplikace. Výhledově bude nejspíše jako antiobezitikum i u nás schválen semaglutid, který se aplikuje subkutánně pouze 1× týdně a měl by být také dostupný i v perorální formě. Pokud se zmiňují o léčbě obezity a přidružených metabolických komplikací, nesmím opomenout možnost bariatrické léčby, která může být plně kurativním zákrokem.

Závěrem

Včasná diagnostika a adekvátní léčba pacientů s prediabetem spadá zejména do rukou praktických lékařů. V roce 2020 byl praktickým lékařům pojišťovnymi přiznán kód 01204 – Péče o pacienta s prediabetem, který je v podstatě zavazuje provést vyšetření a edukaci jako u nově zjištěného diabetika. Často se s pacientem, zejména mladšího věku, poprvé setkává specialista, který může být prvním, kdo porušenou glukózovou toleranci diagnostikuje. Pokud kdokoliv z lékařů, bez ohledu na odbornost, takovou skutečnost zjistí, měl by na to ve své zprávě praktického lékaře upozornit a napomoci tak včasnému zahájení léčby, která může významně ovlivnit dlouhodobou prognózu pacienta.

Literatura

1. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015;6(2):296–303. (PubMed: 25789110).
2. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95(2):327–339. (PubMed: 21281836).
3. Nathan DM, Davison MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753–759. (PubMed: 17327355).
4. Linssen PBC, Veugen MGJ, Henry RMA, Van Der Kallen CJH, Kroon AA, Schram MT, Rocca H-PB-L, Stehouwer CDA; Associations of (pre)diabetes with right ventricular and atrial structure and function. The Maastricht Study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;1:1–12.
5. Scappatie L, Maiorino M, Bellastella, et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes and cancer. *Endocrine* 2017;56(2):231–239.
6. Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2020.

Stadamet

metformin



GLYKÉMIE POD KONTROLOU

- Biguanid, který zvyšuje senzitivitu tkání na inzulín¹
- Nezvyšuje sekreci inzulínu, nezpůsobuje hypoglykémii
- Má neutrální vliv na hmotnost – je vhodný pro pacienty s nadváhou
- Metformin je prověřený základ léčby diabetes mellitus II. typu v monoterapii nebo v kombinaci
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta



Zkrácená informace o přípravku Stadamet 500, Stadamet 850, Stadamet 1000, potahované tablety

Indikační skupina: antidiabetika, biguanidy. Složení/ účinná látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg, 850 mg nebo 1000 mg. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu dospělých a dětí od 10 let, který nemůže být dostatečně kontrolován dietními opatřeními a cvičením, a to zvláště u obeztních pacientů. Lze užívat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obeztních dospělých pacientů s diabetem 2. typu, léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se obvykle zahajuje postupným zvyšováním dávky při použití počáteční dávky 500 mg až 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně. Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Maximální doporučená dávka jsou 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách. Tablety se polykají celé, během jídla či po jídle. Stadamet 1000 potahované tablety lze pít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, jakýkoli typ akutní metabolické acidózy, diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok, onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Interakce:** Hladina glykémie může být zvýšena při současném použití těchto přípravků: inzulín, antidiabetické přípravky (sulfonylmočovina, akarbóza), nesteroidní protizánětlivé látky (salicyláty nebo pyrazolonové deriváty), inhibitory MAO, oxytetracyklin, ACE inhibitory, fibráty, cyklofosamid a látky typu cyklofosmidu tak, že může dojít k hypoglykemickým epizodám. Chronické použití betablokátorů nebo sympatolytických přípravků jako klonidin, reserpin a guanethidin může snížit glykémii, ale větší klinický význam má snížení hormonální a nervové kontraregulace při hypoglykemii spolu s poruchou vnímání známek hypoglykémie. Léky, které prodlužují vylučování metforminu, např. cimetidin, zvyšují riziko laktátové acidózy. Hladinu glykémie snižující účinek metforminu může být snížen při současném použití těchto přípravků: glukokortikoidy, adrenalin a jiná sympatomimetika, kombinované přípravky obsahující estrogény a progesteron, perorální antikoncepce, glukagon, tyreoidální hormony, thiazidová a kličková diuretika, diazoxid, fenothiazinové deriváty, nikotináty. V případě počátku nebo ukončení léčby u pacientů, kteří užívají kumarinová antikoagulantia, musí být srážení krve pečlivě monitorováno. Akutní nebo chronické užívání alkoholu může zvýšit hypoglykemický nebo laktacidemický účinek metforminu. **Nežádoucí účinky:** nejčastější je nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti, nežádoucí účinky spontánně většinou vymizí. **Zvláštní upozornění:** Laktacidemická acidóza je vzácná, ale závažná metabolická komplikace, vyvolaná kumulací užívaného metforminu. Převážně byl hlášen její výskyt u diabetických pacientů se závažným poškozením ledvin. Podání jodových kontrastních látek i.v. v radiologii může vést k renální insuficienci. Metformin by měl být vysazen před nebo během podání jodových kontrastních látek a následně podán až za 48 hodin a po kontrole a normalizaci stavu ledvinových funkcí. Užívání metforminu je třeba přerušit 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Léčba metforminem nesmí pokračovat dříve než po 48 hodinách po výkonu nebo zahájení perorálního příjmu potravy a pouze tehdy, pokud byla zjištěna normální funkce ledvin. **Těhotenství a kojení:** Pokud žena plánuje otěhotnět nebo pokud již těhotná je, je doporučeno diabetes neléčit metforminem, ale inzulínem. Kojení není doporučeno během léčby metforminem. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. Velikost balení na trhu: 60, 120 potahovaných tablet. **Registrační čísla:** Stadamet 500 potahované tablety: 18/145/03-C, Stadamet 850 potahované tablety: 18/146/03-C, Stadamet 1000 potahované tablety: 18/246/05-C. **Datum revize textu SPC:** Stadamet 500,850 potahované tablety: 24. 3. 2017, Stadamet 1000 potahované tablety: 10. 10. 2018.

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. MUDr. Pavlína Piňhová. Interní Medicína.2008;10(11):494-497.

7. Haluzík M. Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta 2018;19:31.
8. Goyal R, Nguyen M, Jialal I. Glucose intolerance. NCBI Bookshelf. A service of National Library of Medicine, National Institutes of Health. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
9. Lindström J, Ilanne-Parika P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention. Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679.
10. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452-461.
11. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-1686.
12. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-875.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
14. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes; effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-4779.

Cíle kompenzace a farmakologické možnosti léčby diabetu u starších pacientů

MUDr. Martina Lášticová

III. interní gerontometabolická klinika,
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice
Hradec Králové

Incidence a prevalence diabetu s věkem stoupá a v důsledku prodlužující se délky života a zlepšující se péče o diabetiky představují pacienti s diabetes mellitus významnou část starší populace. Seniori s diabetem jsou heterogenní skupina pacientů s odlišnými charakteristikami po stránce zdravotního, psychologického stavu, kognitivních funkcí, soběstačnosti a sociálního zázemí. Mají větší riziko makrovaskulárních komplikací a jsou vulnérabilnější vůči hypoglykemii ve srovnání s mladšími diabetiky. Vyžadují proto individuální přístup při stanovování léčebných cílů a volbě terapeutického postupu.

Incidence a prevalence pacientů s diabetes mellitus má stoupající trend, podle údajů ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) v roce 2016 bylo v České republice hlášeno 929 945 pacientů. Každoročně zemře mezi 20 až 30 tisíci pacienty s diabetes mellitus (přičemž diabetes nemusí být přímou příčinou úmrtí). S narůstajícím počtem diabetiků a stárnutím populace narůstá i počet starších diabetiků a ve věku nad 65 let má diabetes téměř třetina populace.³¹ S ohledem na zaznamenané trendy se očekává další rapidní nárůst pacientů s diabetes mellitus ve starší populaci.

Starší diabetici představují heterogenní skupinu pacientů s odlišnými potřebami ve srovnání s mladšími věkovými skupinami diabetiků. Někteří jsou relativně zdraví, plně soběstační, s minimálním výskytem komplikací a komorbidit, u dalších je zdravotní stav komplexní, s přítomností mnoha přidružených nemocí a omezení. Specifický přístup zahrnuje pravidelné zhodnocení zdravotního, ale též psychického a funkčního stavu, a sociálního zázemí pacienta. Mezi specifika staršího diabetika patří častější ztráta soběstačnosti, riziko akcelerované ztráty svalové hmoty a častá přítomnost

dalších chronických nemocí, např. arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční, mozkové aterosklerózy, ve srovnání s nediabetiky stejné věkové skupiny. Současně je u starších diabetiků častý výskyt geriatrických syndromů, jako jsou polypragmázie, kognitivní dysfunkce, deprese, inkontinence, pády a perzistující bolest.¹⁴ Přítomnost těchto syndromů může ovlivnit schopnost starších pacientů dodržovat léčebná opatření a má dopad na kvalitu jejich života, pokud jim nevěnujeme pozornost.³⁰ Uvedené skutečnosti a posouzení schopnosti samostatného zvládnutí léčebného režimu pacientem, zapojení rodiny/opatrovníka či plně převzetí péče jinou osobou, případně zařízením sociální péče je nezbytné zohledňovat při volbě léčebného přístupu a stanovení cílů léčby seniora s diabetes mellitus.

Léčba staršího diabetika by měla být cílená na prevenci (případně zabránění progresu) geriatrických syndromů, hypoglykemie a kognitivních dysfunkcí, zlepšení anebo alespoň zachování stávající kvality života.

Definice staršího pacienta s diabetes mellitus není jednotná, IDF (International Diabetes Federation) používá toto označení pro pacienty starší 70 let,⁸ ADA

(American Diabetes Association) používá věkovou hranici 65 let.¹ WHO (World Health Organization) rozšiřuje věkovou hranici pro osoby starší 60 let.³⁸

Metabolismus glukózy a věk

Glukózový metabolismus se s věkem mění, a to i u nediabetiků. Udržování glukózové homeostázy je závislé na adekvátní pankreatické sekreci inzulínu a citlivosti inzulinových receptorů vůči glukóze. Inzulínová sekrece i inzulínová senzitivita se s věkem zhoršují. Na rozvoji inzulínové rezistence se podílí centrální obezita, sarkopenie, snížená fyzická aktivita. K dalším faktorům, které mohou přispívat k zhoršení glukózového metabolismu, patří léčba potenciálně diabetogenními léky (diuretika, betablokátory, kortikoidy, psychotropní léky, statiny). Na patogenezi diabetu ve stáří mohou mít vliv i deficit vitamínu D a hypomagnezemie.⁵

Symptomatologie

Renální práh pro glukózu se s věkem zvyšuje, snižuje se glomerulární filtrace a nálož glukózy v renálních tubulech dostupná k reabsorpci. Starší diabetici

proto tolerují relativně vyšší hodnoty glykemie, než dojde k rozvoji osmotické diurézy. S věkem též dochází k oslabení pocitu žízně. Důsledkem je, že v časných stadiích diabetu u starších pacientů nemusí být přítomny typické symptomy – polyurie a polydipsie. Častěji se můžeme setkávat s únavou, recidivujícími infekcemi, hubnutím, případně chronickými cévními komplikacemi. Závažnější hyperglykemie vede k dehydrataci, zhoršení zraku a kognitivních funkcí.²³ Následkem pak může být zhoršování funkčního stavu pacienta a zvýšení rizika pádů.

Přítomnost geriatrických syndromů ovlivňuje soběstačnost a kvalitu života seniora. Patří k nim dekubitální vředy, inkontinence, pády, deliria, demence, zhoršení zraku a sluchu, sarkopenie, malnutrice, křehkost, imobilita a poruchy chůze. Diabetes mellitus může přispívat k rozvoji těchto syndromů – buď prostřednictvím symptomů hyperglykemie a diabetických komplikací, anebo tím, že zpomaluje rekonvalescenci po prodělání akutního onemocnění.¹²

Geriatrické vyšetření

Podrobné geriatrické vyšetření a zhodnocení pacienta je zásadní v léčbě seniora s diabetes mellitus. Umožňuje určit, jak je daný nemocný schopný zvládat samostatnou péči o sebe a celý léčebný proces. Zahrnuje rozbor základních a pokročilých aktivit běžného života. Na základě něj pak můžeme starší pacienty klasifikovat podle funkčního stavu, přítomnosti komorbidit a očekávané délky života a též plánovat podpůrnou a léčebnou strategii. Zvláštní pozornost je pak důležité věnovat komplikacím, které se mohou rozvinout v průběhu krátkého času a významně ovlivní funkční stav nemocného (např. zrakové komplikace, komplikace postihující dolní končetiny).³ U každé osoby je nezbytné zhodnotit kognitivní funkce, riziko hypoglykemie, kardiovaskulární riziko a psychosociální aspekty, což jsou důležité faktory ovlivňující volbu léčebné strategie.

Kognitivní funkce

Diabetici staršího věku mají vyšší riziko kognitivních dysfunkcí. Tyto poruchy zahrnují široké spektrum od mírné exekutivní dysfunkce až po ztrátu paměti a demenci. Pacienti s diabetes mellitus mají vyšší incidenci demence z jakékoli příčiny, Alzheimerovy demence a vaskulární demence než pacienti s normální glukózovou tolerancí.³⁹ Neuspokojivá

kompenzace diabetu je spojena s rozvojem kognitivní dysfunkce⁴⁰ a delší trvání diabetu je rizikem pro zhoršování kognitivních funkcí. Na druhé straně studie, které zkoumaly možnosti ovlivnění mozkových funkcí intenzivní kompenzací diabetu a krevního tlaku, neprokázaly benefit intenzivní léčby.^{16, 25}

Přítomnost poruchy kognitivních funkcí výrazně ovlivňuje schopnosti pacienta dosáhnout léčebných cílů ve smyslu kompenzace diabetu a cílových hodnot krevního tlaku i lipidogramu. Pro pacienta je obtížné provádět složitější úkoly, jako je selfmonitoring glykemie a úprava dávkování inzulínu, a omezena je i jeho schopnost adekvátního načasování konzumace stravy a dodržování dietního doporučení.³² Při léčbě pacienta s kognitivní poruchou je proto nezbytné zjednodušit léčebný režim (snížit frekvenci dávkování antidiabetické medikace, umožnit flexibilní načasování a jednoduchý způsob aplikace léků) a zajistit asistenci ve všech aspektech léčby.

U starších pacientů s diabetem je důležité pravidelně provádět screening ke zhodnocení kognitivních funkcí k časnému odhalení poruchy. K dispozici jsou jednoduché testy, např. MMSE (Mini-Mental State Examination), Mini-Cog, Montreal Cognitive Assessment (MoCA). U pacientů ve věku nad 65 let je screeningové vyšetření doporučeno 1× ročně a dále v případě, že je zaznamenáno zhoršení schopnosti dodržovat léčebný režim (např. chyby v aplikaci inzulínu, aplikace neadekvátních dávek inzulínu, problémy s počítáním sacharidů, vynechávání jídel, vynechávání dávek inzulínu, problémy s prevencí, rozpoznáváním a léčbou hypoglykemie).²²

Hypoglykemie

Hypoglykemie se při léčbě diabetika vyskytuje často a senioři s diabetes mellitus mají riziko hypoglykemie vyšší.¹⁷ Ve stáří se zhoršuje schopnost rozpoznávání hypoglykemie a hormonální ochranný mechanismus v podobě sekrece glukagonu a adrenalinu je oslaben, převažují proto neuroglykopenické příznaky hypoglykemie (závratě, slabost, zmatenost) a chybí adrenergní projevy (třes, pocení).²¹ Neuroglykopenické příznaky mohou být považovány za projevy neurologického onemocnění (např. tranzitorní ischemická ataka) a tím může dojít k opožděnému odhalení hypoglykemie. Kognitivní dysfunkce je dalším faktorem, který zhoršuje rozpoznávání hypoglyke-

mie. Navíc těžká hypoglykemie vyžadující hospitalizaci zvyšuje riziko demence, zejména v případě opakovaných epizod, i když přímá souvislost nebyla prokázána.³⁷ Hypoglykemické epizody u seniorů mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod.¹³ I výskyt mírných hypoglykemických epizod může mít pro starší křehké pacienty závažné důsledky. Závratě a slabost doprovázející lehkou hypoglykemií zvyšují riziko pádů a zlomenin.

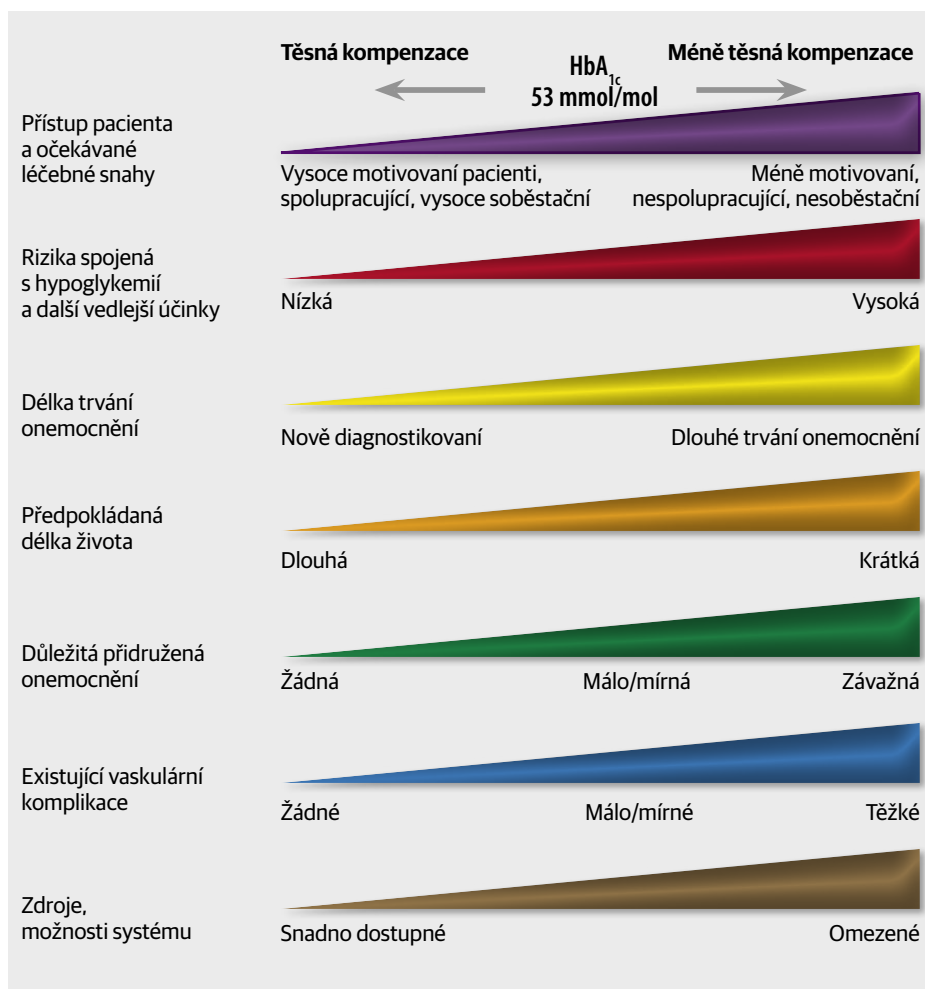
Nastavení cílových hodnot glykemie a volba antidiabetické léčby by měly minimalizovat riziko výskytu hypoglykemie. Pravidelné přehodnocování soběstačnosti pacienta a jeho kognitivních funkcí je zásadní k dosažení rovnováhy mezi adekvátní kompenzací diabetu a minimalizací rizika hypoglykemie.

Kardiovaskulární riziko

Starší pacienti s diabetes mellitus mají obdobné riziko rozvoje mikrovaskulárních komplikací jako mladší diabetici, ale jejich absolutní riziko je v případě vzniku diabetu později v životě nižší. V případě makrovaskulárních komplikací je riziko vyšší než u mladších pacientů. Ischemická choroba srdeční je nejčastější příčinou smrti starších diabetiků. Snížení kardiovaskulárního rizika (zejména léčba hypertenze a dyslipidemie) vede u těchto pacientů k výraznějšímu snížení morbidity a mortality než těsná kompenzace diabetu. Výsledky studie ACCORD naznačují, že těsná kompenzace diabetu u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem zvyšuje riziko celkové i kardiovaskulární mortality.¹⁰ Snížení kardiovaskulárního rizika dosáhneme ovlivněním známých rizikových faktorů: zanecháním kouření, léčbou hypertenze, léčbou dyslipidemie, protidestičkovou terapií a pravidelnou fyzickou aktivitou.⁹

Psychosociální aspekty

U staršího pacienta s diabetem je kromě zdravotního stavu důležité posuzovat i psychosociální stránku. Častější je u nich výskyt deprese a v některých případech problematické sociální zázemí. Výborné sociální zázemí, pečující blízcí ochotní provádět častý monitoring glykemií, schopní zajistit adekvátní dietní režim a podávání medikace, to vše představuje podmínky, kdy i při horším funkčním stavu pacienta a současném zajištění prevence hypoglykemie můžeme nastavit intenzivnější léčbu a ambicióznější cíle než v případě, kdy pacient takové podmínky nemá.



Obr. 1 – Volba cíle kompenzace. [Upraveno podle doporučení EASD a ADA 2017]

Léčebné cíle

Pro populaci starších diabetiků nemáme k dispozici dostatek důkazů ze studií, které by hodnotily vztah mezi intenzitou kompenzace diabetu a rozvojem komplikací. V zásadě ale kromě léčby hyperglykemie a rizikových faktorů je zvlášť nutné myslet na prevenci hypoglykemie, hypotenze a lékových interakcí.¹⁸ Péče o starší pacienty s diabetes mellitus je komplikovaná jejich heterogenitou po stránce přítomných komorbidit, kognitivních funkcí a funkčního stavu ovlivňujícího soběstačnost nemocného. V ordinacích se setkáváme jednak s relativně „zdravými“ pacienty s minimem komorbidit, kteří jsou fyzicky i mentálně zdatní, jednak s pacienty s omezenou soběstačností, přítomnými komorbiditami vyžadujícími pomoc při běžných aktivitách a také s velmi křehkými jedinci, těžce polymorbidními, kteří jsou plně odkázáni na péči jiné osoby. Tyto aspekty je nutné zohledňovat při nastavování léčebných cílů a cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a glykemií je nutné individualizovat na základě přítomných komorbidit,

očekávané délky života, rizika hypoglykemie a schopnosti pacienta dodržovat léčebná opatření (Obr. 1).

Zde je nutné si uvědomit, že použití glykovaného hemoglobinu jako ukazatele kompenzace diabetu má ve starší věkové skupině pacientů některé limity; neadekvátní hodnoty HbA_{1c} získáme u anemie a stavů, které ovlivňují přežívání červených krvinek, jako je pravidelná hemodialýza, recentní podání krevních transfuzí, léčba erythropoetinem, dále chronické onemocnění ledvin, recentní

hospitalizace nebo akutní onemocnění, chronické onemocnění jater.

Doporučené cíle

1. U relativně „zdravých“ starších diabetiků s minimem komorbidit, s intaktními kognitivními funkcemi, s očekávanou délkou života nad 10 let je doporučena intenzivnější kompenzace diabetu s cílovými hodnotami HbA_{1c} do 58 mmol/mol s preprandiálními hodnotami glykemie v rozmezí 7,8–8,3 mmol/l.³⁶

2. U křehkých pacientů s četnými komorbiditami a funkčním omezením, očekávanou délkou přežití nižší než 10 let je vhodné nastavit vyšší cílové hodnoty kompenzace s hodnotami HbA_{1c} do 64 mmol/mol.

3. U některých velmi křehkých pacientů, plně odkázaných na péči jiné osoby, je možné nastavit cílové hodnoty HbA_{1c} na ještě vyšší hodnoty (kolem 69 mmol/mol, případně i vyšší, s průměrnými hodnotami glykemie kolem 11 mmol/l) za podmínky udržení kvality života, prevence hypoglykemie a souvisejících komplikací a závažné hyperglykemie (Tab. 1).

Podobně jako u ostatních pacientů s diabetes mellitus i u starších diabetiků je důležitý screening komplikací diabetu; ten je nutný individualizovat a věnovat zvláštní pozornost těm komplikacím, které mohou vést k omezení soběstačnosti pacienta.

Relativně „zdraví“ senioři v dobrém funkčním stavu

Pacienti s delší očekávanou dobou přežití, bez kognitivních poruch, soběstační, mohou profitovat z intenzivnější dlouhodobé kompenzace diabetu. Takový pacient by měl být ochoten a schopen provádět intenzivní selfmonitoring glykemie a mít předpoklady k samostatným úpravám léčby. Tyto schopnosti je nutné pravidelně prověřovat a při zaznamenání problémů je kdykoli

Tab. 1 – Cílové hodnoty kompenzace diabetu, krevního tlaku a dyslipidemie u starších pacientů s diabetes mellitus

Stav pacienta	Očekávaná délka života	Cílový HbA _{1c} [mmol/mol]	Cílová glykemie nalačno [mmol/l]	Cílové hodnoty TK [mmHg]	Lipidy
Relativně „zdraví“	delší	< 58	5,0–7,2	< 140/90	statin, pokud není kontraindikace/intolerance
Křehký pacient s komorbiditami	středně dlouhá	< 64	5,0–8,3	< 140/90	statin, pokud není kontraindikace/intolerance
Vulnerabilní polymorbidní pacient	krátká	< 69 případně vyšší	5,6–11,0 případně vyšší	< 150/90	zvážit benefit léčby statinem

možné přehodnotit postup, upravit cíle a zajistit adekvátní podporu při léčbě.⁴⁰

Pacienti s komplikujícími komorbiditami a omezenou soběstačností

Seniři s pokročilými komplikacemi diabetu, přítomností závažných komorbidit, poruchou kognitivních funkcí a omezenou soběstačností jsou více ohroženi důsledky hypoglykemie a jejich profit z intenzivní kompenzace diabetu je sporný. Proto je namístě nastavit méně intenzivní cíle kompenzace. Na druhé straně je nutné nastavit cílové hodnoty tak, aby chom se vyhnuli dekompenzaci diabetu, která může vést k dehydrataci, zhoršenému hojení ran a rozvoji hyperglykemického hyperosmolárního stavu. Individuální nastavení cíle kompenzace zohledňuje doporučení ADA/EASD (Obr. 1).

Vulnerabilní pacienti v preterminálním a terminálním stavu

Při léčbě pacientů v paliativní péči patří k základním principům zajištění komfortu a kvality života, symptomatická léčba a léčba bolesti. Po stránce léčby diabetu je vhodné redukovat antidiabetickou léčbu, která může být spojena s diskomfortem. Léčba by měla být nastavena tak, aby umožňovala méně frekventní monitorování glykemie, ale současně byla bezpečná ve smyslu prevence hypoglykemie a zamezovala rozvoji závažné hyperglykemie. Do rozhodovacího procesu má být zapojen pacient a také rodina a pečující osoby.²⁰ V první linii je vhodné volit perorální antidiabetika, eventuálně jednoduchý inzulinový režim. Současně je vhodné zvážit podávání další medikace, jako jsou antihypertenziva či hypolipidemika. Zejména pak u pacientů s problematickým perorálním příjmem je racionální tuto léčbu ukončit.

Léčba diabetu ve stáří

Nefarmakologická opatření

Podobně jako u jiných věkových skupin diabetiků je i ve stáří důležitá úprava životního stylu ve smyslu dietních opatření a pravidelné fyzické aktivity. Starší pacienti s diabetes mellitus jsou ohroženi ztrátou svalové hmoty, snížením svalové síly a sarkopenií.²⁶ Diabetes je také nezávislým rizikovým faktorem pro křehkost, což je věkem podmíněný pokles potenciálu zdraví, zdatnosti, odolnosti a adaptability lidského organismu. Nedostatečný příjem živin, zejména bílkovin, zvyšuje riziko sarkopenie a křehkosti ve stáří. Nefarmakologická opatření jsou cílena na

snížení tohoto rizika a zahrnují optimální výživu bohatou na bílkoviny v kombinaci s pravidelnou fyzickou aktivitou.

Dieta

V dietních opatřeních postupujeme individuálně, v zásadě se snažíme vyhýbat složitým dietním doporučením. Přihlížíme na specifické problémy daného pacienta, které souvisí s věkem – změny chuti, dietní restriktce související s přidruženými nemocemi, stav chrupu, změny funkce trávicího traktu. U obézních pacientů může být prospěšná kalorická restriktce.¹⁵ Častěji jsou ale tito pacienti ohroženi podvýživou a ztráta hmotnosti u nich představuje další zvýšení rizika morbidit a mortality. Dietní doporučení u těchto nemocných musí daná rizika zohledňovat.³⁵

Fyzická aktivita

Pravidelné cvičení napomáhá udržovat funkční stav jedince, snižuje kardiovaskulární riziko a zlepšuje inzulinovou senzitivitu. Ve stáří vede pravidelná fyzická aktivita ke zlepšení tělesného složení, snižuje riziko pádů a deprese, zlepšuje svalovou sílu a kvalitu života, prodlužuje délku života.⁶ I zde platí individuální přístup. Fyzicky zdatným jedincům je možné doporučit 30 minut aerobní fyzické aktivity střední intenzity, např. rychlou chůzi alespoň 5× týdně v kombinaci se silovým cvičením. U křehkých pacientů jsou vhodné posilovací cviky ke zlepšení nebo zachování svalové síly a cvičení k udržování rovnováhy za dodržení podmínek bezpečnosti.³⁴

Farmakoterapie

Při rozhodování o antidiabetické léčbě ve stáří se řídíme několika zásadami:

- preferujeme lékové skupiny s nízkým rizikem hypoglykemie,
- vyhýbáme se polypragmazií,
- volíme jednoduchý léčebný režim, který respektuje individuální možnosti a schopnosti pacienta, případně jeho pečovatelů.³³

Cíle kompenzace je nezbytné pravidelně revidovat na základě aktuálního zdravotního stavu, mentálních funkcí a schopností samostatně zvládat léčebný režim. U pacientů, kteří dosahují nebo téměř dosahují cílové hodnoty kompenzace, mají mnohočetné komorbidit, případně se z různých důvodů chceme vyhnout polypragmazií, je možná léčba bez farmakoterapie, při dodržování nefarmakologických opatření, za pravidelných kontrol kompenzace.

Metformin

Metformin je lékem první volby u starších pacientů s diabetes mellitus 2. typu, pokud není kontraindikován (chronické onemocnění ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací pod 0,5 ml/s, pokročilé srdeční selhání a jiné potenciálně hypoxemizující stavy, jaterní insuficience). Výhodou je nízké riziko hypoglykemie a vysoká účinnost. U některých pacientů mohou být problémem gastrointestinální nežádoucí účinky a hubnutí. Zde je možné vyzkoušet preparáty s prodlouženým uvolňováním a podávání nižších dávek. Při poklesu glomerulární filtrace pod 1,0 ml/s snižujeme dávku na polovinu. Léčbu přerušujeme před vyšetřením s podáním rtg kontrastní látky, v perioperačním období a při akutním onemocnění. Při léčbě metforminem u starších diabetiků je nutná opatrnost a častější kontroly renálních funkcí,¹¹ ideálně v 3- až 6měsíčních intervalech.

Inzulinová sekretagoga

Deriváty sulfonylurey a další inzulinová sekretagoga jsou spojena s rizikem hypoglykemie a jejich použití u starší populace vyžaduje opatrnost. Vhodnější jsou preparáty s kratším poločasem, např. glimepirid, glipizid, gliklazid. Dlouho působící glibenklamid je ve stáří kontraindikován pro významné riziko hypoglykemie.² Frekvence výskytu hypoglykemie ve starší populaci se podle různých zdrojů liší; data z USA ukazují, že hospitalizace z důvodu hypoglykemie je častější u pacientů nad 75 let než ve věkové skupině 65–74 let.¹⁹ Podle další studie z USA představovala perorální antidiabetika 10 % hospitalizací z důvodu nežádoucích účinků léků.⁴ **Poléková hypoglykemie u starších diabetiků se nejčastěji vyskytuje:**

1. po cvičení nebo vynechání jídla,
2. při nízkém perorálním příjmu,
3. při abúzu alkoholu,
4. při zhoršení renálních funkcí, kardiálním selháním nebo onemocněním gastrointestinálního traktu,
5. při léčbě salicyláty, deriváty sulfonamidů, fibráty, warfarinem,
6. po hospitalizaci.²⁹

Na riziko polékové hypoglykemie je nutné myslet vždy při změně zdravotního stavu u seniora s diabetes mellitus, u pacientů léčených deriváty sulfonylurey je důležité ptát se při každé návštěvě v ordinaci na výskyt a frekvenci hypoglykemie. Může nás na ni upozornit nízká hodnota glykovaného hemoglobinu, která může být nesprávně interpretována jako dobře kompenzovaný diabetes.

Repaglinid a nateglinid jsou krátce působící inzulinová sekretagoga, která mají podobný mechanismus účinku jako deriváty sulfonylurey. Mají o něco nižší účinnost a nevýhodou je nutnost častějšího podávání s hlavními jídly.

Thiazolidindiony

Jediný u nás dostupný zástupce této lékové skupiny, pioglitazon, by měl být používán ve stáří s velkou opatrností a je vhodné vyhnout se jeho použití u pacientů s chronickým srdečním selháním, osteoporózou, rizikem pádů, anamnézou fraktur a u pacientů s edémem makuly.²⁷

Inkretinová léčba

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Inhibitory DPP-4 jsou perorální antidiabetika podávaná v jedné denní dávce, s neutrálním účinkem na hmotnost a bezpečná pro starší populaci pro minimální riziko hypoglykemie a dalších nežádoucích účinků. Nezvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací,⁷ jenom ve studii se saxagliptinem byl pozorován signifikantně vyšší výskyt hospitalizace pro srdeční selhání.²⁸ Mají relativně nižší účinnost a v monoterapii se používají obvykle jenom při mírné hyperglykemii. Užitečné mohou být pro křehké starší pacienty s pozdním vznikem diabetu, zejména u pacientů s vysokým rizikem hypoglykemie a syndromem nerozpoznané hypoglykemie. Linaagliptin je možné použít i u pacientů s renální insuficiencí, u ostatních gliptinů se dávka upravuje podle renálních funkcí a v pokročilejších stádiích renální insuficience jsou kontraindikovány.

GLP-1 RA (glucagon-like peptide 1 receptorové agonisté). V poslední době byly prokázány mnohé přínosy léčby GLP-1 RA, zejména na kardiovaskulární systém u nemocných s přítomným kardiovaskulárním onemocněním.⁷ Jejich dlouhodobá bezpečnost ve skupině starších pacientů ale zatím nebyla ověřena. Nevýhodou je injekční podávání, vyžadující zrakové, motorické a kognitivní schopnosti k zajištění aplikace, a také relativně časté gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem). Nejsou proto vhodné pro křehké seniory trpící nechutenstvím a hubnutím.

Inhibitory SGLT2 (sodíkovo-glukózový kontransportér 2)

Inhibitory SGLT2 jsou perorální antidiabetika s prokázanými benefity u pacientů s přítomným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním.⁷

Léčba těmito preparáty může být přínosná u pacientů se srdečním selháním a při zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. Dalšími výhodami jsou perorální cesta podávání a nízké riziko hypoglykemie. Podobně jako u GLP1-RA ani zde nebyla zatím ověřena dlouhodobá bezpečnost v kategorii starších diabetiků. K nežádoucím účinkům patří častější genitourinární infekce a riziko dehydratace, pádů a fraktur.

Inzulin

Aplikace inzulínu vyžaduje dobré zrakové, motorické a kognitivní schopnosti pacienta anebo jeho opatrovníka. Zahájení inzulínoterapie je často odkládáno ze strachu z hypoglykemie, případně náročnosti léčby. V současné době, při dostupnosti dlouho působících inzulínových analogů, může být inzulín podáván v jedné denní dávce v monoterapii, případně v kombinaci s perorálními antidiabetiky. Taková léčba má nízké riziko nežádoucích účinků a je dostatečně účinná u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu při léčbě neinzulinovými antidiabetiky. Léčba vyžaduje pravidelnou titraci dávky k dosažení individuálně nastavených cílových hodnot glykemie a minimalizaci rizika hypoglykemie. Vyhneme se složitějším schémátům léčby s aplikací několika denních dávek. U pacientů se zhoršujícími se renálními funkcemi je nutné myslet na nižší potřebu inzulínu.

Monitorace glykemie

K hodnocení kompenzace diabetu je potřebná monitorace glykemie a vyšetření HbA_{1c}. Glykovaný hemoglobin kontrolujeme 2× ročně u pacientů, kteří dosahují léčebných cílů a mají stabilní hodnoty glykemie. U pacientů, kteří nedosahují cílových hodnot, případně jim byla měněna léčba, kontrolujeme HbA_{1c} v tříměsíčních intervalech.

Monitorace glykemie v domácím prostředí je prováděna pacientem nebo jeho opatrovníkem. Důležitá je zejména tehdy, pokud je pacient léčen medikací s rizikem hypoglykemie (deriváty sulfonylurey, inzulín). Dále pak v případě intenzivněji nastavených léčebných cílů a také v situacích, kdy pacient mění jídelníček a pohybovou aktivitu. Na druhé straně, provádění selfmonitoringu glykemie není nezbytné u pacientů léčených dietou a antidiabetiky bez rizika hypoglykemie.

Ve vybraných situacích můžeme použít modernější technologie – okamžité monitorování glykemie (FGM) a kontinuální

monitorování glykemie (CGM), např. u velmi dobře spolupracujících pacientů s diabetes mellitus 1. typu, na intenzivní léčbě s těsnějšími cílovými hodnotami kompenzace. CGM je dále vhodným doplňujícím vyšetřením např. v situacích, kdy máme podezření na výskyt asymptomatické či nedetekované hypoglykemie nebo hyperglykemie, a perspektivně by mohlo být komplementárním vyšetřením při léčbě preparáty s rizikem hypoglykemie.²⁴

Starší pacienti s diabetes mellitus 1. typu

Speciální skupinou pacientů jsou senioři s diabetes mellitus 1. typu. Díky úspěchům moderní medicíny se pacienti s diabetem 1. typu dožívají vyššího věku a ve věkové kategorii nad 65 let jejich počet narůstá. Zde je nutný osobitý přístup. Inzulín je pro tyto pacienty nezbytný a aplikaci bazálního inzulínu nesmíme vynechat ani v případě, kdy pacient nepřijímá stravu, aby chom zabránili rozvoji diabetické ketoacidózy. Aplikace inzulínu může být zajištěna pomocí několika denních dávek, případně inzulínovou pumpou. Ve stáří, kdy se objevují další komplikující onemocnění, poruchy kognitivních funkcí a zhoršování soběstačnosti, se často objevují problémy s aplikací inzulínu a péči musí převzít druhá osoba. Pak je vhodné zvážit zjednodušení inzulínového režimu s aplikací menšího počtu dávek inzulínu, ukončení léčby inzulínovou pumpou (ta může být u některých pacientů riziková, můžeme se setkat např. s vytažením kanyly a přerušáním kontinuálního podávání inzulínu u pacienta s demencí). Někteří pacienti se dostávají do zařízení sociální péče, kde si ošetrovatelský personál nemusí uvědomovat rozdíly mezi diabetem 1. a 2. typu, případně nemusí mít zkušenosti s moderními technologiemi, jako je inzulínová pumpa nebo CGM. Zde je pak důležitá spolupráce ošetrujícího personálu s rodinou pacienta a se zdravotnickým týmem a edukace personálu.

Závěr

Starší pacienti s diabetes mellitus představují heterogenní populaci. Přístup k jejich léčbě musí zohledňovat jejich biologický věk, fyzickou a mentální kondici, přítomnost dalších komorbidit, motivaci pacienta a sociální zázemí. Cílové hodnoty ukazatelů kompenzace diabetu nastavujeme individuálně na základě komplexního posouzení všech těchto aspektů a též s ohledem na riziko hypoglykemie

a schopnosti pacienta přijmout navržené léčebné cíle a terapeutický plán. Při doporučení nefarmakologických opatření postupujeme individuálně s ohledem na další chronická onemocnění a dosavadní životní styl. Důležitá je pravidelná fyzická aktivita k zachování soběstačnosti, sní-

žení kardiovaskulárního rizika, zlepšení tělesného složení a inzulínové senzitivity. Prevence hypoglykemie patří k nejdůležitějším zásadám léčby seniora s diabetem. Ke snížení morbidity a mortality diabetika ve stáří je důležité zaměřit se také na ovlivnění kardiovaskulárního ri-

zika, a to zejména léčbou hypertenze a dyslipidemie. Cílem léčby diabetu ve stáří je zlepšení, případně alespoň udržení stávající kvality života pacienta.

Podporováno projektem AZV ČR NV17-31754A.

Literatura

- American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes – 2020;43(Suppl. 1):S152–S162.
- American Geriatrics Society. 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227–2246.
- Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: The Health and Retirement Study. *Med Care* 2010;48:327–334.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002.
- Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(6):744.
- Christmas C, Andersen RA. Exercise and older patients: guideline for the clinician. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:318.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
- Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(3):358–540.
- Erdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603.
- Gerstein HC, Miller ME, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668–2675.
- Kalra S. Geriatric diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(3):403–405.
- Khunti K, Davies M, Majeed A, et al. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;38:316.
- Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the Translating Research Into Action for Diabetes Study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1017–1022.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2342.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977.
- Lee AK, Lee CJ, Huang ES, et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40:1661–1667.
- Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1564.
- Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014;174:1116.
- Mallery LH, Ransom T, Steeves B, et al. Evidence-informed guidelines for treating frail older adults with type 2 diabetes: from the Diabetes Care Program of Nova Scotia (DCPNS) and the Palliative and Therapeutic Harmonization (PATH) program. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:801–808.
- Matyka K, Evans M, Lomas J, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997;20:135.
- Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, et al. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus:2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2020–2026.
- Mooradian AD, Perryman K, Fitten J, et al. Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Arch Intern Med* 1988;148:2369.
- Munshi MN, Segal AR, Weinger K. Frequent hypoglycemia among elderly with poor glycemic control. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):362–364.
- Murray AM, Hsu F-C, Williamson JD, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Memory in Diabetes (ACCORDION MIND) Investigators. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia* 2017;60:69–80.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging and body composition study. *Diabetes* 2006;55:1813–1818.
- Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4059–4066.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681.
- Sudore RL, Karter AJ, Huang ES, et al. Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: Diabetes Aging Study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1674–1681.
- Svačina S, Jurašková B, Karen I, et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *DMEV* 2013;16:82–89.
- Tomlin A, Sinclair A. The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychol Res Behav Manag* 2016;9:7–20.
- Valencia WM, Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1192–1203.
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med* 2017;376:1943–1955.
- Wedick NM, Barret-Connor E, Knoke JD, et al. The relationship between weight loss and all-cause mortality in older men and women with and without diabetes mellitus: the Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1810.
- Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA_{1c} goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565.
- World Health Organization. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1031–1039.
- Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012;69:1170–1175.
- Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzales JS, et al. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140.

Psoriatická artritida - současné možnosti diagnostiky a léčby

doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.
Revmatologická ambulance,
II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Psoriatická artritida je chronické zánětlivé onemocnění s heterogenními projevy a potenciálním rizikem závažného průběhu spojeným se strukturální progresí, s omezením fyzických a pracovních schopností a s poklesem kvality života. Nesprávná nebo pozdě stanovená diagnóza psoriatické artritidy může mít dramatický dopad na průběh onemocnění. Dermatologové a revmatologové mají nezastupitelnou roli v časně diagnostice onemocnění. Za léčbu psoriatické artritidy jsou však zodpovědní především revmatologové. Okamžitě po stanovení diagnózy musí být zahájena adekvátní terapie zohledňující všechny projevy onemocnění, závažnost kožního postižení, prognózu pacienta, riziko nežádoucích účinků i přítomnost komorbidit. Cílem moderní léčby psoriatické artritidy by mělo být dosažení a dlouhodobé udržení remise nebo nízké aktivity onemocnění, prevence strukturálního postižení, normalizace funkčních schopností a kvality života všech pacientů s touto chorobou. V letošním roce byla publikována aktualizovaná doporučení Evropské ligy proti revmatismu k farmakologické léčbě psoriatické artritidy, která představuje tento článek.

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé, autoimunitní revmatické onemocnění provázející psoriázou. Postihuje přibližně 30 % pacientů s psoriázou, nicméně epidemiologická data udávají výskyt PsA v širokém rozmezí mezi 6–42 %.¹ Roční incidence je přibližně 6 případů na 100 000 obyvatel. Onemocnění se vyskytuje celosvětově, ale jeho prevalence v populaci kolísá od 0,1 případu na 100 000 obyvatel v Japonsku až po 23 případů na 100 000 obyvatel ve Finsku.² Prevalence PsA v Evropě a Americe se pohybuje mezi 0,02 % a 0,42 %. Onemocnění postihuje obě pohlaví, poměr postižených žen a mužů se udává v poměru od 0,7 : 1 do 2,1 : 1, axiální postižení je pozorováno častěji u mužů. PsA se nejčastěji manifestuje mezi 30. až 55. rokem života, ale může postihnout i děti nebo starší osoby.

PsA je díky společným etiopatogenetickým a klinickým rysům řazena mezi spondyloartritidy, spolu s ankylozující spondylitidou, reaktivní artritidou, nedi-

ferencovanou spondyloartritidou a spondyloartritidou asociovanou s nespecifickými střevními záněty. V rámci této skupiny patří mezi choroby s vyšší tendencí k postižení periferního pohybového aparátu na rozdíl například od ankylozující spondylitidy, u které dominuje postižení axiálního skeletu. Nicméně projevy PsA jsou značně heterogenní s různými skeletálními, kožními i mimoskeletálními manifestacemi. Dříve bylo onemocnění považováno za méně závažné, ale v posledních dekádách se zdůrazňuje jeho progresivní charakter. K destruktivním změnám pohybového aparátu dochází až u 40–60 % pacientů.³

Přesná etiopatogeneze PsA není známa. Předpokládá se, že PsA sdílí společné etiopatogenetické mechanismy s psoriázou. U geneticky vnímavých jedinců může v důsledku aktivace vrozených a adaptivních imunitních procesů dojít k poškození struktur pohybového aparátu, jako jsou enteze, klouby, šlachy a páteř, chronickým zánětem.⁴ Spouště-

čem tohoto imunopatologického procesu může být mechanický stres, trauma nebo infekce. Mechanický stres působící v místě úponů šlach, vazů a kloubních pouzder na kost (enteze) může stát za rozvojem primární zánětlivé léze – entezitidy, která je charakteristická pro celou skupinu spondyloartritid. Dermatologové znají situaci, kdy k výsevu psoriázy dochází v místě traumatizace kůže (Koebnerův fenomén). Rozvoj PsA jako následek traumatizace pohybového aparátu může být ekvivalentem tohoto fenoménu. V místě zánětlivého procesu dochází ke kumulaci imunokompetentních buněk, například T-lymfocytů, které mimo jiné produkují prozánětlivé cytokiny, především interleukin-12 (IL-12), IL-23, IL-17 a tumor nekrotizující faktor α (TNF α), které spouští a udržují chronický zánět vedoucí k destrukci a deformaci struktur pohybového aparátu. Tento proces je spojen s poklesem fyzických a pracovních schopností, narušením sociálních vazeb, psychickými

poruchami a celkově se snížením kvality života.³ Vlivem PsA na fyzické funkce, kvalitu života a pracovní disabilitu se zabývala rozsáhlá populační studie Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP), které se zúčastnilo celkem 3426 pacientů, z nichž 712 (21 %) trpělo PsA. Pacienti s PsA uváděli podstatný dopad onemocnění na své fyzické schopnosti.⁵ Třetina pacientů uvedla, že ztratili práci z důvodu onemocnění nebo že PsA ovlivnila jejich schopnost pracovat na plný úvazek. Více než polovina pacientů s PsA (58 %) uvedla, že nebyli léčeni vůbec nebo pouze lokální léčbou psoriázy. Adherence k léčbě byla obecně nízká zejména z důvodu obav z nedostatečného efektu léčby a rizika nežádoucích účinků. Omezení fyzických funkcí rostlo a pracovní produktivita klesala se závažností průběhu onemocnění a s přítomností daktylitidy a entezitidy.

PsA je u pacientů s psoriázou často diagnostikována nedostatečně nebo pozdě, což může mít významný dopad na závažnost jejího průběhu. Až 15 % pacientů s psoriázou a současnými muskuloskeletálními symptomy uniká diagnostice onemocnění.⁶ Kromě zpoždění v diagnóze delší než 1 rok byly jako faktory spojené s horším funkčním postižením identifikovány kouření, věk nad 50 roků při stanovení diagnózy nebo ženské pohlaví.⁷

Klinické projevy

Nejběžnějším typem psoriázy asociovaným s rizikem rozvoje PsA je psoriasis vulgaris.⁸ Menší část případů PsA (4–5 %) souvisí s gutátní nebo vzácněji pustulózní formou psoriázy;⁹ 1–2 % případů PsA jsou spojena pouze s nehtovou psoriázou bez postižení kůže.¹⁰ Až u 75 % pacientů předchází rozvoji PsA psoriáza, u 10–37 % případů se oba projevy manifestují současně a u 6–18 % pacientů se PsA může manifestovat před rozvojem psoriázy.¹¹ Vyšší riziko rozvoje PsA je u pacientů s těžším kožním postižením, psoriázou ve křtici, s postižením nehtů, s vyšší tělesnou hmotností nebo s pozitivitou genu HLA-B27.^{12–14} Riziko rozvoje choroby u prvostupňových příbuzných pacientů s PsA je proti obecné populaci zvýšeno až 30x.¹⁴

Klinické projevy PsA nejčastěji zahrnují postižení periferních kloubů artritidou. Na základě klasifikace Molla a Wrightové, vytvořené v roce 1973, rozlišujeme pět základních typů kloubního

Tab. 1 – Klasifikační kritéria CASPAR pro psoriatickou artritidu

Klasifikováno jako PsA v případě přítomnosti zánětlivého kloubního onemocnění (klouby, páteř nebo etezy) + ≥ 3 body z následujících 5 kategorií:			
1. psoriáza – a) nebo b) nebo c)	a) aktuálně přítomná psoriáza	diagnóza podle revmatologa nebo dermatologa	2 body
	b) osobní anamnéza psoriázy	informace podle pacienta, praktického lékaře, dermatologa, revmatologa	1 bod
	c) rodinná anamnéza psoriázy	příbuzní I. nebo II. stupně	1 bod
2. psoriáza nehtů	poškození nehtů: onycholýza, pitting nebo hyperkeratóza při aktuálním vyšetření		1 bod
3. nepřítomnost revmatoidních faktorů	průkaz metodou ELISA, nefelometricky či jinými metodami kromě latex fixačního testu		1 bod
4. daktylitida	a) aktuálně přítomná	otok celého prstu	1 bod
	b) v anamnéze	dokumentovaná revmatologem	1 bod
5. rtg známky juxtaartikulární kostní novotvorby	osifikace v blízkosti kloubních okrajů na rtg rukou či nohou (nutno vyloučit osteofyty)		1 bod

postižení: oligoartritidu, symetrickou polyartritidu, artritidu preferenčně postihující distální interfalangeální klouby, mutilující artritidu a spondylitidu. Klinické projevy PsA jsou značně heterogenní, protože jednotlivé typy kloubního postižení se mezi sebou mohou vzájemně překrývat. V úvodu onemocnění se častěji můžeme setkat s mírnějšími projevy, zejména s monoartritidou nebo oligoartritidou. V dalším průběhu se onemocnění často stává více agresivním a dominujícím kloubním projevem je polyartritida. Až u 5–20 % pacientů může dojít k rozvoji mutilující artritidy.¹⁵ Další skeletální projevy PsA zahrnují daktylitidu (~ 40 %), entezitidu (25–53 %), spondylitidu (18–46 %). Z extraskeletálních projevů je nejčastější psoriáza (~ 90 %), časté je postižení nehtů (> 80 %), k méně častým projevům patří nespecifický střevní zánět (< 1 %) nebo akutní přední uveitida (7 %), která je častější u pacientů se spondylitidou.^{16, 17} V případě nepřítomnosti zjevné psoriázy je nutné aktivně pátrat po skrytých ložiscích například v pupku, v intergluteální rýze nebo ve křtici. PsA je často doprovázena komorbiditami, jako je metabolický syndrom, kardiovaskulární choroby, rozvíjející se v důsledku akcelerace aterosklerózy chronickým systémovým zánětem, a zvýšenou mortalitou.^{18, 19} Z důvodu komplexnosti klinických projevů onemocnění často hovoříme o tzv. psoriatické nemoci.

Diagnóza psoriatické artritidy

Diagnózu PsA lze stanovit na základě anamnézy, klinického, zobrazovacího

a laboratorního vyšetření. K diagnostice lze využít klasifikační kritéria CASPAR (Classification criteria for the study of Psoriatic ARthritis) vytvořená v roce 2006. Jejich specifita je 98,7 % a senzitivita 91,4 % (Tab. 1).²⁰

V minulosti bylo vytvořeno několik screeningových nástrojů, které mají dermatologům, případně lékařům s jinou specializací pomoci časně identifikovat pacienty s PsA a odeslat je k revmatologickému vyšetření. V roce 2009 byl vytvořen screeningový dotazník PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) obsahující pět jednoduchých otázek.²¹ Každá kladná odpověď je hodnocena jedním bodem. Zisk tří a více bodů znamená pravděpodobnou PsA. Jeho senzitivita dosahuje hodnoty 97 %, specifita 79 % (Tab. 2). Studie CONTEST, publikovaná v roce 2013, prokázala srovnatelnou výpovědní hodnotu tří různých

Tab. 2 – Dotazník PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool)

Pozoroval jste někdy kloubní otok?	Ne	Ano
Řekl Vám někdy lékař, že máte artritidu (zánět kloubu)?	Ne	Ano
Pozoroval jste někdy drobné prohlubně (jako od špendlíku) na nehtech rukou nebo nohou?	Ne	Ano
Bolely Vás někdy paty?	Ne	Ano
Pozoroval jste někdy bolestivý otok celého prstu rukou nebo nohou bez zřejmé příčiny?	Ne	Ano
Hodnocení: kladná odpověď se hodnotí 1 bodem skóre ≥ 3 znamená pravděpodobnou psoriatickou artritidu senzitivita 97 %, specifita 79 %		

screeningových dotazníků ve schopnosti identifikovat pacienty s PsA. Kromě dotazníku PEST byly hodnoceny dotazníky PASE (Psoriatic Arthritis Screening Evaluation) a ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screen).²² Jejich senzitivita, specificita a prediktivní hodnota byla téměř srovnatelná. V roce 2018 byl vytvořen a validizován další screeningový nástroj sloužící k časné identifikaci pacientů s PsA, Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS), se senzitivitou 79 % a specificitou 87 %.²³

V současnosti zatím nemáme k dispozici specifické laboratorní diagnostické ani prognostické testy pro PsA použitelné v klinické praxi. Zvýšené hodnoty CRP nebo FW jsou prokazovány přibližně u 50 % pacientů a mohou být známkou závažnějšího onemocnění. Jejich zvýšené hodnoty mohou být asociovány také s psoriázou. Hyperurikemie bývá častá u pacientů s psoriázou, ale také u pacientů s komorbiditami, jako je obezita a metabolický syndrom.²⁴ U části nemocných může být přítomna anemie chronických onemocnění. U více než 50 % pacientů s PsA zařazených do mezinárodní studie ASAS-COMOSPA byly prokázány snížené hladiny vitamínu D₃.²⁵ V roce 2018 byly publikovány výsledky analýzy, která si kladla za cíl najít nové sérové markery schopné odlišit pacienty s PsA od pacientů s psoriázou bez PsA. Kromě CRP identifikovali autoři pět dalších sérových markerů schopných detekovat pacienty s PsA: Mac-2-binding protein (M2BP), CD5-like protein (CD5L), myeloperoxidázu (MPO), integrin β5 (ITGβ5) a matrix metalloproteinázu-3 (MMP-3).²⁶ Kombinace hladin ITGβ5, M2BP a CRP lépe diferencovaly pacienty s psoriázou s PsA a bez PsA než samotný CRP. Asociace spondyloartritid s genem HLA-B27 byla prokázána již v 70. letech minulého století.²⁷ Častěji bývá prokazován u pacientů s PsA s axiálním postižením. PsA nebývá provázena pozitivitou autoprotilátek, přesto se nízké hladiny revmatoidních faktorů (RF) prokazují až u 10 % pacientů s PsA a pozitivita anticitrulinových autoprotilátek (ACPA) u přibližně 7 % pacientů, což nevyklučuje diagnózu tohoto onemocnění. Pokud se artrocentézou podaří získat synoviální výpotek, mívá zánětlivý charakter, obvykle bez průkazu krystalů.

Ze zobrazovacích technik se k diagnostice a sledování progresu standardně využívá rentgenové vyšetření periferních kloubů. PsA obvykle charakterizuje kom-

binace destruktivních a osteoproduktivních změn: akroosteolýza (resorpce akrálních částí distálních falang), juxta-artikulární periostitida, ankylóza, kostní novotvorba v oblasti interfalangeálních kloubů a deformity pencil-in-cup.²⁸ U pacientů s axiálním postižením bývá prokazována často asymetrická sakroiliitida, osteoproduktivní změny obratlů v podobě parasyndesmofytů, syndesmofytů, kalcifikací předních a interspinózních ligament a ankylóza.²⁹ Častější může být izolované postižení krční páteře ankylózou projevující se atlanto-axiální fúzí nebo sublucací.³⁰

Ultrasonografie se využívá k detekci subklinické entezeitidy, případně artritidy a k potvrzení diagnózy u symptomatických pacientů s PsA.³¹ Průkaz edému peritendinózní tkáně v místě úponu šlachy flexoru prstů, spolu se zvýšeným dopplerovským signálem může pomoci odlišit pacienty s PsA od pacientů s revmatoidní artritidou.³² Moya Alvarado se svými spolupracovníky hodnotili ultrasonografický náález u pacientů s nehtovou psoriázou.³³ Prokázali asociaci mezi průkazem subklinické tendinitidy šlachy extenzoru prstu a závažností nehtové psoriázy a tloušťkou kůže u pacientů s psoriázou. Americká odborná společnost GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA) vytvořila a následně validovala ultrasonografický

entezeitický skórovací systém určený pro pacienty s PsA, který zpřesňuje klinické hodnocení entezeitid.³⁴

Vyšetření magnetickou rezonancí (MR) může být využito k průkazu subklinické artritidy a entezeitidy u pacientů v časně fázi onemocnění.³⁵ Průkaz extrasynoviálních změn, spolu se sekundární synovitiidou může pomoci odlišit PsA od revmatoidní artritidy.³⁶ MR je dále využívána k průkazu aktivní sakroiliitidy a spondylitidy u pacientů s axiálním postižením.

K hodnocení aktivity PsA a odpovědi na léčbu je možné použít některé z vytvořených a validizovaných kompozitních skórovacích systémů, jako je Minimal Disease Activity score (MDA), Disease Activity for Psoriatic Arthritis (DAPSA) nebo Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)^{37–39} (Tab. 3). Mezi hodnocené domény onemocnění patří počet oteklých a bolestivých kloubů, entezeitidy, daktylitidy, hodnocení onemocnění pacientem a zdravotníkem, hodnocení bolesti pacientem, laboratorní parametry zánětu, hodnocení funkčního stavu a kvality života nebo kožního postižení. Jednotlivé kompozitní indexy ale vždy nezahrnují všechny z těchto hodnocených domén, např. MDA nehodnotí laboratorní známky zánětu, funkční omezení nebo kvalitu života.

Tab. 3 – Hodnocení aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu pomocí kompozitních indexů Minimal Disease Activity (MDA), Disease Activity for Psoriatic Arthritis (DAPSA) a Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Kompozitní index	MDA	DAPSA	PASDAS
Hodnocené domény	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 oteklý kloub • ≤ 1 bolestivý kloub • ≤ 1 entezeitida • ≤ 3 % BSA • ≤ 15 mm bolest na VAS pacienta • ≤ 20 mm globální hodnocení pacientem na VAS • ≤ 0,5 HAQ-DI* 	<ul style="list-style-type: none"> • počet oteklých kloubů • počet bolestivých kloubů • VAS bolesti podle pacienta • celkové skóre VAS podle pacienta • hladina CRP† 	<ul style="list-style-type: none"> • počet oteklých kloubů • počet bolestivých kloubů • počet přítomných entezeitid podle LEI • počet bolestivých daktylitid • celkové VAS podle lékaře • celkové VAS podle pacienta • SF-36 • hladina CRP†
Nezahrnuté domény	<ul style="list-style-type: none"> • laboratorní zánět • daktylitida • HRQoL 	<ul style="list-style-type: none"> • entezeitida • kůže • funkce, HRQoL 	<ul style="list-style-type: none"> • skóre VAS bolesti • funkce
Hodnocení	splnění 5 ze 7 domén	remise ≤ 4 nízká aktivita > 4–14 střední aktivita > 14–28 vysoká aktivita > 28	remise ≤ 1,9 nízká aktivita: 1,9–3,2 střední aktivita: 3,2–5,4 vysoká aktivita: ≥ 5,4

*Hodnocení funkčních schopností.

†Hodnocení zánětu.

BSA: plocha povrchu těla; CRP: C-reaktivní protein; DAPSA: index aktivity psoriatické artritidy; HAQ-DI: index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu; HRQoL: kvalita života související se zdravím;

MDA: minimální aktivita onemocnění; PASDAS: skóre aktivity PsA; PASI: index plochy postižení a závažnosti psoriázy; SF-36: dotazník kvality života – celkové fyzické zdraví; PsA: psoriatická artritida; VAS: vizuální analogová škála

Tab. 4 – Přehled lékových skupin používaných k farmakologické léčbě psoriatické artritidy včetně evidence o jejich účinku na kloubní, strukturální a kožní projevy onemocnění.

	kloubní postižení	strukturální progresse	psoriáza
NSA	+		–
GK (lokálně)	+		–
Metotrexát	+		++
Leflunomid	+		+
Sulfasalazin			
TNFi	+++	++	+ /+++ /+++
IL-17i (secukinumab, ixekizumab)	+++	+	+++
IL-12/23i (ustekinumab)	+++	+	+++
PDE4i (apremilast)	++		+
JAKi (tofacitinib)	+++	+	++

Upraveno podle Ritchlin CJ, et al. NEJM 2017;376(10):9

Terapie psoriatické artritidy

Současná strategie farmakologické léčby PsA se opírá zejména o aktualizovaná Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) k farmakologické léčbě PsA, která byla novelizována v loňském roce a publikována v letošním červnovém čísle časopisu *Annals of the Rheumatic Diseases*.⁴⁰ Národní doporučení k léčbě PsA byla vydána v roce 2017 a vycházela z předchozí verze doporučení EULAR z roku 2015.⁴¹ Americká společnost GRAPPA vydala svoje doporučení k léčbě PsA v roce 2016.⁴² Aktuální evropská doporučení obsahují 6 obecných principů léčby PsA a 12 specifických doporučení.

Léčba pacientů s PsA zahrnuje jak nefarmakologickou, tak především farmakologickou intervenci. Počet tzv. chorobu modifikujících léků (DMARD) indikovaných pro léčbu PsA se za poslední desetiletí významně zvýšil. Léčebné armamentarium nyní zahrnuje nejen konvenční syntetické DMARD (csDMARD), jako je metotrexát (MTX), sulfasalazin a leflunomid, inhibitory TNFα (TNFi), ale nově i další zástupce skupiny biologických DMARD (bDMARD) cílicí na další prozánětlivé cytokiny, jako IL-12/23 a IL-17. Novou lékovou skupinou jsou tzv. cílené synte-

tické DMARD (tsDMARD), které inhibují fosfodiesterázu-4 (PDE4i) nebo Janusovy kinázy (JAKi). Přehled jednotlivých lékových skupin používaných v léčbě PsA, včetně údajů o jejich účinku na kloubní a kožní projevy onemocnění a o jejich vlivu na strukturální progresi PsA, je uveden v **tabulce 4**.

Obecné principy léčby PsA

Obecné principy léčby zdůrazňují, že PsA je heterogenní a potenciálně závažné onemocnění vyžadující péči revmatologa, často dermatologa a vzhledem k možným mimoskeletálním projevům i spolupráci s dalšími odbornostmi, jako je oftalmolog, kardiolog nebo gastroenterolog. Při zvažování léčebné strategie by měly být zohledněny všechny skeletální i mimoskeletální projevy choroby, přání pacienta, bezpečnost použité léčby, ale také její cena. Farmakologická léčba by měla směřovat k maximálnímu zlepšení kvality života nemocných, a to prostřednictvím kontroly symptomů, prevence strukturálního postižení, normalizace funkčních schopností a sociální aktivity pacientů s PsA (**Tab. 5**).

Specifická doporučení k léčbě psoriatické artritidy

Doporučení č. 1

Toto doporučení zdůrazňuje princip léčby onemocnění ke konkrétnímu cíli (treat-to-target). Cílem léčby by mělo být dosažení a dlouhodobé udržení remise, alternativně stavu nízké aktivity onemocnění. Prostředkem k dosažení těchto cílů je pravidelné monitorování aktivity onemocnění v intervalech 1–3 měsíce a adekvátní úprava léčebné strategie. Definovat remisi onemocnění je obtížné. Remise by měla být chápána jako stav bez přítomnosti zánětu. K hodnocení aktivity onemocnění lze použít výše zmíněné kompozitní skórovací systémy.

Tab. 5 – Obecné principy léčby psoriatické artritidy podle Doporučení EULAR k farmakologické léčbě PsA z roku 2019

A	PsA je heterogenní a potenciálně závažné onemocnění, které může vyžadovat multidisciplinární léčbu.
B	Pacienti s PsA by měli dostat nejlepší možnou léčbu založenou na sdíleném rozhodnutí pacienta a revmatologa, při zvážení účinnosti, bezpečnosti a ceny léčby.
C	Revmatologové by měli primárně pečovat o pacienty s muskuloskeletální manifestací PsA. V případě přítomnosti signifikantního kloubního a kožního postižení je vhodná spolupráce revmatologa a dermatologa.
D	Primárním cílem léčby pacienta s PsA je maximální zlepšení zdravím podmíněné kvality života prostřednictvím kontroly symptomů, prevence strukturálního postižení, normalizace funkčních schopností a sociální aktivity; potlačení zánětu je důležitým prostředkem k dosažení těchto cílů.
E	Léčebná rozhodnutí by měla být prováděna s ohledem na všechny muskuloskeletální manifestace PsA.
F	Při léčbě pacienta s PsA by měly být zohledněny všechny mimoskeletální projevy onemocnění (kožní, oční, gastrointestinální) a komorbidity (metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, deprese).

Doporučení č. 2

Stejně jako v předchozích verzích doporučení pracovní skupina i nadále doporučuje použití nesteroidních anti-flogistik (NSA) ke zmírnění příznaků onemocnění. Zdůrazňuje však, že je nutné pečlivě zvážit poměr jejich přínosů a rizik, a to zejména v populaci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. NSA mohou být účinná při kontrole symptomů PsA především u pacientů s mírným průběhem nebo u pacientů s axiálními postiženími, a to zejména je-li současně použita lokální léčba depotními glukokortikoidy. U pacientů s periferní artritidou by maximální délka monoterapie NSA bez použití DMARD neměla překročit jeden měsíc. Pokud přetrvává aktivita onemocnění, měly by být zváženy další možnosti léčby. Existuje jen málo důkazů o účinnosti NSA při entezitidě a žádné důkazy o jejich efektu na kožní psoriázu. Pokud v klinickém obrazu dominuje axiální postižení nebo entezitida, může léčba NSA pokračovat až po dobu 12 týdnů, pokud je spojena s klinickým efektem.

Doporučení č. 3

Třetí doporučení se zabývá možností zvážit lokální aplikaci depotních glukokortikoidů jako adjuvantní léčby zejména u pacientů s mono- a oligoartritidou, daktylitidou nebo entezitidou. S opatrností mohou být použity i systémové glukokortikoidy v nejnižší účinné dávce a jen po nezbytně nutnou dobu. Jejich použití se nedoporučuje u pacientů s PsA a axiálními postiženími.

Doporučení č. 4

U pacientů s polyartritidou by měla být co nejdříve, nejlépe do dvou týdnů, zahájena léčba csDMARD. Aktuální doporučení oproti předchozí verzi rozlišují mezi polyartikulárním a oligoartikulárním

RINVOQ® – perorální JAK inhibitor
s podáním jednou denně
pro dospělé pacienty s aktivní
psoriatickou artritidou (PsA)¹

RINVOQ®
upadacitinib

PŘEDČÍ OČEKÁVÁNÍ

V LÉČBĚ PSORIATICKÉ ARTRITIDY



RINVOQ® je perorální JAK inhibitor s podáním jednou denně, u kterého se prokázalo:¹⁻⁴

- Významně vyšší míry odpovědi ACR20 vs. placebo (71 % vs. 36 %, primární cílový parametr)* a **noninferiorita vs. adalimumab** (71 % vs. 65 %)[†] ve 12. týdnu u pacientů s aktivní PsA bez předchozí léčby bDMARDs[‡]
- Významně **vyšší inhibice kloubního poškození** podle mTSS ve 24. týdnu v porovnání s placebem*
 - Podíl pacientů **bez radiografické progresse** (změna mTSS ≤ 0,5) byl vyšší u přípravku RINVOQ® vs. placebo ve 24. týdnu (96 % vs. 92 %)[§] i v 56. týdnu (97 % vs. 89 %)^{||1,3}
- Odpovědi PASI75 v 16. týdnu dosáhlo 63 % pacientů s přípravkem RINVOQ® vs. 21 % s placebem* a 53 % s adalimumabem[#]

Zkrácené informace o léčivém přípravku • **Název přípravku:** Rinvok 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním • **Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum 15 mg. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD). Léčba aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Léčba aktivní ankylozující spondylitidou u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená dávka je 15 mg jednou denně. U pacientů s ankylozující spondylitidou, u kterých nebylo dosaženo klinické odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech. Léčba nemá být zahájena u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC) < 500 buněk/mm³, celkovým počtem neutrofilů (ANC) < 1 000 buněk/mm³ nebo s hladinou hemoglobinu (Hb) < 8 g/dl. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, léčba má být přerušena, dokud není infekce zvládnuta. **Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin:** není nutná žádná úprava dávky. **Těžká porucha funkce ledvin:** pro podávání upadacitinibu jsou k dispozici omezené údaje, pacienti mají upadacitinib užívat se zvýšenou opatrností. **Lehká nebo středně těžká porucha funkce jater:** není nutná žádná úprava dávky. **Těžká porucha funkce jater:** podání je kontraindikováno. **Kontraindikace:** přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; aktivní tuberkulóza nebo aktivní závažná infekce; těžká porucha funkce jater; těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Kombinace s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou azathioprin, cyklosporin, takrolimus a biologické DMARD nebo jiné inhibitory Janusovy kinázy (JAK), se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese. Pacienty je třeba během léčby a po léčbě upadacitinibem pečlivě sledovat s ohledem na vývoj známek a příznaků infekce. Léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Před zahájením léčby upadacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V klinických studiích byla hlášena reakce na virus, včetně případů reaktive viru herpes (např. herpes zoster). Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být zváženo přerušení léčby upadacitinibem, dokud není epizoda vyřešena. Vzhledem k vyššímu výskytu infekcí u starších osob ve věku ≥ 65 let je třeba při léčbě této populace postupovat opatrně. Podání živých atenuovaných vakcín během léčby upadacitinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje. Pacientům s vysokým rizikem DVT/PE má být upadacitinib podáván se zvýšenou opatrností. Mezi rizikové faktory, které mají být zváženy při stanovení pacientova rizika DVT/PE, jsou zahrnuty vyšší věk, obezita, DVT/PE v anamnéze, velká operace, kterou pacient podstupuje, a prodloužená imobilizace. **Interakce:** Upadacitinib je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Proto mohou být plazmatické expozice upadacitinibu ovlivněny léčivými přípravky, které silně inhibují nebo indukují CYP3A4. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o používání účinné antikoncepce během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Během těhotenství je upadacitinib kontraindikován. Upadacitinib nemá být používán během kojení. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích; *časté:* bronchitida, herpes zoster, herpes simplex, neutropenie, hypercholesterolemie, kašel, nauzea, akné, pyrexie, zvýšení krevní CPK, ALT, AST, zvýšení tělesné hmotnosti; *méně časté:* pneumonie, kandidóza, hypertriglyceridemie. **Balení:** 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/19/1404/01 (28 tablet), EU/1/19/1404/05 (98 tablet). **Poslední revize textu:** 01/2021. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v terapii dospělých pacientů s revmatoidní artritidou.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

*P≤0,001 vs. placebo, mnohonásobné porovnávání léčby. †P≤0,001 noninferiorita vs. adalimumab, mnohonásobné porovnávání léčby. ‡Neřazený cílový ukazatel P≤0,05 nekontrolovaný na multiplicitu. ††Neřazený cílový ukazatel P<0,001 nekontrolovaný na multiplicitu. ‡ U PASI 75 nebylo provedeno žádné statistické srovnání s adalimumabem.

Reference: 1. RINVOQ® SPC 01/2021. 2. Molnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2021;384:1227-39. 3. Data on File.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice.

Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZ-RNQP-210003

abbvie

postižením, aby se tak zdůraznil horší prognostický význam polyartritidy. Ta je definována jako postižení pěti a více kloubů. Pacienti s polyartikulárním onemocněním by tedy měli dostat csDMARD buď jako lék první volby, nebo po krátkém cyklu NSA. Použití MTX je preferováno především u pacientů s relevantním kožním onemocněním. To je definováno jako postižení více než 10 % povrchu těla psoriázou, případně menší rozsah postižení s významnějším dopadem na kvalitu života (psoriáza obličeje, rukou, nohou, genitálu). Alternativními léky ze skupiny csDMARD jsou leflunomid a sulfasalazin, u kterých lze ale očekávat slabší efekt na psoriázu. Aktuálně již není doporučeno používat v léčbě PsA cyklosporin.

I když je MTX preferovaným lékem, existuje jen málo důkazů o jeho účinnosti u PsA. Ty zahrnují pouze malé nebo observační studie a nepřímé důkazy ze studie TICOPA.^{43–45} Přesto je MTX široce používán v běžné klinické praxi, je vhodným lékem pro dlouhodobou léčbu a jeho účinnost, pokud je používán v klinických testech jako srovnávací lék, se zdá být uspokojivá. Léčba csDMARD by měla vést k alespoň 50% zlepšení klinických parametrů onemocnění (měřeno pomocí kompozitních indexů) po 3 měsících léčby a ke splnění cílů léčby po 6 měsících. Pokud těchto cílů není dosaženo, je nezbytné změnit léčebnou strategii. Na rozdíl od léčby revmatoidní artritidy nemáme dostatek důkazů o účinnosti kombinované léčby více léky ze skupiny csDMARD.

Doporučení č. 5

Léky ze skupiny csDMARD by měly být rovněž použity u pacientů s monoartritidou nebo oligoartritidou zejména při přítomnosti negativních prognostických faktorů. Ty zahrnují přítomnost strukturálního poškození kloubů, elevaci zánětlivých markerů, daktylitidu nebo postižení nehtů. Nedávné studie ukazují na určitý efekt MTX u pacientů s daktylitidou.^{46,47} Za zmínku stojí i to, že nebyl prokázán efekt NSA u daktylitid.

Doporučení č. 6

U pacientů s artritidou periferních kloubů, u kterých selhala léčba alespoň jedním csDMARD z důvodu nedostatečného efektu nebo toxicity, by měla být zahájena léčba bDMARD. Přesto u některých pacientů, zejména bez přítomnosti

negativních prognostických markerů, může být před zahájením biologické léčby použit jiný lék ze skupiny csDMARD.

U pacientů s relevantním kožním postižením je preferováno použití inhibitorů IL-17 nebo IL-12/23. Důvodem je fakt, že při přímém srovnání s TNFi v klinických studiích vykazovaly inhibitory IL-17 a IL-12/23 lepší efekt na kožní onemocnění.^{48–50} Skupina inhibitorů IL-17 zahrnuje dva zástupce, secukinumab a novější ixekizumab, které mají srovnatelnou účinnost a bezpečnostní profil.⁵¹ V přímém srovnání ixekizumabu se zástupcem TNFi adalimumabem měly oba léky srovnatelný efekt na muskuloskeletální projevy PsA.⁵²

V klinických studiích byl efekt inhibitoru IL-12/23 ustekinumabu na kloubní postižení numericky slabší, observační studie však prokázaly, že jeho efekt na muskuloskeletální projevy PsA je srovnatelný s TNFi, ale přímé srovnání obou lékových skupin chybí.⁵³ Inhibitory IL-12/23 nefungují na axiální projevy onemocnění a jejich použití se u takových pacientů nedoporučuje. Použití TNFi je naopak upřednostňováno u pacientů s PsA a akutní přední uveitidou.

Až na určitá specifika je účinnost všech skupin bDMARD, tedy inhibitorů TNF α , IL-17 a IL-12/23, srovnatelná. Autoři nových doporučení tak nevidí důvod, aby byla při léčbě PsA upřednostňována některá z těchto lékových skupin.

Bezpečnostní profil jednotlivých bDMARD se zdá být srovnatelný, ale existují určité výjimky, jako například zvýšené riziko lokalizované kandidózy nebo riziko rozvoje nespecifického střevního zánětu (IBD) u pacientů léčených inhibitory IL-17. Jejich použití tedy není vhodné u pacientů s konkomitantním IBD.

Diskutuje se rovněž použití bDMARD v monoterapii nebo kombinaci s csDMARD, zejména s MTX. Chybí ale důkazy o lepší účinnosti kombinované léčby.⁵⁴ Pokud po zahájení léčby bDMARD léčba MTX pokračuje a pacient ho toleruje, je doporučeno, aby poté, co je dosažen cíl léčby, byla dávka MTX redukována, obzvláště při obavách o bezpečnost léčby, případně byla léčba MTX ukončena.

Doporučení č. 7

U pacientů s artritidou periferních kloubů a s nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden csDMARD a alespoň jeden bDMARD nebo u pacientů, u kterých není vhodné použít bDMARD, je

doporučeno zahájit léčbu JAKi. V současnosti je v této indikaci schválen pouze tofacitinib, který je možné použít v kombinaci s MTX k léčbě dospělých pacientů s PsA, u kterých nebyla předchozí léčba DMARD účinná nebo ji netolerovali. Tofacitinib měl v klinických studiích srovnatelný efekt na kloubní projevy onemocnění jako TNFi, ale slabší efekt na kožní onemocnění.⁵⁵ Velmi nadějně jsou výsledky klinických studií III. fáze, ve kterých jsou pacienti s PsA léčení selektivním JAK1 inhibitorem upadacitinibem v dávkách 15 a 30 mg denně.^{56,57} Studie SELECT-PsA1 zahrnuje pacienty s PsA po selhání předchozí léčby alespoň jedním csDMARD, studie SELECT-PsA2 pak pacienty po selhání alespoň jednoho bDMARD. Upadacitinib v dávkách 15 a 30 mg denně byl v obou výše citovaných studiích významně efektivnější než placebo a ve studii SELECT-PsA1 noninferiorní ve srovnání s TNFi adalimumabem. V této studii navíc významně zpomaloval rentgenovou progresi onemocnění.

Doporučení č. 8

U pacientů s mírnějším onemocněním a s neadekvátní odpovědí na alespoň jeden csDMARD, u kterých není vhodné zahájit léčbu bDMARD nebo JAKi, by měla být zvážena léčba PDE4i apremilastem. Mírnějším onemocněním se myslí zejména oligoartritida, nižší hodnoty aktivity podle kompozitních indexů a limitované kožní postižení. Efekt apremilastu v klinických studiích jen málo převyšoval efekt placebo a zatím zcela chybí důkazy o jeho pozitivním vlivu na strukturální progresi.⁵⁸ Zdůrazňuje se ale jeho příznivý bezpečnostní profil.

Doporučení č. 9

U pacientů s jednoznačnou entezitidou neodpovídající na terapii NSA a lokální terapii glukokortikoidy by měla být zahájena léčba bDMARD (TNFi, inhibitory IL-17 nebo IL-12/23). K průkazu entezitidy by mělo stačit klinické vyšetření, při nejistotě ale musí být doplněno o vyšetření ultrazvukem nebo magnetickou rezonancí. Efekt csDMARD u entezitid nebyl prokázán.

Doporučení č. 10

U pacientů s dominujícím axiálním postižením, které je aktivní, a s nedostatečnou odpovědí na NSA by měla být zvážena terapie bDMARD. Současnou praxí je použití TNFi, ale v případě relevantního

kožního postižení jsou preferovány inhibitory IL-17.⁵⁸ TNFi jsou rovněž preferovány u pacientů se současným IBD.

Doporučení č. 11

U pacientů s neadekvátní odpovědí na léčbu bDMARD nebo při jeho intoleranci by měla být zvážena změna na jiný bDMARD nebo tsDMARD, a to včetně jedné změny v rámci jedné lékové skupiny (například TNFi).

Doporučení č. 12

U pacientů s dlouhodobou remisí onemocnění trvající alespoň 6 měsíců může být zvážena opatrná redukce dávky bDMARD. Předčasné ukončení léčby bDMARD však může znamenat zvýšené riziko relapsu onemocnění.⁵⁹

Závěr

PsA je chronické zánětlivé onemocnění s heterogenními projevy a potenciálním rizikem závažného průběhu spojeným se strukturální progresí, s omezením fy-

zických a pracovních schopností a s poklesem kvality života. Mezi pestré klinické projevy onemocnění patří postižení kloubů artritidou, daktylitida, entezitida, postižení kůže a nehtů psoriázou, extra-skeletální manifestace onemocnění, jako je akutní přední uveitida nebo IBD. K přidruženým onemocněním, zvyšujícím morbiditu a mortalitu pacientů s PsA, patří především metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění. Nesprávná nebo pozdě stanovená diagnóza PsA může mít dramatický dopad na její průběh a může vést k nekontrolované strukturální progresi. Dermatologové mají nezastupitelnou roli v časném rozpoznání choroby, nicméně za definitivní potvrzení diagnózy a následnou léčbu je zodpovědný především revmatolog. K diagnostice PsA je možné použít klasifikační kritéria CASPAR, vybrané laboratorní markery a moderní zobrazovací techniky.

K hodnocení aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu se používají kompozitní skórovací systémy. Důležité je

hodnocení dopadu onemocnění na strukturální progresi, fyzické a pracovní schopnosti a kvalitu života. Adekvátní léčba onemocnění musí být zahájena včas. Měla by zohledňovat všechny muskuloskeletální projevy, závažnosti kožního postižení, prognózu pacienta, riziko nežádoucích účinků, přítomnost komorbidit, ale i cenu léčby. Cílem moderní léčby PsA by mělo být dosažení a dlouhodobé udržení remise nebo alternativně nízké aktivity onemocnění. Při rozhodování o léčebné strategii je nutné brát v potaz i přání a názory pacienta a zvolená léčebná strategie by měla být výsledkem sdíleného rozhodnutí mezi pacientem a lékařem. Primárním cílem léčby pacienta s PsA je maximální zlepšení zdravím podmíněné kvality života prostřednictvím kontroly symptomů onemocnění, prevence strukturálního postižení, normalizace funkčních schopností a sociálních aktivit. Důležitým prostředkem k dosažení těchto cílů je adekvátní potlačení chronické zánětlivé odpovědi.

Literatura

- Gladman D, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17.
- Liu JT, Yeh HM, Liu SY, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014;5(4):537-543.
- Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Psoriatic arthropathy: where now? *Isr Med Assoc J* 2009;11:430-434.
- de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol* 2014;94(6):627-34.
- Kavanaugh A, Philip Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP). *Survey Rheumatol Ther* 2016;3(1):91-102.
- Ritchlin C, Colbert RA, Gladman D. Psoriatic arthritis. *New Engl J Med* 2017;376(10):957-970.
- Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1358-1.
- Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834-839.
- Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, et al. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India* 2003;51:1065-1068.
- Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-250.
- Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, et al. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* 2005;32:1918-1922.
- Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):553-6.
- Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1267-72.
- Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):664-7.
- Acosta Felquer ML, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):S26-30.
- Veale D, Rogers S, FitzGerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:133-138.
- Charlton R, Amelia Green A, Shaddick G, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):277-280.
- Caso F, Del Puente A, Oliviero F, et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37(3):579-586.
- Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriaticarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(3):369-389.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-2673.
- Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:469-74.
- Coates LC T, Aslam T, Al Balushi F, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol* 2013;168(4):802-7.
- Salaffi F, Dil Carlo M, Luchetti MM, et al. A validation study of the Simple Psoriatic Arthritis Screening (SIPAS) questionnaire to screen psoriasis patients for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:127-35.
- Lai TL, Yim CW, Wong PY, et al. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):843-9.
- Fernandes S, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Vitamin D status in spondyloarthritis: results of the ASAS-COMOSPA international study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:210-4.

26. Cretu D, Gao L, Liang K, et al. Differentiating psoriatic arthritis from psoriasis without psoriatic arthritis using novel serum biomarkers. *Arthritis Care Res* 2018;70:454-61.
27. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1:904-7.
28. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44:141-148.
29. Möller B, Bonel H, Rotzetter M, et al. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis Rheum* 2009;61:435-441.
30. Porter GG. Psoriatic arthritis. Plain radiology and other imaging techniques. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:465-482.
31. De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, et al. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:217-222.
32. Tinazzi I, McGonagle D, Zabotti A, et al. Comprehensive evaluation of finger flexor tendon enthesal soft tissue and bone changes by ultrasound can differentiate psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:785-90.
33. Moya Alvarado P, Roe Crespo E, Munozgarza FZ, et al. Subclinical enthesopathy of extensor digitorum tendon is highly prevalent and associated with clinical and ultrasound alterations of the adjacent fingernails in patients with psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1728-36.
34. Eder L, Aydin SZ, Kaeley GS, et al. Options for assessing joints and entheses in psoriatic arthritis by ultrasonography and magnetic resonance imaging: how to move forward. *J Rheumatol Suppl* 2018;94:44-7.
35. Runarsdottir EE, Gunnarsdottir AI, Love TJ, et al. The majority of patients with psoriatic arthritis are not eligible for randomised clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:1068-73.
36. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:351-357.
37. Gossec L, McGonagle D, Korotkova T, et al. Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: a review of the literature. *J Rheumatol* 2018;45(1):6-13.
38. Shoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1441-1447.
39. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):986-991.
40. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-12.
41. Štofla J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Čes Revmatol* 2017;24(4):142-52.
42. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al.; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-71.
43. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2012;51:1368-77.
44. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:2489-98.
45. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1038-42.
46. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671-6.
47. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112-24.
48. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled voyage 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418-31.
49. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:e69:60-9.
50. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551-60.
51. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2317-27.
52. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123-31.
53. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
54. Behrens F, Cañete JD, Olivier I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PSA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54:915-26.
55. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1537-50.
56. McInnes IB, Anderson J, Magrey M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA 1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Eular 2020 e-congress: abstract LB0001*.
57. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-9.
58. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065-73.
59. Mease P. Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:559-62.

Onemocnění příštítných tělísek – nenápadný, ale často závažný stav

Co je třeba znát v praxi? Pohled nefrologa

MUDr. Kateřina Oulehle

Interní oddělení a hemodialyzační středisko,
Klatovská nemocnice a.s.

MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.

Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

Příštítná tělíska, čtyři zlatavé kulovité útvary velikosti hrášku umístěné v blízkosti štítné žlázy, sehrávají zásadní roli v kalcium-fosfátovém metabolismu a jeho regulaci. Histologicky se skládají z hlavních buněk secernujících hormon příštítných tělísek a oxyfilních buněk. Prostřednictvím peptidového parathormonu, který produkují, udržují hladinu vápníku a fosforu ve velmi úzkém rozmezí. Věrným pomocníkem parathormonu při této zodpovědné činnosti je vitamin D.

Porucha funkce příštítných tělísek se může klinicky projevit stejným mechanismem jako poruchy jiných endokrinních žláz, tedy buď hypo-, nebo hyperfunkcí, pak tedy mluvíme buď o hypoparatyreóze, nebo hyperparatyreóze. Hyperparatyreózu dále rozlišujeme primární, sekundární a terciární. Může se jednat o klinicky nenápadná onemocnění, která, pokud nejsou včas diagnostikována a léčena, mohou nemocným významně snižovat kvalitu života, ať už nekonečným koloběhem různých zatěžujících vyšetření, či přímo nerozpoznanými příznaky onemocnění příštítných tělísek.

Parathormon

Parathormon (PTH) je polypeptid o 84 aminokyselinách, který je (spolu s kalcitriolem, fibroblastovým růstovým faktorem 23 a jeho kofaktorem klotho) jedním z klíčových hormonů, jež na principu zpětné vazby řídí homeostázu vápníku a fosforu. PTH působí přes membránové receptory na povrchu buněk aktivací adenylátcyklázy a zvýšením cyklického adenosinmonofosfátu. Koncentrace vápenatého kationtu Ca^{2+} je minutu po minutě regulována a hlídána ve velmi úzkém rozmezí výhradně tímto hormonem, a to stimulací tubulární reabsorpce vápníku a resorpce kosti. Další důležitou úlohou parathormonu je stimulace přeměny kalcidiolu na kalcitriol v renálních tubulár-

ních buňkách, čímž nepřímo stimuluje absorpci vápníku ve střevě a kostní obrat. Sekrece parathormonu je primárně regulována extracelulárním vápníkem, spolu s extracelulárním fosforem, kalcitriolem a fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF 23). Již snížení koncentrace ionizovaného vápníku o 0,025 mmol/l způsobí během několika sekund velké zvýšení koncentrace PTH v séru a naopak. Koncentraci vápníku v séru snímají velmi citlivé receptory (CaSR) na povrchu příštítných tělísek. Zvýšené uvolňování parathormonu zvyšuje koncentraci vápníku v séru zvýšenou resorpcí kosti, zvýšenou absorpci vápníku ze střeva prostřednictvím zvýšené tvorby kalcitriolu a v neposlední řadě je stimulována i reabsorpce vápníku v distálním tubulu, čímž se snižuje jeho vylučování močí a opět se tak zvyšuje jeho sérová koncentrace. PTH je spolu s FGF 23 klíčovým determinantem koncentrace fosforu v séru inhibující jeho reabsorpci. Chronický nadbytek PTH a tím přidružené zvýšené hladiny FGF 23 se významně podílejí na patogenezi vaskulární kalcifikace, kardiovaskulárního rizika a hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Hypoparatyreóza

Hypoparatyreóza je syndrom charakterizovaný snížením produkce PTH vedoucí k hypokalcemii. Jedná se o vzácné onemocnění (incidence 7 případů na 1 milion

obyvatel za rok), proto ji zmiňujeme pouze okrajově. Vůbec nejčastější příčinou je chirurgické odstranění příštítných tělísek jako komplikace tyreoidektomie, dále autoimunitní postižení příštítných tělísek, autozomálně recesivně dědičná mutace genu pro PTH a vzácné příčiny jako Wilsonova choroba či hemochromatóza. Laboratorně zjišťujeme hypokalcemii, hyperfosfatemii a nízký PTH. Klinické příznaky jsou závislé na rychlosti vzniku onemocnění. U rychle vzniklé hypokalcemie můžeme pozorovat zvýšenou nervovou dráždivost, tetanické křeče a parestezie. U chronických forem nespecifické psychické příznaky, slabost, zvýšenou únavu, úzkosti, poruchy osobnosti. Odlišný je i terapeutický přístup – u akutní formy se snažíme o rychlou úpravu hladiny vápníku intravenózní infuzí, podáváme vitamin D ve formě kalcitriolu. U chronické formy suplementujeme alfa-kalcidiol, kalcitriol a vápník.

Primární hyperparatyreóza

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je onemocněním příštítných tělísek charakterizované abnormální regulací sekrece parathormonu vápníkem, v důsledku toho dochází k narušení kalcium-fosfátového metabolismu a k trvale zvýšené sekreci parathormonu. Primární hyperparatyreóza se může objevit v kterémkoliv věku.

Pro praxi

Pro klinickou praxi je důležité zmínit správnou interpretaci koncentrace vápníku v séru. Vápník je v séru vázán na proteiny, především na albumin. Celková koncentrace vápníku v séru u hypo- či hyperalbuminemických (těžká dehydratace, mnohočetný myelom – paraprotein vázající vápník) pacientů nemusí přesně odrážet skutečnou fyziologicky důležitou koncentraci ionizovaného vápníku. Pacienti s hypoalbuminemií (např. v malnutrici, s nefrotickým syndromem, jaterní cirhózou) mají sníženou vazbu vápníku na albumin, což může způsobit snížení celkové koncentrace vápníku v séru, aniž by došlo ke snížení koncentrace ionizovaného vápníku v séru. Pokud tedy zachytíme odchylku v koncentraci vápníku v séru, doporučuje se provést kontrolní odběr s odstupem, popř. doplnit korekci na albumin či stanovit koncentraci ionizovaného vápníku.

Incidence primární hyperparatyreózy je až do 45 let věku u mužů a žen obdobná. Maximum výskytu je mezi 50.–65. rokem věku, kdy ženy jsou postiženy přibližně 3–4krát častěji než muži. Jedním z důvodů vyšší incidence PHPT u postmenopauzálních žen může být ztráta ochranného vlivu estrogenů na kost, která odhalí časnou PHPT.

Etiologie

Příčinu PHPT, jako jsou například radiační expozice nebo genetické abnormality u syndromů mnohočetné endokrinní neoplazie, lze identifikovat jen u zlomku pacientů. Existují studie, které naznačují souvislost mezi radioaktivní jodovou terapií a následným rozvojem primární hyperparatyreózy. Další studie dávají do souvislosti chronický nízký příjem vápníku a tím zvýšené riziko rozvoje primární hyperparatyreózy trvalou stimulací sekrece parathormonu. Genetické nebo chromozomální defekty v klíčových růstových genech stojí za příčinou vzniku vývoje nádoru příštítných tělísek či u syndromu mnohočetné endokrinní endoplazie (MEN).

Až 85 % případů primární hyperparatyreózy souvisí se solitárním adenomem příštítného tělíska. Většina adenomů se sestává z hlavních buněk příštítných tělísek, obvykle bývají zapouzdřeny. Přibližně 6 % případů primární hyperparatyreózy je součástí glandulární hyperplazie více žláz. Velmi vzácné karcinomy příštítných tělísek bývají příčinou méně než 1 % případů hyperparatyreózy.

Vzácně se v klinické praxi můžeme setkat s familiární hyperparatyreózou (zpravidla u mladších 40 let), nejčastěji jako součástí syndromu MEN typu 1 nebo u onemocnění zvaného familiární hypokalcemická hyperkalcemie.

Klinické projevy

Nejčastějším klinickým projevem primární hyperparatyreózy vůbec je náhodně zjištěná asymptomatická hyperkalcemie v rámci biochemického vyšetření

z jiné indikace (např. hospitalizace pro jiné onemocnění, osteologické vyšetření, nefrologické vyšetření atd.). Většina pacientů v době diagnostiky primární hyperparatyreózy je tedy bez příznaků a mají jen mírnou hyperkalcemii – obvykle pouze do 0,25 mmol/l nad referenční mez. Asi u 30 % asymptomatických pacientů se vyvinou specifické příznaky primární hyperparatyreózy, kterými jsou nefrokalcinóza nebo ledvinové kameny či kostní projevy. Cíleným dotazováním pacientů s primární hyperparatyreózou můžeme zaznamenat nespecifické příznaky, jako je únava, anorexie, deprese, kognitivní dysfunkce. Dalšími klinickými projevy mohou být bolesti břicha, nevolnost, zvracení, peptický vřed a pankreatitida.

Nefrolitiáza, ať už subklinická, či klinická, je nejčastějším klinickým projevem primární hyperparatyreózy – u přibližně 15 až 20 % pacientů s PHPT. Většina kamenů u pacientů s PHPT je složena z oxalátu vápenatého a fosfátu vápenatého. Faktorem, který přispívá ke vzniku konkrementů, je hyperkalciurie. I přesto, že PTH přímo stimuluje distální tubulární reabsorpci vápníku, je tento jev často zastíněn zvýšeným vylučováním vápníku při hyperkalcemii.

Osteitis fibrosa cystica je dalším klasickým projevem PHPT. Jedná se o dnes

již velmi vzácné onemocnění, se kterým se v naší klinické praxi setkáme opravdu zřídka, ale v rozvojových zemích je stále převládajícím klasickým projevem PHPT. Klinicky je charakterizována bolestí kostí a rentgenově resorpcí subperiostální kosti, kostními cystami a hnědými nádory. Hnědé nádory jsou výsledkem nadměrné aktivity osteoklastů, jejich hnědé zbarvení je dáno depozicí hemosiderinu.

Pacienti s primární hyperparatyreózou jsou až v trojnásobném riziku vzniku fraktury obratlů, distálních předloktí a pánve. Primární hyperparatyreóza je dále spojována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně arteriální hypertenze, arytmií, hypertrofií levé komory a diastolickou dysfunkcí, vaskulární a chlopňovou kalcifikací.

U primární hyperparatyreózy můžeme pozorovat několik laboratorních odchylek. Parathormon inhibuje proximální tubulární reabsorpci fosforu, což vede ke zvýšené exkreci fosfátu a tím k hypofosfatemii. Hyperkalcemie inhibuje renální tubulární reabsorpci hořčíku, což u některých pacientů vede k mírné hypomagnezémii. Pacienti s PHPT mohou mít normochromní normocytární anemii, která ustupuje po extirpaci primárního adenomu příštítných tělísek.

Diagnostika

V klinické praxi nejčastěji pojmáme podezření na primární hyperparatyreózu na základě zjištěné hyperkalcemie. Další projevy zahrnují hypofosfatemii, hyperkalciurii, hyperfosfaturii, zvýšenou aktivitu alkalické fosfátázy v séru. Při náhodně zjištěné hyperkalcemii bez klinických projevů PHPT se doporučuje kontrolní stanovení hladiny vápníku s případnou korekcí na albumin či stanovení ionizovaného vápníku (viz výše). Pokud i kontrolní



Obr. 1 – Štítná žláza s příštítnými tělísky (žlutě). Obrázek vpravo ukazuje benigním adenomem zvětšené příštítné tělísko, které je zdrojem primární hyperparatyreózy. [Upraveno podle: wikiwand.com]

testy ukáží zvýšenou hladinu, provedeme stanovení koncentrace parathormonu.

Zhruba 10–20 % pacientů s primární hyperparatyreózou má hladinu parathormonu v normálním rozmezí nebo mírně nad hranici normy. V tomto případě nám může pomoci odlišit PHPT od **familiární hypokalcirické hyperkalcemie** (FHH) 24hodinové měření odpadu vápníku do moči. Zvýšená koncentrace vápníku v moči FHH prakticky vylučuje. Čtyřicetihodinový odpad vápníku do moči nám také může pomoci odhadnout riziko vzniku renálních komplikací u asymptomatické PHPT. Užitečný je rovněž poměr clearance vápníku/kreatininu v ranním vzorku moči po nočním hladovění. Hodnota nižší než 0,01 u jedince s normální hladinou vitamínu D svědčí spíše pro FHH nežli pro PHPT.

Při diagnostice nám může činit obtíž management primární hyperparatyreózy s koexistujícím deficitem vitamínu D, a to tehdy, kdy je koncentrace vápníku v séru v horní polovině normálního rozmezí a koncentrace vápníku v moči je normální. Tito pacienti mohou být s velkou opatrností suplementováni vitamínem D. Pokud se po doplnění vitamínu D normalizuje hladina parathormonu, jedná se o sekundární hyperparatyreózu indukovanou nedostatkem vitamínu D.

V rámci diferenciální diagnostiky hyperkalcemie myslíme v případě suprimované sekrece PTH na maligní příčiny (např. karcinomy s nadprodukcí PTHrP, metastatické postižení skeletu nebo myelom) nebo sarkoidózu (nadprodukcce kalcitriolu). V případě karcinomu PT je hladina PTH obvykle vysoká (v rozmezí stovek až tisíc pg/ml). V rámci diferenciální diagnostiky zvažujeme i familiární hypokalcirickou hyperkalcemii (FHH). FHH je autozomálně dominantní porucha charakterizovaná dlouhotrvající mírnou hyperkalcemií, normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami PTH s nízkým obsahem vápníku vyloučeného moči. Ve většině případů je tato porucha způsobena inaktivační mutací receptoru pro snímání vápníku v příštítných tělíscích a ledvinách. K diferenciálnědiagnostickému odlišení FHH používáme výpočet frakční exkrece kalcia (jde o již zmíněný poměr clearance vápníku vůči clearance kreatininu). Tento výpočet udává, jaký podíl vápenatých iontů (Ca^{2+}) z jejich celkového profiltrovaného množství se skutečně vyloučil do definitivní moči. U PHPT by měla být $\text{FE Ca} > 0,01$ (obvykle $> 0,02$).

Dále věnujeme pozornost užívaným lékům, zejména thiazidovým diuretikům

a lithiu. Thiazidová diuretika (hydrochlorothiazid, chlorthalidon) snižují vylučování vápníku močí a mohou tak způsobit mírnou hyperkalcemii. Pokud zjistíme hyperkalcemii u pacientů užívajících thiazidová diuretika, měl by být lék, pokud možno, vysazen a za 3 měsíce od vysazení by se měly provést kontrolní odběry. Poté mohou nastat dvě situace. V prvním případě hladina vápníku po vysazení léku klesne a ve druhém zůstává hladina vápníku stále mírně zvýšená. V tom případě se jedná o odmaskování preexistující primární hyperparatyreózy. Druhým zmíněným lékem ovlivňujícím hladinu vápníku je lithium, které snižuje citlivost příštítných tělísek na vápník a mimo jiné také snižuje vylučování vápníku do moči. Nakonec v rámci diferenciální diagnostiky hyperparatyreózy nesmíme opomenout sekundární HPT, která vzniká jako důsledek reakce příštítných tělísek na sníženou hladinu extracelulárního vápníku. Koncentrace PTH stoupají a extracelulární vápník je doplňován zvýšenou absorpcí vápníku ze střeva a zvýšenou resorpcí kostí. Biochemicky se tento stav vyznačuje zvýšenou hladinou PTH a nízkým vápníkem v séru.

Se sekundární hyperparatyreózou se setkáváme u pacientů s renální nedostatečností, kdy klesá funkce ledvin a je porušena produkce kalcitriolu, u jedinců s nedostatečným příjmem a absorpcí vápníku u malabsorpčních GIT onemocnění a v neposlední řadě i u nedostatku vitamínu D.

Lokalizační sonografické vyšetření, vyšetření scintigrafií příštítných tělísek (MIBI) či magnetickou rezonancí by neměla být prováděna primárně ke stanovení diagnózy PHPT, ale až v rámci průkazu zvětšených příštítných tělísek vzdorujících podávané terapii a jako indikace k chirurgickému řešení u symptomatických pacientů (resp. i asymptomatických, avšak splňujících indikační kritéria).

Součástí diagnostického procesu je densitometrické vyšetření skeletu pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). V indikovaných případech doplňujeme rentgenové vyšetření páteře k posouzení přítomnosti vertebrálních fraktur, případně dalších oblastí skeletu při podezření na hyperparatyreózní osteodystrofii (průkaz subperiostální resorpce v oblasti článků prstů, osteolytická ložiska ad.). V případě hyperkalcemie indikujeme i vyšetření břicha (ultrasonografie nebo CT) k vyloučení postižení ledvin. Molekulárněgenetické vyšetření je indikováno k vyloučení dědičných syndromů mnoho-

četné endokrinní neoplazie u pacientů mladších 40 let nebo při nálezu vícečetných adenomů, pankreatických neuroendokrinních nádorů nebo gastrinomu.

Terapie

U pacientů se symptomatickou primární hyperparatyreózou je jasně indikována chirurgická intervence. Paratyroidektomie je v tomto případě jediná definitivní účinná terapie, která léčí onemocnění jako takové. Významně snižuje riziko vzniku ledvinových kamenů a vzniku zlomenin. Některé pacienty s PHPT mohou sužovat nespecifické obtíže, jako je únava, pocit slabosti, úzkosti až deprese a problémy s pamětí. Nutno podotknout, že nespecifické neuropsychiatrické příznaky nejsou indikací k chirurgické intervenci. Indikaci k chirurgickému řešení u asymptomatických pacientů uvádí **tabulka 1**. Nemocné, kteří nemohou být operováni pro příliš velké operační riziko, je nutné pečlivě sledovat.

Chirurgický versus nechirurgický management

Přestože paratyroidektomie zlepšuje kostní denzitu a může mít mírný vliv na zlepšení kvality života, data z randomizovaných studií jasně ukazují, že velkou podskupinu asymptomatických jedinců lze bezpečně sledovat bez nutnosti chirurgického zákroku – stabilní biochemické ukazatele i neměnná kostní denzita po desetileté sledování.

K chirurgickému zákroku u asymptomatických jedinců se rozhodujeme na základě splnění jednoho z kritérií uvedených v **tabulce 1**.

Cílem paratyroidektomie je exstirpace primárního adenomu po předchozí precizní lokalizaci adenomu.

Tab. 1 – Indikace k chirurgickému řešení u asymptomatických pacientů

<p>Asymptomatické pacienty doporučujeme indikovat k chirurgickému řešení, pokud splní alespoň jedno z následujících kritérií:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zvýšení sérových koncentrací celkového korigovaného Ca^{2+} nad 0,25 mmol/l nad horní limit normálních hodnot (nebo ionizované kalcium $> 0,12$ mmol/l nad horní limit) • snížení glomerulární filtrace (eGFR) pod 60 ml/min • nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza • vylučování Ca^{2+} močí nad 10 mmol/24 hod. • zvýšený rizikový profil pro tvorbu močových kamenů • nízká kostní denzita s T-skóre $\leq -2,5$ v alespoň jednom standardně měřeném místě a/nebo přítomnost osteoporotické fraktury • věk ≤ 50 let

Po odstranění solitárního adenomu příštítného tělíska či subtotální parathyreoidektomii často dochází k projevům významné hypokalcemie, tzv. syndromu „hladové kosti“. Na hypokalcemii se může podílet i funkční, tranzitní hypoparathyreóza nebo deficit vitamínu D. Terapeuticky jsou nutné vysoké dávky suplementovaného kalcia v infuzích do saturace kostí kalcie. To poznáme podle stabilizace hladiny kalcia v séru a poklesu aktivity alkalické fosfatázy. Perorální terapii kalcie doplňujeme podáváním kalcitriolu.

Pokud zvolíme nechirurgickou strategii sledování asymptomatického jedince, je zapotřebí pravidelně monitorovat sérový vápník, glomerulární filtraci či hladinu kreatininu a kostní denzitu. Pokud dojde k progresi, přistupujeme k chirurgickému výkonu.

Nechirurgická strategie se skládá z preventivních opatření, která spočívají ve vyvarování se hyperkalcemizujících faktorů a farmakoterapii. U těchto pacientů nepodáváme thiazidová diuretika a uhlíčitany lithia. Je třeba pacienty edukovat o dodržování pitného režimu, abychom eliminovali riziko nefrolitiázy, dále je motivovat k fyzické aktivitě k minimalizaci resorpce kostí. Stran obsahu vápníku ve stravě je ideální příjem vápníku kolem 1000 mg/den, nižší příjem vápníku naopak zvyšuje sekreci PTH a může způsobit zhoršení kostního onemocnění. Dále je nutno udržovat i mírný příjem cholekalciferolu, kdy opět jeho nedostatek stimuluje sekreci PTH a resorpce kostí. Nepodáváme digoxin.

Farmakologická terapie nabízí několik možností, kdy konkrétní lék volíme na základě klinických projevů. K terapii kalcimimetikem **cinacalcet** (aktivuje receptor citlivý na vápník v příštítném tělísku, čímž inhibuje sekreci PTH) přistupujeme spíše u pacientů, kteří mají těžkou či symptomatickou hyperkalcemii, za předpokladu, že není možno je operovat. Někdy tuto léčbu užíváme do operace, pokud je hyperkalcemie závažná. K terapii **bisfosfonáty** (např. alendronát) jsou indikováni neoperabilní pacienti, kteří vykazují sníženou kostní denzitu či mají anamnézu zlomenin. Vyjimečně kombinujeme oba preparáty. Jako další farmakologickou možnost lze zmínit terapii **denosumabem**, monoklonální protilátkou, který byl úspěšně použit k léčbě rezistentní hyperkalcemie u pacientů s karcinomem příštítných tělísek. Nutno dodat, že pokud není potřeba ovlivňovat kostní hustotu nebo snižovat hladinu sérového vápníku, k farmakoterapii nepřistupujeme.

Sekundární hyperparatyreóza

Sekundární hyperparatyreóza je porucha kalcium-fosfátového metabolismu, která se vyvíjí paralelně s progresí chronické renální insuficience. Většina pacientů s touto komplikací je již v péči nefrologa, ale i tak se praktický lékař s těmito pacienty často setkává ve své ordinaci, neboť se ve většině případů jedná o polymorbidní pacienty s řadou obtíží.

Etiologie

Sekundární hyperparatyreózu musíme chápat jako součást onemocnění CKD-MBD (kostní a minerálová nemoc při chronickém onemocnění ledvin, chronic kidney disease-mineral and bone disorder). CKD-MBD představuje složitou problematiku, která zahrnuje nejen renální osteopatii (abnormity v kostním obratu, mineralizaci, objemu, lineárním růstu nebo pevnosti kostí), ale i laboratorní abnormality v metabolismu Ca, P, PTH, FGF-23, klotho a vitamínu D a v neposlední řadě kalcifikace cév a ostatních měkkých tkání. V průběhu CKD dochází vlivem zániku nefronů k retenci fosfátů (již od GF 60 ml/min) a útlumu syntézy kalcitriolu v ledvinách a následně ke snížení sérové koncentrace kalcia. Od časných stadií chronického onemocnění ledvin roste i aktivita fosfaturického faktoru FGF-23 k udržení homeostázy fosfátů. I zde se uplatňuje v udržení konstantní hladiny kalcia vitamín D a parathormon. Hlavními mechanismy ovlivňování kalcemie je regulace intestinální resorpce a mobilizace vápníku ze skeletu. Vzniklá hypokalcemie způsobí zvýšení sekrece parathormonu za účelem udržet hladiny kalcia v normálním rozmezí.

Jak známo, k syntéze cholekalciferolu dochází v kůži vlivem UV záření. Cholekalciferol je dále obsažen ve stravě živočišného původu, v rostlinné stravě je obsažen ergokalciferol (vitamín D₂). Jeho hydroxylací v játrech vzniká 25-OH kalciferol, resp. ergokalciferol. Konečně se dostáváme k úloze ledvin, kdy v proximálním tubulu dochází k jeho hydroxylaci na kalcitriol. Při chronické renální insuficienci často vidáme deficit 25-OH-kalciferolu a vlivem úbytku nefronů i deficit kalcitriolu. Při nedostatku kalcitriolu dochází ke snížení střevní resorpce vápníku, snížení stimulace a hustoty receptorů pro vitamín D v příštítných tělískách. Původní představa, že u pacientů s pokročilou renální insuficiencí stačí suplementovat aktivní metabolit (kalcitriol), již zcela neplatí, i kvůli dalším biologickým účinkům (např.

parakrinnímu na imunitní systém) substituujeme i u pacientů v predialýze a na dialýze nativní vitamín D (cholekaliferol) v malých dávkách.

Již v časných stadiích CKD dochází v důsledku změn v metabolismu fosfátu, kalcia a vitamínu D ke zvýšené stimulaci parathormonu, tento jev zpočátku představuje adaptivní mechanismus na poruchu kalcium-fosfátového metabolismu. Pokud tato porucha přetrvává dlouhodobě, nastane dysregulace těchto mechanismů a dojde k jevu, kdy již nemůžeme ovlivnit hodnoty PTH specifickou terapií, který nazýváme terciární hyperparathyroidismus. Příštítná tělíska pod stálým vlivem parathormonu reagují nodulární hyperplazií a monoklonální proliferací s trvalou autonomní syntézou parathormonu. V laboratorních vyšetřeních vidíme současně vysoký PTH a často i hyperkalcemii. PTH již působí jako nežádoucí uremický toxin a výrazně ovlivňuje klinický stav pacientů s renální insuficiencí.

Klinický obraz

Kostní manifestaci vyjádřeného sekundárního hyperparathyroidismu nazýváme osteitis fibrosa, osteodystrofií. Setkáváme se s ní jen u části pacientů s CKD, převážně se jedná o pacienty v chronickém dialyzačním programu. Jedná se o hyperresorpční stav kostního metabolismu. Kostní hmota řídne a je nahrazována fibrózní tkání. V klinickém obraze se jedná o spontánní fraktury žeber, obratlů a kyčelního kloubu, bolesti axiálního skeletu. Dnes již vzácně se můžeme setkat s tzv. hnědým tumorem, kdy podkladem této benigní léze je zvýšená kostní přestavba (zmíněno již výše). Tumor je tvořen neuspořádanou kostní strukturou a fibrózou. V klinické praxi může velmi snadno dojít k záměně s maligním tumorem či metastázou, jelikož hnědé tumory mohou být solidní i vícečetné, kdy zobrazovací vyšetření nedává diagnostickou jistotu.

V klinickém obraze se kromě kostní manifestace často setkáváme s kalcifikacemi cév a chlopní, extraoseálními kalcifikacemi, pruritem a vzácně kalcifylaxií. Kalcifylaxe neboli kalcifikující uremická arteriolopatie je raritní onemocnění (vaskulitida) vyznačující se kalcifikací medie arteriol vedoucí k ischemii a podkožním nekrotázám, incidence tohoto onemocnění je 1–4 % dialyzované a transplantované populace. Zákeřnost této choroby spočívá v rychlé progresi a infekčních komplikacích nekrotáz, které často vedou ke smrti postiženého. Ve vyšším riziku kalcifylaxe jsou pacienti léčení warfarinem a zřejmě i i. v. železem.



MICALCET

cinacalcetum

NOVINKA

Léčba hyperparatyreózy²

- Dodává pro Vás společnost Zentiva¹
- Obsahuje cinacalcet, kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium.²



BEZ DOPLATKU³

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Micalcet 30 mg potahované tablety, Micalcet 60 mg potahované tablety, Micalcet 90 mg potahované tablety

Léčivá látka: cinacalcet dihydrochlorid 30 mg/60 mg/90 mg v 1 tbl. **Indikace:** léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin; léčba sekundární HPT u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou. Léčba hyperkalcemie u dospělých pacientů s karcinomem přístižných tělísek nebo s primární HPT, u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku indikována paratyreoidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována. **Dávkování: sekundární HPT: dospělí a starší >65let:** 30mg 1x denně, úprava dávky každé 2-4 týdny do max. dávky 180mg/1x denně k dosažení cílové hodnoty PTH. Před započítím a v průběhu léčby se má změnit a monitorovat sérová hladina kalcia (viz Souhrn údajů o přípravku) a podle výsledku upravit dávkování. **Pediatrická populace:** Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku od 3 let a starších je $\leq 0,20$ mg/kg jednou denně na základě suché tělesné hmotnosti. K dosažení cílového rozsahu iPTH je možné postupně pomocí dostupných sekvenčních úrovní dávek navyšovat dávku (ne častěji než každé 4 týdny), maximální dávka 2,5 mg/kg/den nebo celková denní dávka 180 mg však nesmí být překročena. Dávka má být upravena na základě hladin PTH a na základě změření hodnoty kalcia v séru před započítím léčby a monitorování hodnoty kalcia v séru v průběhu léčby (viz Souhrn údajů o přípravku). **Karcinom přístižných tělísek a primární HPT: Dospělí a pacienti > 65 let:** 30mg 2x denně, postupná úprava dávky každé 2 týdny do 90mg 2x denně, případně 90mg 3-4x denně, podle poklesu hladiny kalcia v séru (maximální užitá dávka v klinických studiích byla 90mg 4x denně). Laboratorní výsledky je nutné kontrolovat 1 týden vždy po zahájení léčby nebo změně dávky a poté po dosažení udržovací dávky každé 2-3 měsíce. V případě nedosažení dostatečného snížení hladiny kalcia zvážit ukončení léčby cinacalcetem. **Způsob podání:** perorálně. Tablety užívat celé, nežvýkat, drtit nebo dělit. Užívat nejlépe při jídle nebo krátce po jídle. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Hypokalcemie. **Zvláštní upozornění:** opatrnost a pečlivý monitoring u osob se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U pacientů po ukončení léčby etelkalcetidem se může cinacalcet nasadit až po absolvování minimálně 3 následných hemodialýz. Cinacalcet může způsobit hypokalcemii se všemi následky včetně prodloužení QT intervalu. Je třeba obezřetnosti u pacientů v riziku prodloužení QT intervalu (např. léky s hypokalcemizujícím účinkem, vrozený syndrom dlouhého QT intervalu). U pacientů léčených cinacalcetem byly hlášeny případy křečí. Snížení sérové hladiny kalcia může mít vliv na srdeční funkci u pacientů se zhoršenými srdečními funkcemi (možný výskyt hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání). U pediatrické populace před zahájením podávání a během léčby zvážte rizika a přínosy léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a řízení rizika hypokalcemie. Informujte pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o významu dodržování pokynů týkajících se sledování sérového kalcia, dávkování a způsobu podání. Cinacalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni, kvůli zvýšenému riziku hypokalcemie v porovnání s dialyzovanými pacienty. Při snížení hladiny PTH pod cílovou hodnotu je třeba dávku snížit nebo přípravek vysadit. Přípravek obsahuje laktózu - pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat. **Interakce:** Pacientům, kterým je podáván cinacalcet, se nesmí podávat etelkalcetid. U současného podávání léků se známým hypokalcemizujícím účinkem je riziko vzniku hypokalcemie. Dávkování cinacalcetu může být zapotřebí upravit, jestliže pacient užívající cinacalcet zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) enzymu CYP3A4, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením a nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2. Cinacalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin, dextrometorfan) může být nezbytná. **Těhotenství a kojení:** přípravek se má během těhotenství a kojení užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod nebo kojené dítě (klinická data chybí). **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** při užívání cinacalcetu byly hlášeny záchvaty a závratě. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: nauzea a zvracení. Časté: hypersenzitivní reakce; anorexie, snížená chuť k jídlu; křeče, závratě, parestezie, bolest hlavy; hypotenze; infekce horních dýchacích cest, dyspnoe, kašel; dyspepsie, průjem, bolest břicha, bolest nadbřišku, zácpa; vyrážka; myalgie, svalové křeče, bolest zad; astenie; hypokalcemie, hyperkalcemie, snížené hladiny testosteronu. **Frekvence není známa:** prodloužení QT intervalu, komorová tachykardie při hypokalcemii. **Předávkování:** hrozí hypokalcemie. **Terapie:** monitoring hladiny kalcia v séru, symptomatická a podpůrná léčba. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** Micalcet 30 mg: 56/142/16-C; Micalcet 60 mg: 56/143/16-C; Micalcet 90 mg: 56/144/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 20. 12. 2019. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. PIL přípravku Micalcet, datum revize textu 20. 12. 2019 2. SPC přípravku Micalcet, datum revize textu 20. 12. 2019 3. Ceník společnosti Zentiva k.s., platný od 1. 3. 2021

(PTH: parathormon)

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k. s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.com

ZENTIVA

Kalcifikace cév jsou časté a mohou mít pro pacienty závažné důsledky, např. v konečném důsledku znemožnit transplantaci ledviny. Součástí předtransplantačních vyšetření je proto nativní rtg snímek pánve k odhalení kalcifikací pánevních tepen. U pacientů s pokročilou renální insuficiencí nemusí být výtěžná CT koronarografie, protože výrazné kalcifikace koronárního řečiště (vysoké Agatstonovo skóre) znemožní validní posouzení eventálních stenóz koronárních tepen.

Diagnostika

Diagnostika sekundárního hyperparatyroidismu spočívá stejně jako u primárního v laboratorních vyšetřeních a pátrání po vyjádřených symptomech sekundárního HPT (viz výše). U pacientů s konečnou fází renální insuficience a u pacientů na dialýze měříme sérové koncentrace vápníku, fosforu, PTH a vitaminů D zpravidla jednou za 3 měsíce. Při podezření na autonomní adenom PT v rámci terciárního HPT provádíme lokalizační zobrazovací vyšetření: ultrazvuk příštítných tělísek, MIBI, případně počítačovou tomografii (CT).

Terapie

Při léčbě bychom měli začít tím prvotním, co vedlo k dysregulaci hladiny vápníku a následně stimulaci sekrece PTH – tedy normalizujeme hladinu fosfátu. Fosfatemii můžeme snížit vhodnou dietou, kdy pacienty edukujeme o nízkofosfátové dietě a rizikových potravinách. Zjednodušeně lze říci, že potraviny s vysokým obsahem bílkovin mají rovněž i vysoký obsah fosforu. Snadněji se vstřebává fosfát z potravin živočišného než rostlinného původu. Zásadně by pacienti neměli konzumovat kolové nápoje, instantní kávové směsi, tavené sýry

a masové polotovary. U většiny pacientů v konečném stadiu selhání ledvin a pacientů na dialýze se neobejdeme pouze s dietními opatřeními a je nutné užívání tzv. vazačů fosfátů. I tato skupina farmak prošla svým vývojem, od vazačů na bázi hliníku, kalciových a dnes preferovaných nekalciových vazačů (sevelamer, lanthan-karbonát). Důležité je jejich správné užívání – tj. spolu s jídlem, kdy snižují vstřebávání fosfátů z potravy.

Dalším zásadním terapeutickým opatřením je terapie deriváty vitaminu D. U pacientů s CKD je deficit vitaminu D častější než v běžné populaci, uplatňuje se zde pokles GF, renální tubulární dysfunkce a proteinurie (ztráta vazebního proteinu). Deficit se týká jak kalcidiolu, tak kalcitriolu. V odborných společnostech převládá doporučení podávat nativní vitaminy D pacientům v konečném stadiu selhání ledvin a na dialýze, někdy je nutné podávání jak nativního, tak i aktivního vitaminu D. Z nativních vitaminů D dáváme přednost cholecalciferolu (coleciferolu). Při terapii aktivní formou vitaminu D kalcitriolem je nutné sledovat fosfatemii, jelikož kalcitriol zvyšuje intestinální vstřebávání fosfátu. Při hyperfosfatemii je nutné kalcitriol přechodně vysadit a zpřísnit nízkofosfátovou dietu, akcentovat terapii vazači fosfátu a současně u dialyzovaných pacientů zvýšit účinnost dialýzy (např. prodloužením dialyzačního sezení). Dále z aktivátorů receptorů vitaminu D je na trhu analog aktivního vitaminu D, který prakticky nemá fosfatemický účinek, parikalcolol (p. o., i. v.) s antiproteinurickým efektem, nevýhodou je finanční nákladnost tohoto léku.

Samostatnou skupinu tvoří kalcimimetikum cinacalcet (viz výše), který aktivuje receptor citlivý na vápník a významně inhibuje sekreci parathormonu.

Indikován je v případě velmi vysokých hladin parathormonu, při hyperkalcemii a vyjádřené osteodystrofií a také jako bridge therapy k subtotální paratyreoidektomii nebo jako alternativa chirurgické léčby u pacientů, u kterých operace není možná. Existuje i injekční forma (etelkalcetid), výhodou je dosažení lepší compliance při i. v. podávání v rámci dialýz. Je však ještě jednou nutné zdůraznit, že základním a nejdůležitějším opatřením je normalizace fosfatemie (dieta, vazače fosfátů, eventuálně dialýza).

K paratyreoidektomii přistupujeme u pacientů s prokázaným autonomním adenomem příštítného tělíska, u terciární hyperparatyreózy (kdy je přítomna hyperkalcemie, těžká hyperfosfatemie, vyjádřená osteodystrofie), před transplantací ledviny, při extraoseálních kalcifikacích. Kalcifylaxe je jednoznačně akutní indikací k paratyreoidektomii. Někdy i u pacientů při rozvoji terciární hyperparatyreózy po transplantaci ledviny je indikována paratyreoidektomie.

Závěrem

Cílem tohoto článku bylo srozumitelným způsobem přiblížit problematiku onemocnění příštítných tělísek a poruch kalcium-fosfátového metabolismu. Jistě každý z nás se ve své praxi někdy setká s pacientem, jehož zdravotní problémy a stesky mohou být způsobeny onemocněním příštítných tělísek, je tedy potřeba na tuto problematiku v rámci diferenciální diagnostiky myslet. Mnohdy postačí v rámci vyšetřování zahrnout na biochemické žádance i vyšetření sérového vápníku a včasnou diagnózou ušetříme sobě i pacientovi koloběh různých zatěžujících vyšetření.

Literatura

1. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(11):3993-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>.
2. Bolleslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2019;181:P1-P19.
3. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1247-1258.
4. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1363-1373.
5. Cannata-Andia J, Passlick-Deejen J, Ritz E. Management of the renal patient: experts' recommendation and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:39-57.
6. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P, et al. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:1184-1190.
7. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;71:5-59.
8. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4507-4514.
9. Sekercioglu N, Thabane L, Diaz Martínez JP, et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0156891.
10. Verdelli C, Corbetta S. Mechanisms in endocrinology: kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol* 2017;176(1):R39-R52.
11. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E, et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:649-658.

Léčba osteoporózy v roce 2021 – zaměřeno na denosumab

MUDr. Kateřina Oulehle

Interní oddělení a hemodialyzační středisko,
Klatovská nemocnice a.s.

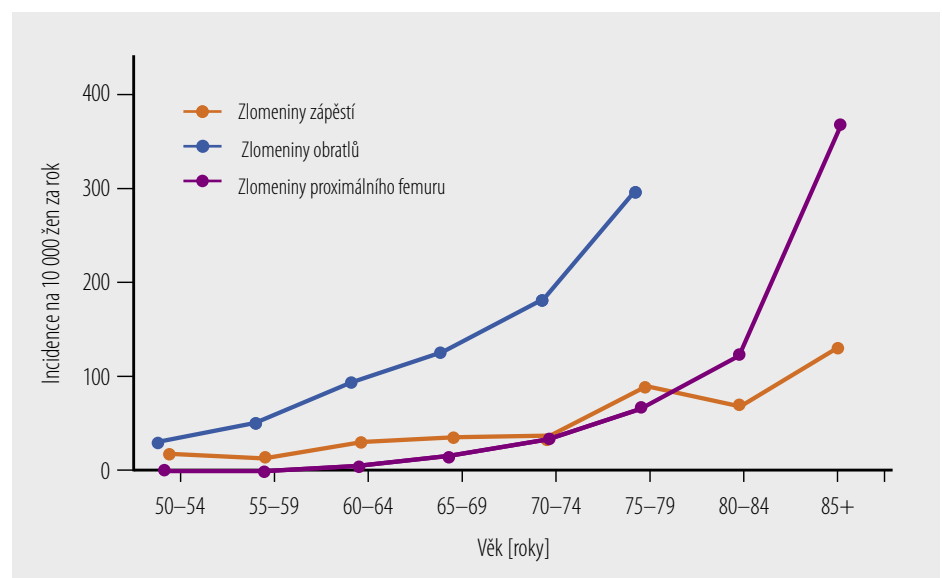
MUDr. Vladimír Novák

Diabetologická a endokrinologická ambulance,
Klatovská nemocnice a.s.

Osteoporóza je chronické multifaktoriální onemocnění, charakterizované úbytkem kostní hmoty a poklesem její kvality následkem strukturálních změn. Vede ke křehkosti kostí a je spojena s rizikem osteoporotických zlomenin proximálních femurů, obratlů, zápěstí a dalších lokalizací. Osteoporóza typicky postihuje ženy po menopauze v důsledku pro kost nepříznivých hormonálních změn (Obr. 1). Ve vyšších věkových skupinách (nad 70 let) bývají častěji postiženi i muži. U mladších jedinců je nutné zvážit riziko osteoporózy při kumulaci rizikových faktorů. Česká republika bohužel patří mezi země s vysokou podléčeností osteoporózy. Vážně zejména primární prevence osteoporózy, kdy efektivně nevyhledáváme a neléčíme nemocné s vysokým rizikem fraktury, což má za následek vysokou incidenci osteoporotických fraktur.

Přibližně 1 žena ze 3 ve věku nad 70 let si zlomí kost v důsledku osteoporózy. Až 1 ze 4 pacientů po operaci proximálního femuru do 12 měsíců zemře, z toho 9 z 10 pacientů potřebuje v prvním roce po operaci pomoc druhé osoby v každodenním životě. Je třeba si uvědomit, že první osteoporotickou frakturou se až pětikrát zvyšuje riziko další zlomeniny, a to již v prvním roce po prodělané první fraktuře. V této rizikové populaci je odhadem léčen pouze 1 pacient ze 4, což indukuje i nemalé finanční náklady nutné na léčbu zlomenin a následnou péči v porovnání s prostředky, které by bylo nutné vynaložit na primární prevenci. V ní mají nezastupitelnou úlohu zejména všeobecní praktičtí lékaři – právě oni jsou ti, kteří v rámci primární prevence odesílají rizikové pacienty k osteologickému vyšetření, aby jim mohla být následně poskytnuta adekvátní péče.

Vzhledem k prodlužující se délce života se osteoporóza a její léčba stává stále častěji diskutovaným medicínským a socioekonomickým problémem. Osteoporotické fraktury mnohdy snižují kvalitu života, způsobují pacientovi bolest, činí ho závislým na svém okolí a v neposlední řadě značně zhoršují life expectancy (na-



Obr. 1 – Incidence zlomenin obratlů stoupá brzy po menopauze, což odpovídá časné ztrátě trabekulární kosti. [Upraveno podle: Harvey N, et al. In: Rosen CJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2008:198–203.]

děje dožití). Se stárnutím populace je vzhledem k dalším koexistujícím onemocněním kladen stále větší důraz na potřebu individualizace terapie. Současné farmakoterapeutické možnosti zahrnují hormonální substituční léčbu

a poměrně širokou rodinu antiresorpčních léků, kterou tvoří bisfosfonáty a humánní monoklonální protilátka proti ligandu receptoru RANK/RANKL (receptor activator for nuclear factor kappa B ligand) denosumab.

Článek se věnuje zejména denosumabu, který je asi nejzajímavějším a nejlépe diskutovaným lékem na osteoporózu v dnešní době. Podrobněji jsou popsány mechanismus jeho účinku a výsledky tříleté placebem kontrolované studie FREEDOM, v níž byla sledována účinnost a bezpečnost denosumabu, a její otevřené extenze FREEDOM Extension Trial, kde byli pacienti sledováni po dobu 10 let. V neposlední řadě je zmíněn i management terapie bisfosfonáty-denosumab.

Diagnostika osteoporózy

Možnost diagnózy osteoporózy u pacientů často nebývá zvažována, protože jde o onemocnění zcela asymptomatické až do první zlomeniny, přitom prevalence osteoporózy je podle zahraničních zdrojů odhadována na 5–8 % populace. Diagnóza osteoporózy je velmi často stanovena až při první zlomenině. Tato událost však již znamená pro pacienta ve většině případů zhoršení fyzického i psychického stavu, často vede k významnému zhoršení mobility a soběstačnosti a je také hlavním

rizikovým faktorem dalších zlomenin. Osteoporotickou zlomeninou se rozumí taková zlomenina, která je způsobena nepřiměřeně malou energií, malým násilím. Typickou osteoporotickou zlomeninou je kompresivní zlomenina obratlového těla a zlomenina proximální části stehenní kosti; bývá k nim přiřazována také zlomenina distálního předloktí. Z pacientů se zlomeninou proximální části stehenní kosti je více než polovina odkázána po jednom roce od úrazu na užití pohybových pomůcek nebo pomoc druhé osoby, mortalita v prvním roce po zlomenině dosahuje 20 %. Nutno dodat, že zlomeninu proximálního femuru v České republice prodělá téměř 20 000 lidí ročně.

Vlastní diagnostika osteoporózy v kostce: lékař prvního kontaktu vyhodnotí rizikové faktory osteoporotické zlomeniny. Těmi zásadními jsou věk, dále pohlaví, známky malnutrice (BMI pod 19), již prodělaná nízkotraumatická zlomenina, dlouhodobá kortikoterapie, nikotinišmus, abúzus alkoholu a další sekundární příčiny osteoporózy. Takto rizikového pacienta poté odešle do osteologického

centra, kde diagnostika sestává z laboratorního a zobrazovacího vyšetření.

Zlatým standardem zůstává kostní denzitometrie (DXA) fungující na principu absorpce rentgenového záření při průniku kostí. DXA stanovuje dvě kvality ve vyšetřovaném úseku kosti – obsah minerálu (BMC – bone mineral content) a denzitu kostního minerálu (bone mineral density – BMD). Vyšetřovanými oblastmi jsou oblast lumbální páteře, proximální femur včetně krčku a oblast distálního předloktí. Stupeň řídnutí kostí se interpretuje pomocí tzv. T-skóre na základě směrodatné odchylky (SD) od průměru populace mladých dospělých žen (**více viz box**). Normální T-skóre je $-1,0$ a vyšší, T-skóre $-1,0$ až $-2,5$ je pásmo osteopenie a T-skóre nižší než $-2,5$ značí osteoporózu.

Laboratorní vyšetření vždy zahrnuje základní biochemická vyšetření, tj. kompletní mineralogram, ledvinové parametry, jaterní testy včetně ALP, ELFO bílkovin, hladinu 25-(OH)-D_3 vitamínu, osteoresorpční marker sCTX (C terminální telopeptid kolegen I), marker kostní

Hodnocení denzitometrického vyšetření (DXA)

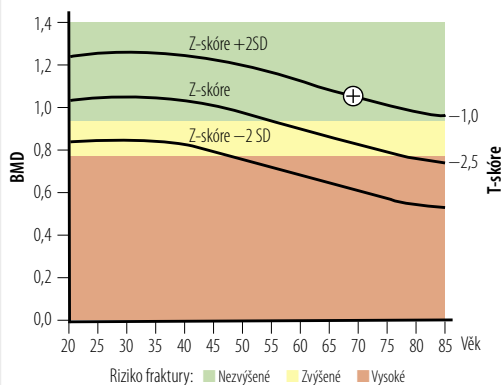
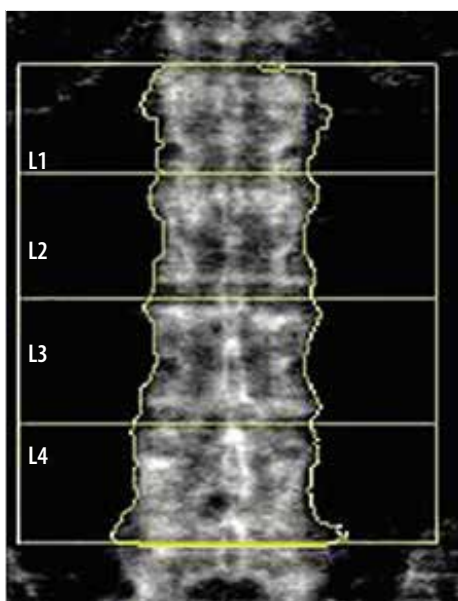
DXA (dvoenergová rentgenová absorpciometrie) využívá ze spektra rentgenové lampy dvě energie záření – jedna je více tlumena kostí a druhá měkkými tkáněmi. Zeslabení RTG záření po průchodu kostí je úměrné obsahu minerálu v tkáni. Množství kostního minerálu se vztahuje na jednotku plochy průmětu kosti do roviny snímku a vyjadřuje se v g/cm^2 .

Pro diagnostiku osteoporózy je standardizováno vyšetření BMD v oblasti obratlů L1-L4, celkového proximálního femuru, krčku femuru a případně v distálním radiu. Interpretační nesnáze v oblasti bederní páteře mohou být způsobeny deformitami obratlů, skoliózou, osteoartrózou aj., naproti tomu BMD v krčku femuru nebývá zkreslena artefakty ani u starších osob. Je nutné také mít na zřeteli, že v oblasti krčku femuru vyšetřujeme převážně kortikální kost, kdežto obratle mají strukturu trámčitou.

K diagnostice osteoporózy se využívá **T-skóre**, hodnota, která udává, o kolik směrodatných odchylek je naměřená BMD odlišná od průměrné hodnoty vzorku populace mladých zdravých žen. T-skóre > -1 značí normální BMD, T-skóre -1 až $-2,5$ odpovídá pásmu osteopenie, pacienti s T-skóre $\leq -2,5$ spadají do pásma osteoporózy. Pro diagnostiku osteoporózy stačí zjištění T-skóre $\leq -2,5$ v jedné z měřených oblastí.

Hodnota **Z-skóre** udává počet směrodatných odchylek BMD od průměrné hodnoty populace ve stejném věku, jako je vyšetřovaný pacient. Pomáhá k upřesnění nálezů a při opakovaných měřeních z ní lze usuzovat rychlost poklesu BMD u pacienta ve vztahu k průměru. **Na přiloženém grafu a v tabulce** je T-skóre je v průměru mladých zdravých žen (0,0), ale Z-skóre ukazuje výrazně nadprůměrný výsledek (2,0) ve vztahu ke stejné staré populaci. V grafu je Z-skóre znázorněno třemi křivkami – prostřední křivka je průměrné Z-skóre, horní $+2\text{SD}$, dolní -2SD .

DXA je součástí komplexního vyšetřovacího procesu, ze kterého má vzejít zhodnocení individuálního rizika zlomeniny u každého konkrétního pacienta a doporučení adekvátní léčby. Je nutné ji hodnotit v kontextu anamnestických dat, klinického vyšetření, zobrazovacích a laboratorních vyšetřovacích metod.



Oblast	Plocha [cm ²]	BMC [g]	BMD [g/cm ²]	T-skóre	PR [%]	Z-skóre	AM [%]
L1	14,15	13,66	0,965	-0,2	97	1,6	122
L2	14,90	15,14	1,016	-0,1	99	1,9	126
L3	16,77	17,40	1,037	-0,4	96	1,7	122
L4	18,75	21,35	1,139	0,7	107	2,9	139
Součet	64,58	67,54	1,046	0,0	100	2,0	127

Celkové BMD CV 1,0 %; WHO klasifikace: Normální; Riziko fraktury: Nezvýšeno

novotvorby PINP (prokolagen typu IN) a odpad vápníku močí. Odběry dále rozšiřujeme na základě diferenciální diagnostiky. Je důležité zmínit, že neexistují žádná jasná doporučení hodnot kostních markerů, od kterých je nutno zahájit farmakologickou intervenci. Výše markerů kostního obratu sice koreluje se závažností osteoporózy, ale používá se spíše jako ukazatel účinnosti antiresorpční terapie a adherence pacienta k léčbě.

Léčba osteoporózy

Terapeutický přístup k pacientovi s osteoporózou musí být komplexní. Léčba sestává z řady nefarmakologických opatření a vlastní farmakoterapie.

Nefarmakologická opatření

Nefarmakologická opatření kladou důraz zejména na pravidelnou pohybovou aktivitu. Každodenní středně intenzivní pohyb trvající alespoň 30 minut, především chůze nebo jízda na rotopedu, aktivuje osteoblasty, brání atrofování svalstva, zvyšuje svalovou sílu a zlepšuje celkovou stabilitu těla. Neméně důležitá je prevence pádů, kdy rizikové pacienty edukujeme o nutnosti eliminovat nástrahy v bytě v podobě koberečků, nešikovně rozestavěného nábytku či předmětů, o které by mohl pacient snadno zakopnout. Častou příčinou pádů jsou závrativé stavy a nedostatečná či žádná korekce zraku. S těmito opatřeními by měl lékař prvního kontaktu seznámit i pacientovy blízké, kteří jej mohou např. motivovat k pohybové aktivitě nebo pomoci s uspořádáním zařízení bytu.

Kvalitní a dostačující výživa je další důležitou součástí nefarmakologické terapie. Velkým problémem je zejména proteinokalorická malnutrice v nejvyšší věkové kategorii, která významně přispívá ke křehkosti, morbiditě, zhoršené schopnosti pooperační rekonvalescence a inklinaci k infekčním komplikacím.

Vitamin D a vápník

Dalším důležitým krokem k prevenci osteoporózy je zajištění adekvátního příjmu vápníku a vitamínu D. Vitamin D zajišťuje adekvátní střevní resorpci vápníku a jeho nedostatek vyúsťuje v negativní vápníkovou bilanci a tím následně vede ke zvýšené kostní resorpci. U postmenopauzálních žen a starších mužů je obecně doporučován optimální příjem vápníku kolem 1200 mg a vitamínu D kolem 800 IU denně. Optimálního příjmu lze dosáhnout kombinací stravy a doplňků.

Vápník. Zda je příjem vápníku ve stravě dostatečný, můžeme odhadnout na základě pohovoru s pacientem, kdy např. sklenice mléka, jogurt či 30 gramů tvrdého sýra obsahují po 300 mg vápníku; ostatní nutričně vyvážená strava (zelená zelenina, ořechy, cereálie) poskytnou přibližně dalších 200 mg vápníku denně. V případě, že není možné dosáhnout požadovaného množství vápníku ve stravě, zahájíme jeho suplementaci. Obecně se nedoporučuje přesahovat celkový denní příjem vápníku přes 2000 mg/den, neboť se zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků. Z výsledku randomizovaných studií vyplývá, že postmenopauzální ženy užívající suplementa vápníku jsou ve vyšším riziku vzniku nefrolitiázy nežli ženy užívající placebo. Riziko kardiovaskulárních komplikací při suplementaci vápníku je diskutabilní a kontroverzní téma, nutno dodat, že dosavadní studie neprokázaly zvýšené riziko aterosklerózy při příjmu vápníku ze stravy. Při substituci vápníku je potřeba pacienta upozornit na možný nežádoucí účinek v podobě zácpy a nutnost jeho užívání v jiném čase nežli tyreoidální hormony a železo, jejichž vstřebávání tak může být ovlivněno. Nejčastěji užívanou formou vápníkového doplňku je kalcium karbonát nebo kalcium citrát. Výhodou kalcium citrátu je jeho dobré vstřebávání nalačno a bez přítomnosti žaludeční kyseliny oproti kalcium karbonátu, který je podmíněn užíváním s jídlem a jehož vstřebávání je významně omezeno při současném užívání IPP a H₂-blokátorů.

Vitamin D. Jedna sklenice mléka obsahuje odhadem 100 IU vitamínu D, syntéza vitamínu D při solární expozici je účinně blokována krémy s ochranným faktorem a je známo, že lidé nad 70 let nedokážou tímto způsobem vitamin D účinně syntetizovat. Nejčastěji se podává cholekalciferol. Kalcitriol jakožto nejaktivnější forma vitamínu D není pro vyšší riziko vzniku hyperkalcemie a hyperkalciurie při léčbě osteoporózy obecně doporučován, své místo nachází při terapii sekundární hyperparatyroidismu v rámci CKD. Aktuálně vitamin D zažívá svoji renesanci v souvislosti s pandemií onemocnění COVID-19, kdy výsledky studií naznačují jeho úlohu v redukci rizika vzniku respiračního onemocnění a souvislost zvýšeného rizika vzniku syndromu dechové tísně s deficitem vitamínu D.

Stejná doporučení týkající se příjmu vápníku a vitamínu D platí pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří

mají eGFR vyšší nežli 30 ml/min a u nichž není známa existence přidružené MBD (mineral and bone disorder), která se vyvíjí ve spojení se sekundární hyperparatyreózou a v důsledku akumulace fosforu. Odlišný přístup je u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí, u nichž je eGFR nižší než 30 ml/min, a tudíž u nich existuje vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací v souvislosti se zvýšeným příjmem vápníku.

Farmakoterapie osteoporózy

Medikamentózní léčbu osteoporózy představuje v první linii léčba antiresorpční, tedy bisfosfonáty a denosumab, na který je zaměřena další část.

K zahájení specifické medikamentózní léčby osteoporózy je vyžadováno splnění alespoň jednoho z kritérií:

- Prvním z nich je T-skóre $\leq -2,5$. Ide o výsledek měření BMD (bone mineral density), získaný celotělovým denzitometrem (dvouenergiová absorpční fotometrie), který se porovnává s tabulkovými hodnotami mladých zdravých žen – T-skóre je výsledkem tohoto porovnání, udává počet směrodatných odchylek.
- Druhým kritériem je přítomnost osteoporotické zlomeniny.

Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, specificky se vázající na RANKL a zabráňující jeho vazbu na RANK receptor. Systém RANKL/RANK/OPG hraje klíčovou roli ve formaci a aktivaci osteoklastů. RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand), cytokin produkovaný osteoblasty a aktivovanými T buňkami v kostní dřeni, se váže na receptor RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa B) na povrchu osteoklastů, potažmo jejich prekurzorů, a je schopen vyvolat jejich aktivaci, resp. maturaci. Další cytokin OPG (osteoprotegerin) svou vazbou na RANK aktivaci cestu osteoklastů blokuje; regulace systému je dána mírou exprese jednotlivých cytokinů. Podpora exprese RANKL je hlavním etiopatogenetickým mechanismem hlavních osteoresorpčních činitelů, včetně glukokortikoidů a PTH.

Zásadní odlišností denosumabu proti bisfosfonátům je jeho farmakokinetika. Jako u jiných imunoglobulinů nedochází k jeho extravaskulární distribuci a je eliminován prostřednictvím buněk retikuloendoteliálního systému, kterými je fagocytován a následně rozložen na malé molekuly a aminokyseliny. Po jednorázovém podání denosumabu bylo dosaženo

maximální sérové koncentrace za 10 dní a následně jeho koncentrace klesala s poločasem 26 dní; u 53 % pacientů nebyla jeho hladina po 6 měsících od podání měřitelná. Farmakokinetika denosumabu není ovlivněna jaterní ani renální funkcí.

Denosumab je v současné době indikován v dávce 60 mg 1x za 6 měsíců v následujících případech:

- Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin.
- Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících karcinomem prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené.
- Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin.

Pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění je nutné splnění dvou podmínek: 1. denzitometrické kritérium osteoporózy, 2. věk pacienta nad 70 let nebo osteoporotická zlomenina nebo ve zdravotnické dokumentaci prokázaná neúčinnost, kontraindikace nebo nesnášenlivost jiných antiresorpčních léků – v současné době tedy především bisfosfonátů, a to bývá zejména při jejich gastrointestinální nesnášenlivosti nebo při těžké renální insuficienci.

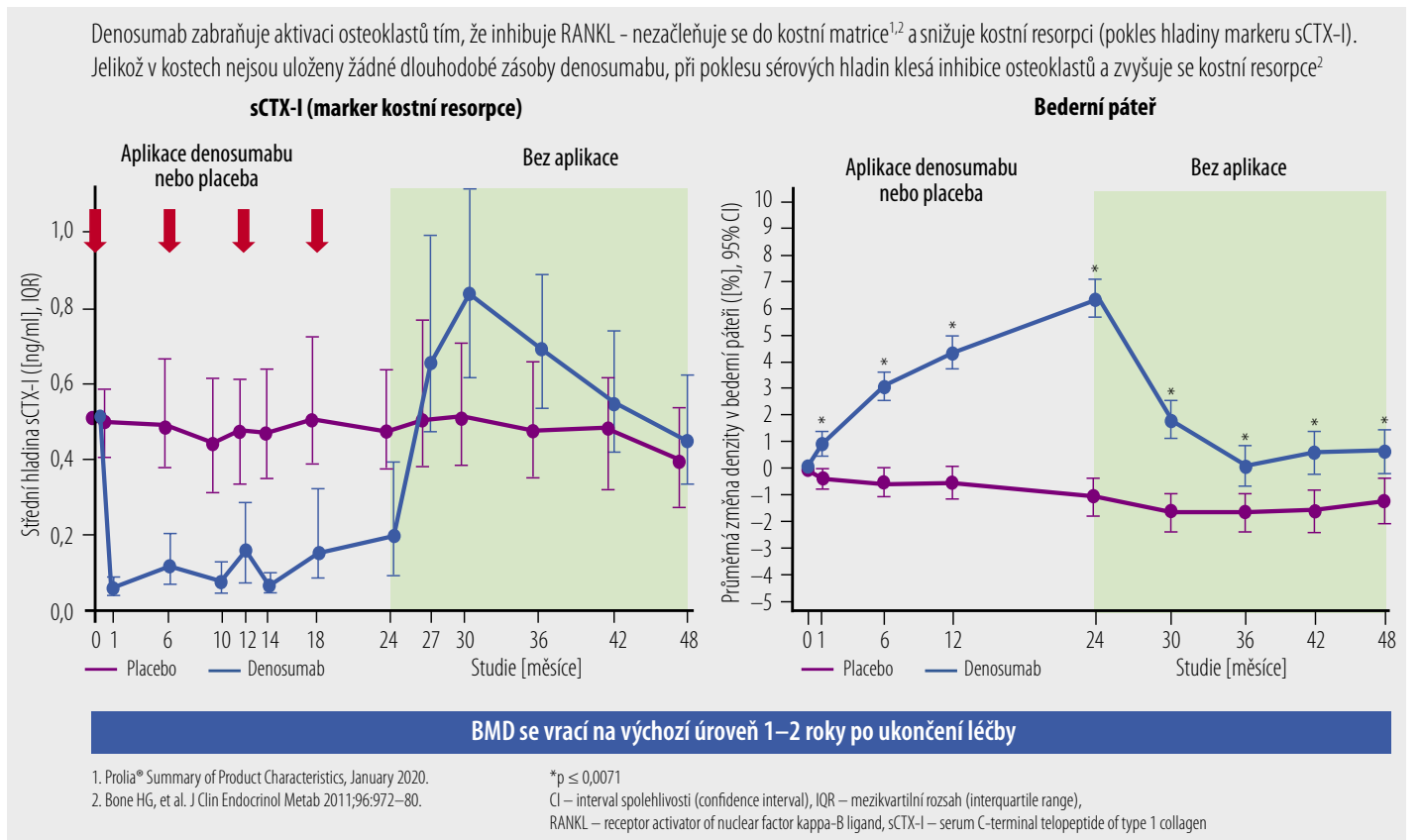
Účinnost denosumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou byla prokázána v rozsáhlé, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii FREEDOM, do které bylo zařazeno 7868 žen ve věku 60–90 let a kterou dokončilo 82 % z nich. Ve 36. měsíci sledování bylo relativní riziko vertebrálních fraktur v léčené skupině proti placebové nižší o 68 %, riziko zlomenin proximální části stehenní kosti bylo sníženo o 40 % a jakýchkoliv dalších zlomenin o 20 %. Většina pacientek zařazených ve studii pokračovala v její extenzi až na 10 let, kde byla prokázána dlouhodobá bezpečnost denosumabu a přetrvávající efektivita s pokračujícím útlumem kostní resorpce a redukcí rizika zlomenin (**Obr. 2**).

Pro porovnání s bisfosfonáty, při léčbě alendronátem ve studii FIT bylo prokázáno snížení relativního rizika fraktury vertebrálního obratle o 47–50 % a snížení relativního rizika fraktury proximální části stehenní kosti o 51–56 %; ve studiích s risedronátem bylo během 3 let u postmenopauzálních žen s 1–2 předchozími vertebrálními frakturami prokázáno snížení relativního rizika vertebrální fraktury o 41–49 % a riziko zlomeniny proximální části stehenní kosti o 46 %; podle post hoc analýzy podskupin studie HORIZON-PFT a HORIZON-RFT byl po 3 letech ve

skupině po jedné infuzi 5 mg zoledronátu o 32 % redukován počet všech zlomenin a o 68 % počet vertebrálních zlomenin proti skupině, které bylo aplikováno placebo. Obecné srovnání denosumabu s bisfosfonáty je uvedeno v **tabulce 1**.

Denosumab má doložen **kontinuální nárůst kostní denzity v oblasti proximálních femurů**, což je rozdíl proti bisfosfonátům, kde dochází k nárůstu BMD v této oblasti jen po dobu asi 4,5 roku a v dalším období BMD stagnuje nebo klesá na výchozí úroveň. Nárůst BMD v oblasti proximální části stehenní kosti je nejvyšší ze všech antiresorpčních léků právě u denosumabu. Tento jeho efekt je připisován mimo jiné jeho celkově výraznějšímu antiresorpčnímu efektu a výraznějšímu působení na kortikální kost.

Kromě indikací osteologických je denosumab používán také onkology jako **prevence kostních příhod při léčbě pokročilých malignit** postihujících kosti a k léčbě neresekabilního velkobuněčného kostního nádoru. Zde je ovšem výrazně vyšší dávkování denosumabu – 120 mg 1x za 4 týdny. V klinických studiích byl denosumab srovnáván se zoledronátem u pacientů se solidními metastatickými tumory a u pacientů s mnohočetným myelomem. Progrese onemocnění a celkové přežití, stejně tak efekt na bolest byly



Obr. 2 – Denosumab má reverzibilní účinek na resorpci kostí. [Upraveno podle: Bone HG, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:972–80.]

Novinka: Od věku 70 let hrazeno již v 1. linii (i bez předchozí zlomeniny)¹

Pomozte jí udržet soběstačnost, chraňte její kosti přípravkem **Prolia**!



 **prolia**[®]
denosumab

¹ Rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv
sp. zn. SÚKL S62864/2019 z 3.3.2020

Zkrácená informace o přípravku PROLIA

Název přípravku: Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Léková forma: Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávána jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (včetně denosumabu a bisfosfonátů) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (≥ 65let):** není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce jater:** bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Pediatrická populace:** přípravek se nedoporučuje podávat pacientům do 18 let věku, neboť bezpečnost a účinnost u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Hypokalémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití*:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (C_{cr} < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Můhou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčeni zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalémie, hypersenzitivitu, osteonekrózu čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibility:** Prolia nesmí být mísená s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chraňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003 **Datum revize textu:** 24. září 2020

Před předepsáním přípravku, se prosím seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem.

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentůvská 46, 11002 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-PRO-1120-00009

AMGEN

u obou preparátů obdobné, u solidních nádorů měl denosumab proti zoledronátu mírně delší dobu do první kostní příhody.

Základní klinickou otázkou u antiresorpčních léčiv je vedle správné indikace délka trvání jejich medikace. U bisfosfonátů, které jsou dlouhodobě deponovány ve skeletu a jejichž účinek po vysazení léku přetrvává ještě několik let a úroveň kostního obratu se po jejich vysazení velmi pozvolna navrácí k úrovni před léčbou, je běžné léčbu po 5–6 letech na několik dalších let přerušit. Pro tento postup existují dva hlavní důvody: jednak klesá jejich účinnost (po 4,5 letech léčby nebyl ve studiích zaznamenán další nárůst BMD v oblasti proximálních femurů), jednak se s délkou léčby zvyšuje incidence nežádoucích účinků (atypické zlomeniny femuru a osteonekrózy čelisti).

Délka medikace denosumabem je diskutovaným tématem. **Dlouhodobá léčba** u něj má proti bisfosfonátům více výhod a jeho vysazení je komplikováno tzv. rebound fenoménem. První výhodou je výše popisovaný přetrvávající nárůst BMD v oblasti obratlů i proximálních femurů, druhou příznivý bezpečnostní profil. Ve studii FREEDOM byl v prvním roce výskyt nežádoucích účinků 165,3 na 100 patientských roků, v 7. roce extenze této studie to bylo 95,9 na 100 patientských roků, počet závažných nežádoucích účinků byl v těchto fázích studie stacionární (11,5, resp. 14,4 na 100 patientských roků). Mírně zvyšující se incidence v posledních letech studie byla zaznamenána u osteonekrózy čelisti, absolutní riziko ale bylo i zde velmi malé (celkem 13 případů na 4550 žen během 10 let).

Podrobnější analýza dat ze studie FREEDOM, zaměřená na skupinu pa-

cientek po předčasném vysazení denosumabu, svědčí pro existenci tzv. **rebound fenoménu**. Hladiny markerů kostního obratu po ukončení léčby denosumabem stoupají výrazně nad vstupní úroveň, kulminují po 12 měsících a ke vstupní úrovni se vracejí po dalších 12 měsících, BMD klesá během 12 měsíců po ukončení léčby na vstupní úroveň. Riziko zlomenin rychle stoupá po vysazení denosumabu na úroveň neléčené populace a riziko vícečetných vertebrálních zlomenin je signifikantně vyšší. Nejrizikovější populací jsou pacienti s předchozí prodělanou vertebrální zlomeninou.

Bylo zjištěno, že **několikaletá léčba bisfosfonáty, předcházející léčbu denosumabem, může rebound fenomén utlumit, stejně tak nasazení bisfosfonátů po vysazení denosumabu**. Podávání bisfosfonátů po vysazení denosumabu nazýváme konsolidační antiresorpční léčbou. SMOS ČLS JEP (Společnost pro metabolická onemocnění skeletu) doporučuje navázat po 6 měsících od poslední aplikace denosumabu léčbou perorálními bisfosfonáty nebo intravenózním ibandronátem nebo po 9 měsících zoledronátem a navazující léčba bisfosfonáty by měla trvat alespoň 2 roky.

Denosumab je obecně dobře tolerovaným léčivem. Většina nežádoucích účinků léku je mírných a nevyžaduje přerušeni léčby, nejčastěji jde o bolesti zad, končetin, muskuloskeletální bolesti, cystitidy, infekce horních dýchacích cest, zácpu a břišní obtíže, kožní projevy (vyrážka, ekzém, alopecie).

Ze závažnějších nežádoucích účinků hrozí především v prvních týdnech léčby vývoj hypokalcemie. Pacienty je nutno během léčby **substituovat kalcium a vi-**

taminem D, ve většině studií s denosumabem bylo pacientům podáváno alespoň 1000 mg kalcia a 800 j. vitamínu D denně. Je nutné identifikovat rizikové pacienty, zejména s nedostatečností ledvin, malabsorpčí nebo hypoparatyreózou. Hypokalcemie je kontraindikací zahájení léčby. Nutno podotknout, že část vyšetřovaných pacientů má sníženou hladinu albuminu, proto je potřeba k diagnóze hypokalcemie využívat hodnotu kalcemie korigovanou na albumin.

U pacientů léčených denosumabem bylo zjištěno mírně zvýšené riziko závažných infekcí, a to především kožních (celulitid). Metaanalýza 33 randomizovaných kontrolovaných studií provedených s denosumabem, v nichž bylo zahrnuto celkem 22 253 pacientů, které proběhly do 27. května 2019, ukázala zvýšené riziko závažných infekcí ORL a gastrointestinální oblasti, relativní riziko všech infekcí a úmrtí z infekčních příčin ale nebylo významnější než u porovnávané populace neléčené denosumabem.

Vzácně byla u pacientů léčených denosumabem hlášena osteonekróza čelisti. **Léčba nemá být zahajována** u pacientů s lézemi měkkých tkání dutiny ústní a u pacientů s rizikovými faktory (špatná hygiena dutiny ústní, zákroky v dutině ústní, různé formy imunoprese apod.) je vhodné zubní vyšetření a individuální posouzení rizika a přínosu. Samotnou osteonekrózu řeší osteolog ve spolupráci se stomatologem. Zubní výkony během léčby musí být pečlivě plánovány a zajištěny.

Na vzácnou, ale závažnou atypickou frakturu femuru je třeba myslet a aktivně po ní pátrat, vzhledem k častému bilaterálnímu výskytu vyšetřit i kontralaterální končetinu.

Tab. 1 – Srovnání denosumabu s ostatními antiresorpčními léky

	Denosumab	Bisfosfonáty
Chemická struktura	Imunoglobulin IgG	Deriváty anorganického pyrofosfátu
Vazba na kost	Není	Vazba na krystaly hydroxyapatitu
Renální vylučování	Není	Z podstatné části, jejich podávání nedoporučováno nebo kontraindikováno při CrCl < 30 ml/min.
Přetrvávání efektu	Rychlý nárůst kostního obratu po přerušeni léčby, riziko rebound fenoménu	Útlum kostního obratu dlouhodobě po přerušeni léčby (většinou roky)
Délka podávání	Dlouhodobá léčba může být přínosem (dle Freedom Extension)	Po několika letech vhodné přerušeni léčby
Způsob aplikace	s. c.	p. o. nebo i. v.
Tolerance pacienty	V zásadě dobrá, přerušeni léčby z důvodu nesnášenlivosti vzácně, nejčastěji v důsledku nezávažných nežádoucích účinků (muskuloskeletální bolesti, cystitidy, kožní nežádoucí účinky)	U p. o. bisfosfonátů často GIT intolerance; v případě parenterálních bisfosfonátů výrazné příznaky podobné chřipce v několika dnech následujících po podání
Indikace	Postmenopauzální osteoporóza, sekundární osteoporóza, onkologické indikace	Postmenopauzální osteoporóza, sekundární osteoporóza, onkologické indikace, Pagetova nemoc, osteogenesis imperfecta aj.
Efekt při dlouhodobém podávání	Prokázán v oblasti obratlů i proximálních částí stehenních kostí	V oblasti obratlů; v oblasti proximálních částí stehenních kostí do cca 4,5 roku

LEČBA – ZAMĚŘENO NA DENOSUMAB

Osteoporóza a koexistující chronické onemocnění ledvin

S postupujícím věkem se zvyšuje frekvence koexistujícího chronického onemocnění ledvin a osteoporózy. Vzhledem k rychle stárnoucí populaci a nárůstu civilizačních onemocnění vedoucích často k CKD se počet těchto pacientů každoročně zvyšuje. Je známo, že u pacientů ve stadiu G5 CKD je riziko zlomeniny 4,4× vyšší než u běžné populace. Již od stadia G3 CKD dochází k rozvoji sekundární hyperparatyreózy a zrychlenému kostnímu obratu. Podávání vitamínů D a vápníku je základem terapie zaměřené na úpravu sérového vápníku, fosforu a PTH. U pacientů s CKD existuje při zatížení vápníkem zvýšené riziko vzniku cévních a jiných měkkotkáňových kalcifikací se všemi důsledky a vyšší riziko hyperkalcemie, spolu s následným potlačením kostního obratu za vzniku adynamické kostní choroby. Podávání aktivních metabolitů vitamínu D u těžších poškození funkce ledvin musí být pečlivě monitorováno, kritická hyperkalcemie se může dostavit již měsíc po zahájení terapie vitamínem D. Bisfosfonáty a denosumab stále zůstávají nejúčinnější terapií zvyšující kostní denzitu a snižující riziko vzniku zlomeniny.

O zahájení farmakoterapie osteoporózy u pacientů s CKD se rozhodujeme obdobně jako u pacientů bez renální insuficience. Rozhodování je založeno na stanovení rizika vzniku zlomeniny, anamnézy nízkotraumatické zlomeniny, provedení denzitometrie a konečně na základě přítomnosti či nepřítomnosti CKD-MBD. U pacienta s pokročilou CKD a nízkou kostní denzitou či anamnézou nízkotraumatické zlomeniny

musíme před zahájením antiresorpční terapie vyloučit CKD-MBD jakožto jejich příčinu, a to obvykle na základě biochemických vyšetření (hyperfosfatemie, hypokalcemie, sekundární hyperparatyreóza), kostní biopsie se v ČR provádí výjimečně. Riziko CKD-MBD se významně zvyšuje s poklesem eGFR pod 15 ml/min.

U pacientů s eGFR více než 30 ml/min bez známé CKD-MBD se rozhodujeme o farmakoterapii stejným způsobem jako u pacientů bez CKD podle obecně platných doporučení a lze je léčit stejným způsobem jako pacienty bez CKD.

Pacienti ve vysokém riziku vzniku osteoporotické zlomeniny s těžkou poruchou funkce ledvin bez prokázané koexistence CKD-MBD jsou kandidáty na antiresorpční terapii. U pacientů s eGFR méně než 30 ml/min však dochází k významné změně farmakokinetiky některých léků a je přinejmenším nutná úprava jejich dávky nebo jsou již kontraindikovány. Problematickou skupinou léků na osteoporózu u pacientů s CKD jsou bisfosfonáty. Všechny bisfosfonáty napříč skupinou, ať už podávané formou p. o. či i. v., jsou vylučovány ledvinami a existuje riziko zvýšené kumulace těchto látek v kostech u pacientů s pokročilou CKD za vzniku adynamické kostní choroby. Obecně se bisfosfonáty u pokročilé renální insuficience nedoporučují, ačkoli post hoc analýzy studií ukázaly efektivnost i bezpečnost u krátkodobého podávání orálních bisfosfonátů ve stadiu CKD G4, v literatuře je obvykle doporučováno podávání každý druhý týden.

Denosumab je velmi efektivní v redukcii rizika vzniku fraktury a jeho účinek není ovlivněn funkcí ledvin. Je

však nutné mít na mysli riziko vzniku hypokalcemie u pacientů s renální insuficiencí. Vzniklá hypokalcemie může znamenat vážný problém, a pokud k ní dojde, je to obvykle jeden týden od podání denosumabu. U pacientů s CKD G3 a výše je kladen důraz na substituci vitamínu D aktivními metabolity a normalizaci hladiny vápníku před zahájením podávání denosumabu. Od eGFR pod 30 ml/min hladina 1,25-vitamínu D lineárně klesá s poklesem renální funkce při současném vzestupu PTH. Je doporučeno 10 dní od zahájení podávání denosumabu zkontrolovat hladinu sérového vápníku, fosforu, 25-hydroxyvitamínu D a PTH. V prodloužení studie FREEDOM podle stratifikace úrovně funkce ledvin vedla pětiletá terapie denosumabem k normalizaci kvality kostí bez zaznamenání zvýšeného výskytu vedlejších účinků včetně zhoršení funkce ledvin.

Závěr

Denosumab je lék se silným antiresorpčním účinkem a příznivým bezpečnostním profilem. S bisfosfonáty tvoří doplňující se dvojici. Předlčení bisfosfonáty je vhodné například při obavách ze špatné compliance pacienta, podání bisfosfonátů má své odůvodnění po ukončení léčby denosumabem. Má své místo zejména u pacientů s vysokým rizikem zlomenin, pokud je vyhlídka na dlouhodobou léčbu, při intoleranci perorálních antiresorpčních preparátů, při pokročilé renální insuficienci. Během léčby je nutné dbát na dostatečnou suplementaci kalcia, včas eliminovat infekční fokusy, zejména pokud jsou v dutině ústní.

Literatura

1. Bayer M, Horák P, Palička V, Pavelka K, Pikner R, Rosa J, Šenk F, Vyskočil V, Zikán V. Dlouhodobá léčba osteoporózy denosumabem a její přerušení: odborné stanovisko pracovní skupiny Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Clin Osteol* 2018;23(1):32-7.
2. Bone HG, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.
3. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2009.
4. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shephelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5):dgz322 doi: 10.1210/clinem/dgz322.
5. Džupa V, Jenšovský J, (eds.). Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu. Praha: Karolinum, 2018.
6. Harvey N, et al. The epidemiology of osteoporotic fractures. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2008:198-203.
7. Holstead DJ, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii32-ii39. doi: http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii32.
8. <https://reference.medscape.com/drug/xgeva-prolia-denosumab-999566#10>.
9. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapiches R, et al. Occurrence of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics and denosumab observed in a clinical setting. *J Rheumatol* 2018;45:170-176 DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.161270>.
10. Miller DP. Osteoporosis in patients with chronic kidney disease: Management. <https://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-in-patients-with-chronic-kidney-disease-management>.
11. Reid IR, Black DM, Eastell R, et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):557-563. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2868>.
12. Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis>.
13. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. <https://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis>.

Jaký diagnostický ultrazvuk do ordinace praktického lékaře?

MUDr. Zdeněk Hess, Ph.D.^{1,2},

¹Ordinace všeobecného praktického lékařství s. r. o.,
Tepelská 867/3a, 353 01 Mariánské Lázně

²Kliniken Nordoberpfalz AG

MUDr. Jan Vachek^{3,4}

³Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

⁴Interní oddělení, Klatovská nemocnice a. s.

V článku jsou předkládány otázky a odpovědi, které by si měl praktický lékař položit, pokud se rozhodne pořídit si diagnostický ultrazvuk. Není zde napsáno, který konkrétní přístroj by si měl lékař koupit, ale autor popisuje, jak by sám při nákupu přístroje postupoval.

Předpokládejme, že se praktický lékař, přes ekonomická i právní úskalí, rozhodne, že si do svojí ordinace přece jenom nakonec sonografický přístroj pořídí. Aníž bych přímo poradil, který konkrétní přístroj je vhodný, předložím zde soubor faktů, které mohou při výběru pomoci.

Co si musíme nejdříve ujasnit

Účel, ke kterému budeme přístroj používat

Podle účelu se odvíjí výběr přístroje, a hlavně také sond. Pokud třeba víme, že určitě nebudeme provádět echokardiografii, pak můžeme ušetřit za sektorovou sondu. Sondy obecně tvoří výraznou položku v ceně přístroje a nezdá se, že cena jedné sondy až do statisíců korun. Na začátku je třeba si tedy položit otázku: Jaká vyšetření budu na tomto přístroji dělat v příštích měsících/letech? Budu se dál rozvíjet a učit další druhy vyšetření – v dohledné době, nebo za pár let? Pokud chceme v ordinaci provádět pouze orientační vyšetření břicha, stačí nám přístroj vybavený konvexní sondou. S tou můžeme, což samozřejmě záleží na možnostech přístroje samotného, vidět např. Bakerovu pseudocystu nebo jiné útvary, na které většinou používáme sondu jinou.

Přenosný, nebo nepřenosný přístroj?

Přenosné přístroje se mohou výborně uplatnit při návštěvní službě. Pokud jsou umístěny ve stojanu, mohou plnit i úlohu stacionárního ultrazvuku. Oproti těm

stacionárním však často nabízejí menší výkon a někdy možnost připojení jen jedné nebo dvou sond. Také obraz na monitoru bývá menší. Výhodou je ale přítomnost baterie a možnost provozování při přerušení dodávky elektrické energie.

Starší high-end, nebo nový low-end? Nebo nový high-end?

Počítejme s tím, že pořizovací cena high-endového přístroje nemusí být jedinou investicí, která nás čeká. Tak jako i jinde v oblasti spotřební a průmyslové elektroniky pozorujeme i zde trend k tomu, aby zákazníci platili co nejdéle i po zakoupení přístroje. Může se nám stát, že si koupíme nový přístroj za cenu, která se nám zdá ještě únosná, pak ale zjistíme, že je zapotřebí platit poměrně veliké částky za aktivování některých částí nebo za licence. Typickým případem je platba za licenci DICOM, který převádí obrazovou dokumentaci do počítače. Pokud kupujeme starší použitý přístroj, bývají tyto funkce často již aktivovány anebo v roce výroby ještě tato strategie dokupování neexistovala a stroj byl jednoduše vybaven vším potřebným pro provoz.

Starší přístroj nám může velmi dobře posloužit i za relativně nižší pořizovací cenu. Musíme však počítat s dalšími náklady při častějších opravách, dále s častějšími odstávkami při nefunkčnosti. Také se může stát, že již neseženeme náhradní díl a nebudou už k dispozici aktualizace softwaru. I při této volbě je

třeba si položit otázku, k čemu jej budeme především využívat. Moje osobní zkušenost je taková, že co se týká obrazu, i nové low-endy poskytují obraz často slušné kvality, srovnatelný se staršími high-endy, co se však týká barevného a PW doppleru, mívají starší přístroje špičkové kvality své doby velmi často navrch. Na druhou stranu, novější přístroje mají často nižší spotřebu a také menší rozměry.

Nový přístroj

Při koupi nového přístroje doporučuji klást si tyto otázky:

- K jakému druhu vyšetření je tento přístroj nevhodnější?
- Jaké má sondy?
- Jaké další sondy se dají případně připojit a kolik je pak třeba zaplatit za aktivaci příslušného softwaru?
- Jaký bude servis?
- Je aktivován DICOM – potřebujeme jej?
- Potřebujeme všechny funkce, které přístroj nabízí?

Starší přístroj

Pokud zvažujeme koupi staršího, již používaného přístroje, doporučuji klást si tyto otázky:

- V jakém stavu jsou sondy?
- Jaké má přístroj aktivované options? Je možné v budoucnu případně přikoupit další sondu bez velkých poplatků za její aktivaci? Takové poplatky mohou jít až do statisíců – pozn.
- Je povolen DICOM?

POMŮŽEME VÁM S VÝBĚREM ULTRAZVUKOVÉHO PŘÍSTROJE



Školení práce
s ultrazvukovým
přístrojem



Výběr z desítek
skladových přístrojů
všech značek

SonoScape

@saote

SIEMENS

SAMSUNG

mindray™

TOSHIBA

med
technic
SERVICES S.R.O.



Canon

Jsme nezávislým distributorem více značek,
umíme proto navrhnout ideální řešení pro
jakoukoli poptávku včetně poradenství.



Nové i starší
ultrazvukové přístroje

HITACHI
ALOKA

CHISON

PHILIPS



Nezávazné předvedení
přístroje přímo
v ordinaci

PRODEJ

Jan Vopěnka

+420 739 027 756

jan.vopenka@medtechnic.cz

SERVIS

Jan Hetflejš

+420 724 537 762

jan.hetfleis@medtechnic.cz

- Jaký je příkon elektrické energie?
- Kdy byla poslední bezpečnostně-technická kontrola?
- Jaký bude eventuální další servis?

Další technické parametry

Kvalita obrazu

Myslím, že nikdo nepochybuje, že potenciální nový ultrazvuk je třeba si předem vyzkoušet. Doporučuji, i pro relativní začátečníky, zkusit si práci s více stroji. Pokud budeme hodnotit kvalitu obrazu, je tak nejlépe učinit na živoucím probandovi (ev. na sobě) a přitom si klást otázku: Vidím dobře všechno, co chci vidět? Je důležité připomenout, že malé obrazovky displeje mají zdánlivě velmi líbivý a ostrý obraz. To však neznamená, že nám tento obraz přináší více informací, ba právě naopak. Všichni známe určitě ten efekt, když zmenšíme fotografii nižší kvality, zdá se nám ostřejší.

Kvalita zpracování

Měl jsem možnost vyzkoušet si nové přístroje poměrně příznivé ceny. Jednalo se o přenosné přístroje nejmenovaných značek, kde zaujalo umístění elektroniky v plastu, který bych k výrobě vysoce kvalitních strojů nepoužil. Zdá se, že trend levných výrobků s kratší dobou životnosti zasáhl i některé výrobce ultrazvuků. Pokud tedy budeme osloveni reklamou zobrazující výrazně levný přístroj, doporučuji si takový nejdříve vyzkoušet, vnímat jeho dílenské zpracování a klást si otázku, zda jeho knoflíky, tlačítka a další části vydrží denní manipulaci v ambulantním provozu.

Příklady v rozhodování při výběru

Zde uvádím několik příkladů, jak bych se při koupi sám rozhodoval podle účelu, pro který chci přístroj pořídit. Zaměřuji se na předpoklad, že zájemce nebude chtít věnovat na tento účel vysoké finanční částky.

1. Chci se jen občas podívat, jestli není kámen ve žlučníku, ascites, případně zvětšená prostata. V tom případě bude stačit poměrně levný, i přenosný přístroj s konvexní sondou. Takových přístrojů je poměrně hodně. Není třeba doppler, což cenu velmi snižuje. Pokud chceme ušetřit, pak nám službu odvede i deset a více let starší stroj – zde je třeba se však opět ujistit, zda na něm uvidíme to, co chceme, zejména s ohledem na možné opotřebení sond.



Obr. 1 – Ultrazvukové sondy jsou nejdůležitější, nejzranitelnější a často i nejdražší součástí ultrazvukového přístroje.

2. Rád bych dělal i FAST, ev. e-FAST protokol. Zde bych kromě konvexní sondy požadoval i sondu lineární, ideálně i sektorovou. Opět není třeba doppler, tedy nároky na takovýto přístroj zase nebudou příliš vysoké. V poslední době se na trhu objevilo mnoho přenosných ultrazvuků, zejména pro potřeby urgentní medicíny, kdy jejich výrobce s použitím pro FAST a e-FAST protokol již přímo počítal. Cena je vyšší než u úplného low-endu, ale vzhledem k absenci doppleru není zvýšení tak výrazné.

3. Chtěl bych ve své ordinaci mít i možnost vyloučit hlubokou žilní trombózu. Tento požadavek nám již nároky výrazně zvyšuje. Jednak budeme

potřebovat doppler, jednak lineární sondu se slušným zobrazením. Ne každý stroj je pro toto vhodný! Nejlepší je ho předem vyzkoušet. Pokud si nejsme jisti novým přístrojem (jehož cena v tomto případě již bude poměrně vysoká), můžeme vsadit na některý starší high-end.

4. Chci provádět echokardiografii. Zatímco v České republice se s echokardiografií v ordinaci praktického lékaře tak často nesetkáme, v Německu je to poměrně běžné. Předpokládám, že většina českých kolegů, které tato metoda zajímá, nebude mít příliš čas se těmto vyšetřením věnovat do velkých detailů. Přesto je třeba si i zde položit hned na začátku otázku: Bude mi eventuálně

stačit i do budoucna provádění jen orientační echokardiografie, jako třeba stanovení ejekční frakce, vyloučení perikardiálního výpotku apod.? Pokud si i do budoucna vystačíme s orientačním vyšetřením, bude stačit přenosný přístroj se sektorovou sondou. Jestliže budeme mít možnost a vůli se této metodě věnovat více, volil bych starší high-end, opět se sektorovou sondou a aktivovaným cardio-option. Samozřejmě za předpokladu, že nechceme vydat velkou částku za nový, plně vybavený přístroj.

5. Rád bych prováděl sonografii krčních arterií. Zde je třeba již větší rozvažování. Menší, i když nové přístroje nás mohou, co se týká validity výsledků, trochu zklamat. Sázkou na jistotu jsou starší high-endy s lineární sondou, se kterými jsou již u těchto druhů vyšetření bohaté zkušenosti. Výhodou pro začátky je i často měkký obraz v dobrém kontrastu s barevným dopplerem.

Kapesní přístroje

V posledních dvou letech se na trhu objevují kapesní ultrazvuky, většinou vy-

bavené jednou sondou, a to jak s vlastním displejem, tak využívající displej mobilního telefonu či tabletu. Na závěr článku tedy připojím pár postřehů k těmto výrobkům. Pokud budeme uvažovat o koupi, je zde několik věcí, které je dle mého názoru dobré vědět. Tedy v případě, že bychom tento přístroj chtěli mimo návštěvy používat i v ambulancích.

1. Kvalita obrazu. Výrobci často prezentují velice pěkné a ostré snímky. Je však třeba vědět, že se jedná o zmenšený displej. Důležité je zde to, kolik informací v sobě obsahuje. Nezapomínejme na to, že menší obraz se zdá ostřejší a kvalitnější.

2. Výdrž materiálu. Tyto výrobky nejsou většinou určeny pro denní screening až desítek pacientů, ale pouze pro orientační vyšetření v akutní medicíně, emergency roomech a v terénu.

3. Výdrž baterie. Ultrazvuková sonda nemá zrovna nejmenší příkon. Je třeba se ptát, jak dlouho vydrží přístroj běžet a zda nám to v eventuálním provozu stačí.

4. Software. Budeme schopni změřit to, co potřebujeme? Obsahuje instalovaný

software skutečně všechny funkce, které chceme?

5. Ovládání. Kdo je zvyklý na pohodlné ovládání stacionárních přístrojů, může být nespokojen s často nepřesným ovládním přes dotykový displej.

Závěr

Výběr ultrazvukového přístroje není jednoduchý. Zvláště pokud s tímto druhem vyšetřování začínáme, může se nám zdát to, co přístroj poskytuje, více než dostačující. Je třeba myslet na to, že jak se budeme zdokonalovat, porostou i naše nároky. Proto pozor na velmi levné nové přístroje. Starší high-end je pak sázkou na jistotu, přináší s sebou ale některé nevýhody. Platí to, že každý tento stroj je třeba si vyzkoušet na více pacientech, eventuálně přizvat k němu zkušenějšího kolegu.

Autor na svých internetových stránkách www.ovpl.cz zveřejňuje uživatelské recenze jednotlivých přístrojů. V případě zájmu nabízí nezištnou poradu v tomto oboru.

Farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí: novější léčebné postupy

MUDr. Jan Vachek

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení Klatovské nemocnice a.s.

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) je definováno jako přítomnost typických příznaků chronického srdečního selhání (CHSS) a současně snížení ejekční frakce levé komory $\leq 40\%$. Nemocní s HFrEF tvoří přibližně 50 % všech pacientů s klinickým HF. I přes průlomové objevy a pokroky ve farmakoterapii představuje HFrEF významnou ekonomickou zátěž v důsledku progresivního charakteru onemocnění charakterizovaného opakujícími se hospitalizacemi a potřebou komplexní léčby. I přes existenci efektivních terapeutických postupů vycházejících z guidelines není významná část pacientů se srdečním selháním léčena vhodnými kombinacemi nebo optimálními tolerovanými dávkami léků. Optimální komplexní léčba (včetně farmakoterapie) je přitom předpokladem snížení morbidity, mortality a také příznivého ovlivnění kvality života, prognózy nemocných a rovněž omezení výdajů na zdravotní péči.

V posledních letech vedly pokroky v poznání patofyziologie srdečního selhání k vývoji a schválení nových léčiv – nejzajímavějšími přírůstky v této oblasti jsou sakubitril/valsartan a inhibitory SGLT2. Tato léčiva jsou v současné době schválena pro použití při srdečním selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a představují novou možnost k dalšímu zlepšování prognózy a výsledků u pacientů se srdečním selháním.

Inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu

Standardní léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (inhibitory ACE/blokátory receptorů pro angiotenzin, betablokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů) je k dispozici již mnoho let, ale terapeutické úspěchy, kterých s ní lze dosáhnout, nejsou uspokojivé. S vývojem a schválením sakubitril/valsartanu bylo ve srovnání s dosa-

vaným standardem léčby dosaženo pokroku v léčbě HFrEF.

Sakubitril/valsartan, duální antagonista receptorů AT_1 pro angiotenzin II (ARB) a neprilysinu, byl klinicky ověřován pro léčbu hypertenze a srdečního selhání. Mechanismus jeho účinku je dán blokádou receptorů AT_1 valsartanem v kombinaci s blokádou degradace vazodilatačních natriuretických peptidů a tím intenzifikované vazodilatace. První klinická studie PARAMOUNT se sakubitril/valsartanem v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí prokázala významné snížení koncentrace NTproBNP. Klinická studie PARADIGM-HF u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a vysokými hodnotami natriuretických peptidů byla předčasně ukončena pro příznivý vliv studijní medikace ve srovnání s enalapilem (tedy s aktivní léčbou, nikoli s placebem) jak na mortalitu, tak na hospitalizace. Kardiovaskulární mortalita byla snížena o 20 %, první hospitalizace pro srdeční selhání

o 21 %. Vzhledem k míře poklesu mortality není dosažení primárního endpointu tedy způsobeno „pouze“ snížením počtu hospitalizací.

Následné analýzy studie PARADIGM-HF prokázaly snížení rehospitalizací po dimisi z nemocnice a také stabilizaci stavu u přežívajících pacientů. Klinicky významný rozdíl mezi terapií sakubitril/valsartanem a enalapilem byl zaznamenán již během prvního měsíce léčby, což je významné vzhledem k tomu, že velká část chronických pacientů je opětovně přijata k hospitalizaci pro dekompenzované srdeční selhání již po měsíci od propuštění.

Jsou k dispozici zajímavá farmakoekonomická data k nákladové efektivitě zahájení léčby sakubitril/valsartanem za hospitalizace. Pokud byla léčba sakubitril/valsartanem iniciována za pobytu v nemocnici, byla spojena se snížením hospitalizací pro srdeční selhání ve srovnání se situací, kdy byla léčba zahájena ambulantně, nebo se situací, kdy bylo pokračováno v léčbě enalapilem.



Entresto™ sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**¹⁻⁵

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilii et valsartani natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování: Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjem nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktón, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojencích novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.6.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto, Poslední verze textu 25.6.2020, 2. McMurray JJV et al, NEJM 2014;371:993-1004, 3. Packer et al, Circulation 2015;131:54-61, 4. Lewis EF et al, Circ Heart Fail 2017;10:e003430, 5. Chandra A et al, JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS

Reimaging Medicine

Pozitiva včasného zahájení léčby sakubitril/valsartanem

Zajímavá data k rehospitalizaci pro exacerbaci srdečního selhání jsou i ze studie TRANSITION. Srdeční selhání je nejčastějším z důvodů hospitalizací v rozvinutých zemích u nemocných nad 65 let. Rehospitalizace jsou velmi časté, téměř 44 % nemocných se srdečním selháním je rehospitalizováno z jakékoli příčiny během jednoho roku od dimise. Průměrná délka hospitalizace pro srdeční selhání je 5–10 dní. Zvláště rizikové je období přechodu pacienta z hospitalizace do ambulantní péče, kde je již kontrolován méně často. Bezprostředně po dimisi přetrvává riziko hemodynamické nestability a zvýšené neurohumorální aktivity. I proto je přibližně 25 % pacientů rehospitalizováno již během 30 dnů od dimise a mortalita během těchto 30 dnů může dosáhnout až 10 %! Problematika rehospitalizací a možností jejich prevence nasazením sakubitril/valsartanu za hospitalizace byla řešena ve studii TRANSITION. Do ní byli zahrnuti pacienti s HFrEF funkční třídy NYHA II–IV, EF LK pod 40 %, hospitalizovaní pro akutní dekompenzaci CHSS, před dimisí již stabilní. Do studie TRANSITION bylo zahrnuto 1002 pacientů, z toho nově zjištěné srdeční selhání mělo 29 %.

Jedna skupina pacientů, tedy polovina, dostávala sakubitril/valsartan již za hospitalizace po zaléčení akutního stavu, u pacientů z druhé skupiny byl nasazen do 14 dnů po propuštění z nemocnice. U skupiny pacientů, kteří zahájili užívání sakubitril/valsartanu již během hospitalizace, došlo k významnému poklesu hladin NT-proBNP o 28 %. Ve druhé skupině nebyl pokles hladin NT-proBNP tak významný. Podobný výsledek byl i při hodnocení hladin dalšího biomarkeru – troponinu T. Lze tedy říci, že včasné zahájení podávání sakubitril/valsartanu vede ke zmírnění rozvoje myokardiálního poškození a rozvoje srdečního selhání.

U pacientů s HFrEF bylo zahájení léčby sakubitril/valsartanem během hospitalizace také spojeno s úsporou nákladů ve srovnání se zahájením léčby dva měsíce po hospitalizaci. Zahájení léčby během hospitalizace pro HFrEF bylo ve srovnání s pokračováním léčby enalapilem rovněž spojeno s úsporou nákladů a bylo také vysoce nákladově efektivní.

Tato zjištění tedy naznačují, že u pacientů s HFrEF může být zahájení léčby sakubitril/valsartanem během hospitalizace spojeno se snížením počtu hospitalizací, zvýšenou délkou života upravenou podle kvality a úsporami nákladů.

Dalším zajímavým nálezem je zpomalení poklesu glomerulární filtrace a nižší výskyt závažné hyperkalemie při léčbě sakubitril/valsartanem v porovnání s enalapilem.

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 by měli být sakubitril/valsartanem léčeni pacienti se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří zůstávají symptomaticí, a pacienti s ejekční frakcí nižší než 35 % při léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II, betablokátořem a inhibitory mineralokortikoidních receptorů. U těchto pacientů má být inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor receptoru AT₁ pro angiotenzin II nahrazen sakubitril/valsartanem.

Postavení sakubitril/valsartanu v léčbě pacientů s ejekční frakcí ve středním rozmezí a u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí zatím zůstává nejasné.

Inhibitory SGLT2

Diabetes mellitus 2. typu je běžný u pacientů s chronickým srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V poslední době došlo k významnému pokroku v léčbě diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Některá nová antidiabetika prokázala neutrální nebo pozitivní kardiovaskulární účinek, zejména na hospitalizace pro srdeční selhání, ale také na úmrtnost – například inhibitory transportéru sodíku a glukózy typu 2 (SGLT2). Jejich dalším efektem je snížení závažných nežádoucích renálních příhod.

Ukázalo se, že zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem snižuje mikrovaskulární, ale nikoli makrovaskulární komplikace. Empagliflozin, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), jako první prokázal snížení kardiovaskulární mortality u nemocných s DM. Rovněž bylo zaznamenáno snížení hospitalizací pro srdeční selhání.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim roku 2015. Tohoto dlouhodobého, multicentrického, randomizovaného, dvojité zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení se zúčastnilo více než 7000 pacientů ze 42 zemí světa s diabetes mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem (medián doby sledování byl 3,1 roku). Nemocní užívali v kombinaci se standardní terapií (antidiabetika, antihipertenziva, hypolipidemika) 1krát denně perorálně buď 10 mg, nebo 25 mg empagliflozinu, nebo placebo. Primárním sle-

dovaným cílem byl výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a dále výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody.

Empagliflozin ve studii EMPA-REG OUTCOME snížil výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody o 14 %. Během sledování došlo ke snížení kardiovaskulární úmrtnosti o 38 %, jakož i celkové úmrtnosti o 32 % a ke snížení hospitalizací pro srdeční selhání o 35 %.

Výsledky studie EMPEROR Reduced byly prezentovány na evropském kongresu v září 2020. V této placebem kontrolované studii fáze III bylo zahrnuto 3730 pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II, III nebo IV s ejekční frakcí levé komory 40 %, kteří byli randomizováni na placebo, nebo empagliflozin 10 mg denně. Kromě studijní medicace měli optimální léčbu srdečního selhání podle doporučení (diuretika, inhibitory ACE, sartany nebo sakubitril/valsartan, betablokátoř, blokátory mineralokortikoidních receptorů a v případě dané indikace i přístrojovou podporu). Během mediánu 16 měsíců se primární endpoint (kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání) objevil u 361 z 1863 pacientů (19,4 %) ve skupině s empagliflozinem a u 462 z 1867 pacientů (24,7 %) ve skupině s placebem (HR: 0,75; 95% CI: 0,65–0,86; p < 0,001). Léčba empagliflozinem tedy snížila primární cíl o 25 %, což bylo způsobeno především snížením hospitalizací pro srdeční selhání (o 31 %), snížení mortality bylo 8 %.

Účinek empagliflozinu na primární výsledek byl konzistentní u pacientů s diabetem nebo bez diabetu a u pacientů se sakubitril/valsartanem nebo bez něj. Pokles eGFR byl pomalejší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem (–0,2 ml/min/1,73 m² za rok vs. –2,3 ml/min/1,73 m² za rok; p < 0,001). Tato studie došla k podobným zjištěním jako klinické hodnocení DAPA-HF s dapagliflozinem, kde bylo pozorováno vyšší snížení celkové mortality (18 %, ve studii EMPEROR Reduced 8 %) – studie však nejsou zcela porovnatelné vzhledem k rozdílům ve studijní populaci.

Efekt studijní medicace nebyl vykoupěn zvýšenými nežádoucími účinky (až na častější výskyt urogenitálních infekcí v empagliflozinové větvi). Nelišil se výskyt hypoglykemií, amputací dolních končetin ani zlomenin končetin, nedocházelo ke

Při léčbě diabetu 2. typu*

SÍLA DOSÁHNOUT VÍCE**1,2

MNOHO BENEFITŮ, PROKÁZANÁ OCHRANA†

KV a renální ochrana

38%

SNÍŽENÍ RELATIVNÍHO
RIZIKA
KV ÚMRTÍ^{1,3}

35%

SNÍŽENÍ RELATIVNÍHO
RIZIKA HOSPITALIZACE PRO
SRDEČNÍ SELHÁNÍ^{1,3}

39%

SNÍŽENÍ RELATIVNÍHO
RIZIKA VZNIKU
ČI ZHORŠENÍ
NEFROPATIE⁴

Prokázaná účinnost



HbA_{1c}
průměrné snížení
-0,7 %
v týdnu 24⁵
(výchozí hodnota = 7,9 %)



Krevní tlak
průměrné snížení
-4,5 mmHg
v týdnu 24⁵
(výchozí hodnota = 130 mmHg)



Hmotnost
průměrné snížení
-2,1 kg
v týdnu 24⁵
(výchozí hodnota = 81,6 kg)

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformin HCl)

* U dospělých diabetiků 2. typu s KV onemocněním.

**JARDIANCE kromě antidiabetického účinku prokazatelně snižuje tělesnou hmotnost a krevní tlak; JARDIANCE není indikována ke snižování tělesné hmotnosti ani krevního tlaku!

†Dospělí diabetici 2. typu s nedostatečnou kompenzací diabetu a s ICHS, ICHDK nebo po IM či CMP.²

CMP - cévní mozková příhoda; ICHS - ischemická choroba srdeční; ICHDK - ischemická choroba dolních končetin; IM - infarkt myokardu; KV - kardiovaskulární

Reference: **1.** SPC Jardiance **2.** Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. EMPA REG OUTCOME™ Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8. **3.** Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128 **4.** Wanner C, Inzucchi S, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME™ Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334. **5.** Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650-1659.

Zkrácené informace o léčivých přípravcích

Trajenta 5 mg potahované tablety

Složení: jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg. **Indikace:** K léčbě diabetu II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů: jako monoterapie u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením, u kterých je nevhodný metformin z důvodu nesnášenlivosti či kontraindikován kvůli poruše funkce ledvin. Jako kombinovaná terapie v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu diabetu včetně inzulínu, jestliže tyto přípravky nedostačují k zajištění adekvátní kontroly glykemie. **Dávkování a způsob podávání:** Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně. Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem, lze zvážit nižší dávku sulfonylurey nebo inzulínu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykémie. Přípravek Trajenta lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojitou dávku v týž den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Trajenta nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Trajenta ukončit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Trajenta není možné znovu zahájit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků. **Nežádoucí účinky:** V souhrnné analýze placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených placebem podobný linagliptinu v dávce 5 mg. Přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem 5 mg. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus sulfonylurea. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Trajenta v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo pozastavit či ukončit léčbu přípravkem Trajenta. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové Al/Al blistry v krabičce obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační číslo:** EU/1/11/707/004 30 tbl., EU/1/11/707/008 – 90 tbl. **Datum poslední revize textu:** 31. 10. 2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety, Jentadueto 2,5mg/1000 mg potahované tablety

Složení: jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinum a 850 mg resp. 1000 mg metformini hydrochloridum. **Indikace:** Dospělí s diabetes mellitus II. typu jako přídavná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykémie u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného, v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu diabetu, včetně inzulínu, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky a u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet. **Dávkování a způsob podávání:** Dávku přípravku Jentadueto je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metforminhydrochloridu. Dávka přípravku Jentadueto by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. Diabetická ketoacidóza, diabetické překóma. Selhání funkce ledvin nebo porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok. Onemocnění, které může vést k hypoxii tkání, jako je dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Jentadueto nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání přípravku Jentadueto a zahájit další vhodná nápravná opatření. Léčba přípravkem Jentadueto musí být přerušena 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, míšni nebo epidurální anestezii nebo před vyšetřením jodovou kontrastní látkou. V léčbě se obvykle nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin, a bylo zjištěno, že je normální. Při léčbě pacientů ve věku 80 let a vyšším je nutná opatrnost. Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentadueto ukončit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Jentadueto není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti. **Interakce:** V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků. Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky, o kterých je známo, že se vyskytují u každé léčivé látky podávané samostatně, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích s přípravkem Jentadueto, se mohou vyskytnout během léčby tímto přípravkem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu a metforminu byl průjem (1,6%) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (2,4%). Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Jentadueto podává společně se sulfonylureou (≥ 1 případ na 10 pacientů). Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a nechutenství, a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentadueto nebo metforminhydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Jentadueto se nesmí užívat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Jentadueto přerušit a změnit léčbu. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentadueto, a to po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 60 x 1 nebo 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla:** 2,5 mg/850 mg: EU/1/12/780/006 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/030 (2 x 90 x 1 tbl.); 2,5 mg/1000 mg: EU/1/12/780/020 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/033 (2 x 90 x 1 tbl.) **Datum poslední revize textu:** 14. 4. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>, popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulinem. **Dávkování a způsob podávání:** Počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulinem, lze pro snížení rizika hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kterooukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangrén). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem); dále vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl. (10 mg), **Datum poslední revize textu:** 3. 9. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety, Synjardy 5 mg/1000 mg potahované tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a 850 mg resp. 1000 mg metformini hydrochloridum. **Indikace:** Léčba dospělých ve věku 18 let a starších s diabetem II. typu jako doplněk diety a tělesného cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů nedostatečně kontrolovaných na maximální tolerované dávce metforminu podávaného v monoterapii, v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky a u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací empagliflozinu a metforminu v samostatných tabletách. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. Dávku je třeba zvolit dle pacientova současného léčebného režimu, účinnosti a snášenlivosti za použití doporučené denní dávky empagliflozinu a nepřekročení maximální doporučené denní dávky metforminu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kterooukoli pomocnou látku, jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy, diabetické překóma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stavy, které mohou změnit funkci ledvin, jako je: dehydratace, těžká infekce, šok, akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkáně (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění) jako je: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok, porucha funkce jater, akutní alkoholová intoxikace, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Jestliže existuje podezření na metabolickou acidózu, léčbu tímto léčivým přípravkem je třeba okamžitě ukončit a pacienta okamžitě hospitalizovat. Laktátová acidóza je velmi vzácná, avšak závažná, metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi a může se objevit jako důsledek akumulace metforminu. Léčivý přípravek musí být vysazen před radiologickým vyšetřením s podáním jodových kontrastních látek a nesmí být znovu podán dříve než za 48 hodin a pouze poté, co byla funkce ledvin znovu zhodnocena a shledána normální. Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové anestezii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Zahájení léčby u této populace se nedoporučuje. Při léčbě empagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangrén). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** nedoporučuje se souběžné podávání s alkoholem, transportéry organických kationtů a s jódovými kontrastními látkami. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem a/nebo derivátem sulfonylurey a gastrointestinální příznaky. V klinických hodnoceních s empagliflozinem jako přídavou léčbou k metforminu nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky v porovnání s nežádoucími účinky jednotlivých složek. **Těhotenství a kojení:** V době, kdy pacientka plánuje těhotenství, a v průběhu těhotenství se doporučuje, aby diabetes nebyl léčen tímto léčivým přípravkem. Tento léčivý přípravek se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchování:** Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry v krabičce obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Synjardy je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 3. 9. 2020. **Registrační čísla:** 5 mg/850 mg: EU/1/15/1003/005 (1x60x1 tbl.); 5 mg/850 mg: EU/1/15/1003/008 (2x90x1 tbl.); 5 mg/1000 mg: EU/1/15/1003/014 (1x60x1 tbl.); 5 mg/1000 mg: EU/1/15/1003/017 (2x90x1 tbl.) **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

snížení krevního tlaku. Bylo pozorováno mírné snížení biomarkerů srdečního selhání a snížení tělesné hmotnosti. Celkový bezpečnostní profil léku byl v souladu s předchozími studiemi.

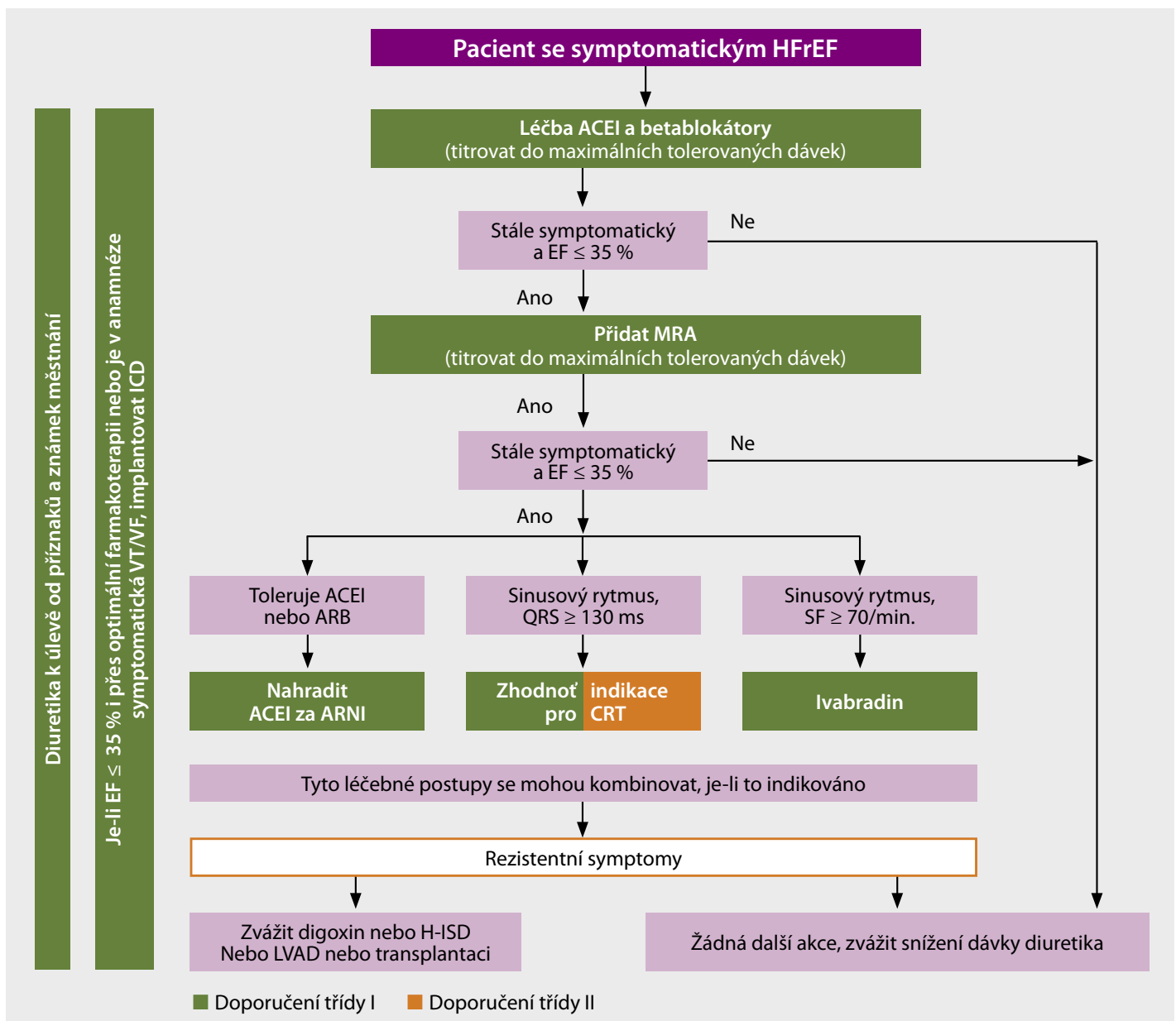
Ferroterapie

Anemie z nedostatku železa je u pacientů se srdečním selháním velmi častá – odhadovaná prevalence anemie je více než 50 % u ambulantních pacientů. Jde o nezávislý prediktor horší funkční kapacity a přežití. Mezi rizikové faktory nedostatku železa patří ženské pohlaví, pokročilé srdeční selhání a zvýšené koncentrace NT-pro BNP a C-reaktivního proteinu. Definice deficitu železa při sr-

dečním selhání je odlišná od ostatních stavů chronického zánětu a je definována jako snížení sérové koncentrace ferritinu $< 100 \mu\text{g/l}$ nebo sérová koncentrace ferritinu $100\text{--}299 \mu\text{g/l}$ se saturací transferinu $< 20 \%$. V současné době je preferovanou cestou léčby pacientů se srdečním selháním i. v. ferroterapie. Ve většině studií byl užit komplex oxidu železitého se sacharózou (v maximální jednotlivé dávce 200 mg) nebo ferrikarboxymaltóza (maximální týdenní dávka 1000 mg). Bylo provedeno několik placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studií s i. v. železem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II–III s ejekční frakcí $\leq 45 \%$, kteří splňovali kritéria pro nedostatek

železa, bez ohledu na to, zda byla přítomna anemie. Intravenózní podání železa bylo spojeno se zlepšením subjektivních symptomů a funkční kapacity. Tyto studie však nezkoumaly vliv i. v. železa na úmrtnost a hospitalizace.

Ve dvou samostatných metaanalýzách bylo užívání i. v. železa u pacientů se srdečním selháním s nedostatkem železa spojeno se sníženým rizikem pro složený cílový parametr mortality ze všech příčin a kardiovaskulární hospitalizace. V současné době probíhá rozsáhlá klinická studie zaměřená na zkoumání účinnosti i. v. železa na snížení kardiovaskulární mortality a opakovaných hospitalizací u pacientů se srdečním selháním. Žádná studie však dosud neprokázala účinnost



Obr. 1 – Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

ACEI – inhibitory ACE, ARB – angiotenzin II receptorové blokátory, ARNI – angiotenzin receptor neprilysin inhibitor (sakubitril/valsartan), CRT – resynchronizační terapie, EF – ejekční frakce, H-ISD – isosorbid dinitrát, LVAD – levokomorové srdeční podpory, MRA – blokátory mineralokortikoidních receptorů

perorálního železa u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Kromě toho jsou perorální přípravky obsahující železo spojeny s vysokým výskytem nežádoucích účinků (až u 40 % pacientů), jsou špatně absorbovány v důsledku edému střešní stěny a může trvat až 6 měsíců, než se zásoby železa doplní.

V guidelines Evropské kardiologické společnosti pro srdeční selhání je zahrnuto doporučení, aby všichni pacienti se srdečním selháním byli vyšetřeni na anemii a nedostatek železa (ferritin, saturace transferrinu v séru). Evropská guidelines doporučují léčbu i. v. ferrikarboxymaltózou u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nedostatkem železa k ovlivnění příznaků srdečního selhání a kvality života (třída IIa, doporučení úrovně důkazu A). Americká guidelines jsou obecnější – doporučují i. v. železo u pacientů se srdečním selháním a nedostatkem železa jako doporučení třídy B, úroveň důkazu B. Úloha železa u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) nebyla

dosud dostatečně prozkoumána. V současné době probíhá klinické hodnocení zaměřené na vliv ferroterapie u nemocných s HFpEF.

Závěr

- Srdeční selhání je často asociováno s poruchou metabolismu glukózy (diabetes mellitus 2. typu nebo prediabetes) a naopak prevalence srdečního selhání u osob s diabetes mellitus je vysoká.
- Pravidelné stanovení BNP/NT-proBNP se proto doporučuje také pro screening srdečního selhání; vyšetření biomarkerů srdečního selhání by mělo být provedeno rovněž v případě nových symptomů nebo nových změn na EKG.
- V případě patologické hodnoty biomarkerů srdečního selhání je třeba provést echokardiografické vyšetření se stanovením ejekční frakce levé komory (EF).
- Léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) by se měla řídit schématem v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC). Je třeba respektovat renální funkci (**Obr. 1**).

- Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 by měli být sakubitril/valsartanem léčeni pacienti se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří zůstávají symptomatictí, a pacienti s ejekční frakcí nižší než 35 % při léčbě inhibitorem ACE nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II, betablokátozem a inhibitorem mineralokortikoidních receptorů.
- U diabetiků je třeba preferovat vysoce selektivní betablokátory, které nevedou k zastření symptomů hypoglykemie.
- V případě manifestního DM by měla být zahájena léčba inhibitory SGLT2 s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. Robustní data jsou k dispozici pro empagliflozin a dapagliflozin. Empagliflozin v recentní studii statisticky významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení ledvinných funkcí u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují užití inhibitorů SGLT2 u nemocných se srdečním selháním.

Literatura

1. Anwaruddin S, Lloyd Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino terminal pro brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-97.
2. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F, Moura LZ, Montera MW, Rassi S, Clausell N. Rationale and design of the IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Card Fail* 2007;13:14-17.
3. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, et al. Mechanisms of renal responsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:769-778.
4. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319-332.
5. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-1997.
6. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung* 2007;57:439-452.
7. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-2536.
8. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2020;10:1-10.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062-1073.
11. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015;17:242-247.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
13. Monson ER. Iron and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J Am Dietet Assoc* 1988;88:786-790.
14. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsalagou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-9.
15. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854.
16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54-61.
17. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43(3):508-511.
18. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, et al. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart* 2017;103:1569-1577.
19. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
20. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON HF trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:471-482.
21. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON HF trial. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004962.

Komplexní terapie chronických bérceových ulcerací venózní etiologie

doc. MUDr. Veronika Slonková, Ph.D.

Kožní oddělení Nemocnice Znojmo a LF MU Brno

Bérceové vředy žilní etiologie jsou chronické, recidivující a obtížně léčitelné onemocnění. Časná a komplexní léčba bérceových vředů v rámci mezioborové spolupráce je jedinou cestou, jak dosáhnout příznivých terapeutických výsledků a zlepšení kvality života pacientů s tímto onemocněním.

Bérceové vředy žilní etiologie představují významný zdravotní problém. Jejich prevalence u dospělé populace dosahuje ve vyspělých zemích 1 % a roční incidence v populaci starší 50 let 0,3 : 1000 obyvatel. Jde o onemocnění chronické, kdy asi 60 % ulcerací přetrvává déle než 6 měsíců a 33 % se hojí déle než 1 rok.¹ Ulcerace navíc často recidivují (u ⅔ pacientů nejméně 1×) a významně snižují kvalitu života, podobně jako např. chronická obstrukční plicní nemoc nebo srdeční selhání.^{1,2} Bérceové vředy žilní etiologie tvoří 75 % bérceových ulcerací. Jsou typicky lokalizovány na vnitřní straně kotníku či bérce na rozdíl od vředů arteriální etiologie, které tvoří asi 15 % ulcerací a obvykle se vyskytují na zevní straně bérce. Zbývajících zhruba 10 % ulcerací má jinou etiologii, např. pozánětlivou, poinfekční, potraumatickou nebo jde o exulceraci tumorů. Stanovení etiologie bérceového vředu je zásadním krokem, který rozhoduje o terapii.

Bérceový vřed je **nejtěžším stadiem chronického žilního onemocnění (CVD)** podle klasifikace CEAP. U pacientů s CVD, které progredovalo do stadia C6, jsou typicky přítomny také varikozity, otok a kožní hyperpigmentace. Prognosticky nepříznivým ukazatelem pro progresi CVD je atrophie blanche a také corona phlebectatica paraplanaris, jejíž přítomnost znamená 4,5násobné riziko vzniku bérceového vředu v průběhu ži-

vota.¹ U bérceových vředů je velmi důležitá včasná diagnostika a léčba, ve které hraje rozhodující roli praktický lékař. Čím dříve se bérceový vřed začne léčit, tím je dosahováno lepších výsledků.

Terapie

Léčbu bérceových vředů žilní etiologie rozdělujeme na radikální a konzervativní. **Radikální terapie** zahrnuje skleroterapii, chirurgickou léčbu klasickou nebo mini-invazivní a dále nové termální a netermální metody.³ Z termálních metod se nejčastěji používá radiofrekvenční ablace, dále endovenózní laserová ablace, použit lze také vodní páru a novinkou je ultrazvuková koagulace. Mezi netermální metody patří mechanicko-chemická ablace nebo použití žilního lepidla.⁴ **Kon-**

zervativní léčba využívá lokální terapie, komprese a farmakoterapie.⁵

Lokální léčba

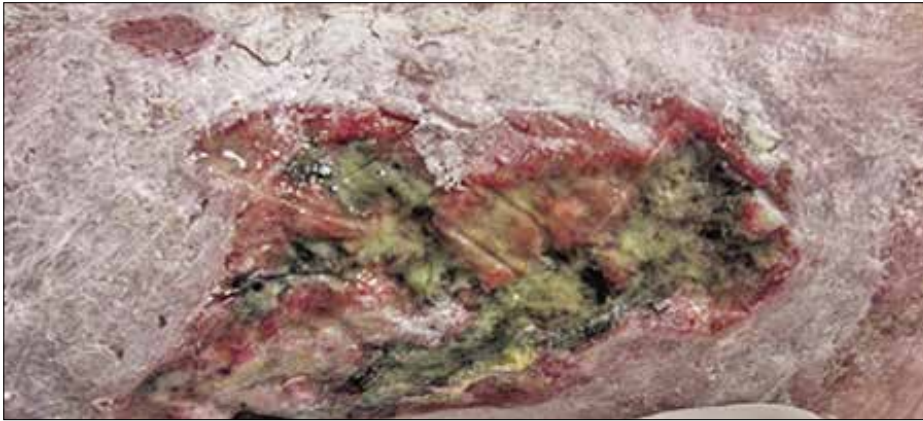
Lokální léčba vychází z obecného principu hojení ran označeného zkratkou TIME: T (tissue) = odstranění nekrotické tkáně, I (infection, inflammation) = potlačení infekce a zánětu, M (moisture) = udržení vlhkého prostředí v ráně a E (epithelization) = podpora epitelizace.⁵

První krok se označuje jako **débridement** a spočívá v odstranění nekrotické tkáně a přípravě spodiny rány, ale také jejích okrajů a okolí (**Obr. 1**).

Je nezbytný pro navození hojení rány, snížení zápachu, nadbytečného exsudátu a infekce v ráně a zlepšuje kvalitu života pacientů. Rozlišujeme débridement autolytický, který používají všechna moderní



Obr. 1 – Ulcerace s fibrinovými povlaky na spodině.



Obr. 2 – Ulcerace s povleklou spodinou.

krytí, enzymatický, který lze využít ve formě mastí vydávaných na lékařský předpis, mechanický débridement, spočívající v odstranění fibrinových náletů pomocí lžičky, a chirurgický, jenž se provádí za použití skalpelu, přičemž v chirurgii se také využívá podtlaková terapie. Rychlou a vysoce účinnou metodou je biochirurgický débridement neboli larvální (Maggotova) terapie, při které jsou na ránu naneseny sterilní larvy mouchy bzučivky zelené a ponechány v ráně 2–4 dny. Působení larev je komplexní – spodinu rány čistí svým pohybem, produkcí proteolytických enzymů a baktericidních substancí, ingescí bakterií a snížením pH v ráně. Pokles pH omezuje bakteriální osídlení rány a aktivitu matrixmetaloproteináz.

K **potlačení infekce a zánětu (Obr. 2)** jsou u pacientů bez známek celkové infekce doporučena antiseptika. Antibiotika nejsou vhodná z důvodu rychlého rozvoje rezistence. Antiseptika působí neselektivně, mají široké spektrum účinku a minimální riziko rezistence. Za nejúčinnější antiseptika jsou považovány stříbro a jod, dále se používá chlorhexidin, med nebo polyhexanid.⁶

Stříbro má široké antimikrobiální spektrum s baktericidním účinkem na grampozitivní i gramnegativní bakterie, kvasinky a plísně, anaerobní bakterie a viry. Rezistence na stříbro je vzácná a senzibilizační potenciál nízký – alergické reakce se téměř nevyskytují. Podle mezinárodního konsenzu z roku 2012 jsou krytí se stříbrem účinná, bezpečná a při použití v indikovaných případech nákladově efektivní v léčbě ran.⁷

Široké antimikrobiální spektrum zahrnující G⁺, G⁻ bakterie, viry a houby má i **jod**. Rezistence na jod dosud nebyla popsána. Nejčastěji se používá v komplexu s povidonem (v masti nebo roztoku o koncentraci 4–10 %), který zajišťuje

postupné uvolňování jodu do rány. Existuje zde ale možnost vzniku kontaktní přecitlivělosti.

U pacientů s alergií na jod lze použít **chlorhexidin**, který rovněž vykazuje široké antimikrobiální účinky.

Antiseptické účinky **medu** se mohou lišit podle jeho zdroje a zpracování. Med má rovněž široké antimikrobiální spektrum a mechanismus jeho antiseptického účinku zahrnuje působení nízkého pH, glukózooxidázy (aktivované při aplikaci na ránu vzestupem pH), která svým působením vede ke vzniku peroxidu vodíku v nízkých koncentracích, a také kyseliny glukuronové, která dále snižuje pH v ráně.

Antimikrobiální látka se širokým spektrem účinku je i **polyhexanid**, používaný mnoho let jako konzervační látka v kosmetických přípravcích. Dosud u něj nebyla zjištěna rezistence ani senzibilizace.

Udržení vlhkého prostředí rány (Obr. 3) vytváří vhodné podmínky pro hojení. Cílem je udržet optimální hydrataci, která zajišťuje metabolickou aktivitu buněk a vytváří podmínky pro uplatnění

růstových faktorů. O výběru krytí tedy rozhoduje sekrece z rány. Na suché rány aplikujeme hydrogely, které ránu hydratují. Na silně secernující rány naopak používáme krytí s velkou absorpční kapacitou. Patří sem např. algináty, hydrovlákna, polyuretanové pěny či krytí s aktivním uhlím. **Hydrogel** se aplikuje v množství, které zabrání jeho úniku mimo ránu, kde by působil iritačně. Okolí rány se potře tenkou vrstvou zinkové pasty a rána se kryje mastným tylem, aby nedošlo k vsáknutí hydrogelu do sekundárního krytí. Krytí s **polyuretanovou pěnou** by naopak mělo ránu přesahovat o 1–2 cm. Okolí nevykryváme, protože krytí obsahuje intaktní silikonovou vrstvu. **Alginát** je vyroben z vláken mořských řas a ponechává se na ráně 2–3 dny. Pacienty je třeba upozornit, že mění svůj vzhled do nevzhledného gelu. Krytí s **aktivním uhlím** absorbuje kromě nadměrného exsudátu i zápach.

Posledním krokem při hojení ran je **podpora granulace a epitelizace**. Dobrou známkou hojení jsou epitelizační ostrůvky v centru rány nebo na jejím okraji.

Při **převazu rány**⁵ se po sundání veškerého krytí končetina osprchuje vodou o teplotě 37 °C (proud vody odplaví bakterie při minimální cytotoxicitě) a poté se aplikuje na 15–20 minut obklad. Z obkladových roztoků je vhodný Ringerův roztok, chlorhexidin, Prontosan, Lavanid, Microdacyn a Octenisept, dále borová voda, hypermangan (povidon jod by se měl používat pouze krátkodobě). Nevhodné obkladové roztoky z důvodu prokázané cytotoxicity zahrnují chloramin, Persteril, Rivanol, peroxid vodíku, jodisol, genciánovou violet a Novikov. Poté



Obr. 3 – Ulcerace s granulující spodinou, patrná epitelizace z okrajů i epitelizační ostrůvky v centru.

detralex®

180 tablet

MPFF® – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1

v mezinárodních doporučeních pro léčbu CVD 2018¹



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

CVD=Chronic Venous Disease

Zkrácená informace o přípravku Detralex® SLOŽENÍ*: Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE*:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Venolymfatická insuficience: 2 tablety denně. Hemoroidální onemocnění: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevylučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE*.** **FERTILITA*.** **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ*:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje**. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit**. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT ŠTROJE*:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. Vzácné: závrať, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. Méně časté: kolitida. Frekvence neznámá: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*.** **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI*:** Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ*:** Při teplotě do 30°C. **VELIKOST BALENÍ*:** 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. **Datum revize textu:** 2. 1. 2019. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. **Registrační číslo:** 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz

*Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

**Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Detralex

1. Nicolaidis AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence.



se ošetří okolí vředu. Následně aplikujeme krytí na samotný vřed, na něj sekundární krytí a fixujeme fixačními obinadly (nikoliv lepením). Časté převazy rány nejsou přínosem, naopak hojení rány zpomalují. Důvodem je potřeba dosažení teploty 37 °C, při které probíhá proces hojení. Této teploty je dosaženo až za 6–8 hodin po převazu, proto převazy prováděné 2× denně výrazně zkracují dobu, po kterou může probíhat hojení. Příliš časté převazy jsou jednou z nejčastějších chyb při hojení ran.

Kompresivní léčba

U žilních vředů následuje po naložení sekundárního krytí aplikace komprese. Ta představuje základní součást konzervativní léčby CVD.⁵ Bylo prokázáno, že při adekvátní kompresi se zahojí 50–70 % vředů o ploše menší než 10 cm² do 3–6 měsíců. Kompresse zlepšuje žilní návrat, redukuje žilní dilataci, a tím žilní reflux a žilní hypertenzi. Podle aktuálních standardů má komprese nejvyšší stupeň doporučení a nejvyšší úroveň důkazů. Vede k prevenci recidiv, urychluje hojení a zmírňuje bolest. Pomáhá také zmírnit kožní změny a lipodermatosklerózu.³ Ke kompresi u žilních bércoých vředů je možné použít kompresivní obinadla, nové kompresivní systémy, kompresivní pomůcky a speciální kompresivní punčochy pro bércové vředy.

Kompresivní obinadla se používají krátkotažná s nízkým klidovým a vysokým pracovním tlakem ve vícevrstevné kompresi (1. vrstva je bavlněná punčoška, 2. vrstva je vata a 3. vrstva jsou 2–3 krátkotažná obinadla). Bandáž začíná pod prsty nohou, první obinadlo se vybandáží pod kotník, druhé pod koleno. Třetí obinadlo je nutné u vysokých nebo obézních pacientů. Při stehenní kompresi je třeba použít alespoň čtyři krátkotažná obinadla. Nejméně polovina pacientů ale aplikuje kompresi špatně, začíná bandážovat až nad kotníkem (kvůli nemožnosti nazout boty) nebo využívá jako pomůcku dlouhotažný Pruban. Tento způsob komprese je poškozující, protože vede k flebolymfedému, který lze velmi obtížně terapeuticky ovlivnit.

Kompresivní systémy sestávají ze 2–4 obinadel na jedno použití. Aplikuje je vyškolený zdravotnický personál na dobu 7 dnů. Důležitým parametrem komprese je tlak pod bandáží. Měří se 12–14 cm nad kotníkem v tzv. bodě B1 pomocí různých měřicích systémů (např. Picopress). U žilních bércoých vředů by komprese měla dosahovat tlaku asi 40 mmHg, což

je hranice střední a silné komprese. Nedostatečný tlak může být důvodem zpomaleného hojení. Kompresivní systém hradí v indikovaných případech zdravotní pojišťovna.

Rovněž **kompresivní pomůcky** jsou nyní hrazeny pojišťovnou. Mezi jejich výhody patří, že jsou určeny pro opakované použití a že si je pacient může aplikovat sám. Dobré zkušenosti jsou s pomůckou Circaid. Nakládá se na bavlněnou punčošku, zapíná se na suché zipy a obsahuje pomůcku, pomocí níž je podle obvodu kotníku možné utažením suchých zipů s ryskami nastavit kompresi od 20 do 50 mmHg. Tato pomůcka zlepšuje compliance pacientů s kompresivní léčbou a zvyšuje jejich kvalitu života. Urychluje také hojení ulcerací a redukuje edém.

Další možností kompresivní léčby jsou speciální **kompresivní punčochy** pro bércové vředy. Skládají se ze dvou punčoch, z nichž každá vyvíjí tlak 20 mmHg, takže výsledný tlak je potřebných 40 mmHg. Spodní punčocha zůstává na končetině celých 24 hodin, svrchní punčocha se na noc sundává. Pacient s bércoým vředem nesmí mít klasické kompresivní punčochy, protože v místě krytí by došlo k zaškrcení. Také tyto punčochy jsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontraindikace komprese zahrnují pokročilé postižení tepenného systému (index tlaku kotník : paže [ABPI] < 0,5), akutní erysipel, akutní mokvající ekzém a dekompenzovanou ischemickou chorobu srdeční. Relativní kontraindikací je i dekompenzovaná hypertenze a vážnější arytmie.

Další informace o kompresivní léčbě lze najít na webových stránkách Mezinárodního klubu komprese na adrese:

www.icc-compressionclub.com.

Farmakologická léčba

Velmi důležitou součástí léčby bércoých vředů žilní etiologie je farmakoterapie.^{3,5,8} Ideální je kombinace mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF), pentoxifylinu a sulodexidu. Všechny tyto přípravky mají úroveň doporučení A a každý působí jiným mechanismem účinku, takže se vzájemně doplňují.^{3,5,8}

MPFF je venofarmakum obsahující pět synergicky působících flavonoidů (diosmin, hesperidin, isorhoifolin, diosmetin a linarin).^{3,9,10,11} MPFF doložila v řadě studií urychlení hojení bércoých vředů při CVD.¹² Dosahuje toho komplexním mechanismem účinku, který ovlivňuje mikrocirkulaci i makrocirkulaci. Na úrovni makrocirkulace brání MPFF žilnímu refluxu a poškození žilních chlopní tím, že redukuje expresi adhezivních molekul na leukocytech i na endotelových buňkách, čímž potlačuje chronický zánět žilní stěny.¹³ V roce 2018 byla publikována nová doporučení pro léčbu CVD³ obsahující i doporučení týkající se účinnosti a bezpečnosti venofarmak. MPFF je podle těchto doporučení vhodná u všech stadií CVD, přičemž ve stadiu bércoých vředů je jediným doporučeným venofarmakem. MPFF má podle těchto standardů nejvyšší stupeň doporučení a nejvyšší míru důkazů (Tab. 1).³

Tab. 1 – Souhrn doporučení pro podávání venofarmak ve stadiích C0s–C6 podle systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) dle Doporučení pro léčbu chronických žilních chorob z roku 2018³

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro užití	Průkaz účinku	Síla důkazů
Úleva symptomů chronické žilní onemocnění u nemocných ve třídách C0s–C6s	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®)	silné	střední	1B
	nemikronizovaný diosmin nebo syntetický diosmin	slabé	slabý	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobessilat	slabé	střední	2B
	extrakt z jírovce maďalu (<i>Aesculus hippocastanum</i>) (někdy též zván jako „koňský kaštan“)	slabé	střední	2B
	extrakt z listnatce ostnitého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	slabé	slabý	2C
	jiná venofarmaka	slabé	slabý	2C
Hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), přídatně ke kompresi a lokální léčbě	MPFF®	silné	střední	1B

Pentoxifylin je derivát xantinu s pleiomorfními účinky. Inhibuje syntézu TNF- α a leukotrienů, má protizánětlivý efekt, inhibuje agregabilitu trombocytů a aktivaci neutrofilů a snižuje viskozitu krve, čímž zlepšuje mikrocirkulaci.⁸

Sulodexid je specifický glykosaminoglykan, který tvoří z 80 % heparinová frakce a z 20 % dermatan sulfát. Má antitrombotické, reologické a protektivní

účinky na endotel. Neměl by se používat u pacientů léčených warfarinem nebo novými antikoagulancii z důvodu zvýšení rizika krvácení.⁸

Závěr

Bércové vředy žilní etiologie představují nejtěžší stadium CVD. Mají výrazný negativní dopad na kvalitu života pacientů. Jejich léčba by měla být

zahájena co nejdříve a vedle tohoto aspektu je pro dosažení dobrých výsledků nutná mezioborová spolupráce.

Terapie musí být komplexní a zahrnovat jak radikální, tak konzervativní postupy. Nedílnou součástí konzervativní terapie je lokální léčba, komprese a farmakoterapie. Jediným venofarmakem, které prokázalo přínos u bércových vředů žilní etiologie, je MPFF (Detralex).^{3, 8, 12}

Literatura

- Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012;31(2):105-15.
- Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, Martini R, D'Eri A, Andreozzi F; Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol* 2005;24(3):272-7.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas AD, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 2018;37(3):181-254.
- Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, Epstein DM, Nyamekye I, Poskitt KR, Renton S, Warwick J, Davies AH; EVRA Trial Investigators. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *N Engl J Med* 2018;378(22):2105-2114.
- EWMA. Management of patients with venous leg ulcers - challenges and current best practice. <https://ewma.org/what-we-do/projects/leg-ulcer-guidance>.
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003557.
- International consensus: appropriate use of silver dressings in wounds, May 19, 2012. https://www.woundsinternational.com/resources/all/10/date/desc/cont_type/47.
- Coccheri S, Bignamini AA. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing. *Phlebology* 2016;31(5):366-7.
- Černohorská J. Víme vše o účincích flavonoidů. *Practicus* 2018;6.
- Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 2012;31(4):310-5.
- Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren TJ. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol* 2008;27(1):81-5. Experimentální studie.
- Coleridge-Smith P, et al. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(2):198-208.
- Mansilha A, et al. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci* 2018;19:1669.

Infekce močového traktu: jak správně diagnostikovat a léčit?

MUDr. Adéla Maříková
Hemodialýza; Klatovská nemocnice a.s.

Infekce jsou nejčastějším onemocněním močového traktu. Polovina žen prodělá během svého života infekci močového traktu (IMT), obvykle cystitidu. Z toho u 3–5 % žen se následně IMT vyskytuje opakovaně. U mužů a dětí jsou IMT méně časté a bývají spojeny s abnormalitami močového traktu vyžadujícími další vyšetření.

Článek je zaměřen především na diagnostiku a léčbu infekcí močového traktu u nemocných nevyžadujících hospitalizaci s důrazem na doporučení Evropské urologické asociace (EAU).

Rozdělení

Asymptomatická bakteriurie znamená kultivační záchyt signifikantního množství bakterií (10^5 a více CFU/ml) ve dvou po sobě jdoucích vzorcích moči odebraných s minimálním odstupem 24 hodin u žen bez symptomů IMT. U mužů stačí průkaz signifikantní bakteriurie v jediném vzorku moči. Jedná se o jev běžný u žen (ve věku nad 80 let až ve 20 % vs. 1 % u mladých žen), u mužů se vyskytuje vzácně. Je asociována se sexuální aktivitou, diabetem, poruchou odtoku moči nebo přítomností cizorodého materiálu v močových cestách (cévka, stent). **Zjištění asymptomatické bakteriurie má zásadní význam v těhotenství a před instrumentálními výkony na močovém traktu**, při kterých může dojít ke slizničnímu poranění a následně již manifestní infekci včetně bakteriemie. **Pouze v těchto dvou situacích je doporučeno nasazení léčby.**

Nekomplikovaná IMT je symptomatická, sporadická nebo rekurentní infekce dolního (cystitida) nebo horního (pyelonefritida) močového traktu u jinak zdravých negravidních žen. Vzniká narušením lokálních obranných mechanismů

v močových cestách (snížená produkce antimikrobiálních látek sliznicí).

Komplikovaná IMT je symptomatická infekce jakékoli části močového traktu u nemocných s funkční nebo strukturální abnormalitou močového traktu, po intervenčních výkonech, radioterapii nebo s celkovým onemocněním vedoucím ke zvýšení rizika vzniku infekce nebo selhání její léčby (například s onemocněním metabolickým, neurologickým či imunodeficitem). Za komplikované považujeme IMT také u mužů, neboť je téměř vždy spojena s urologickou abnormalitou či souvisí s instrumentací v urogenitálním traktu. Nekomplikovaná IMT u jinak zdravého muže je možná, avšak velmi vzácná. Zvláštní pozornost si zaslouží gravidní ženy, viz níže. Obecně lze říci, že komplikovanou IMT je daleko obtížnější eradikovat, proto právě zde je zcela zásadní dodržovat doporučené postupy léčby.

Rekurentní IMT je definována jako minimálně 3× kultivačně prokázaná IMT za rok či 2× v posledních 6 měsících. Rozlišujeme dvě situace:

- **reinfekce** je opakovaná IMT způsobená stejným či jiným mikroorganismem vznikající po vyléčení předchozí IMT,
- **relaps** je IMT způsobená stejným mikroorganismem (stejným kmenem) jako předchozí IMT, která nebyla adekvátně vyléčena.

Patogeneze

U žen jsou zdrojem infekce střevní bakterie kolonizující perineum, oblast kolem vagíny a močové trubice. Odtud dochází k ascendentnímu šíření infekce močovou trubicí do močového měchýře. Spouštěčem šíření bývá pohlavní styk. Poševní laktobacily fungují jako prevence IMT, neboť brání kolonizaci perinea patogenními bakteriemi. Změny vaginálního pH, užívání spermicidních přípravků nebo antibiotická léčba mohou vést k selhání tohoto obranného mechanismu.

Nejčastější původce IMT uvádí **tabulka 1**. Hematogenní vznik IMT je poměrně vzácným jevem, který bývá vyvolán jen několika málo konkrétními patogeny, jako například *Staphylococcus aureus*, *Candida* nebo *Mycobacterium tuberculosis*.

Tab. 1 – Nejčastější původci IMT

Komplikovaná IMT – původci	Nekomplikovaná IMT – původci
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> (70–95 %) • koaguláza-negativní <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (5–20 %) • vzácně: <i>Klebsiella</i>, enterokoky, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> a streptokoky skupiny B 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> stále nejčastěji *• častěji se uplatňují: <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Citrobacter</i>, enterokoky, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> a streptokoky skupiny B

Klinický obraz

Infekce dolního močového traktu

Typický klinický obraz akutní cystitidy zahrnuje rychle nastupující dysurie (pálení a řezání v močové trubici při mikci), časté nucení na močení během dne i noci, bolest nad sponou stydkou. Moč může být zakalená nebo se může objevit makroskopická hematurie. Vaginální iritace a výtok svědčí spíše proti diagnóze IMT. U starých pacientů se může IMT manifestovat jako zmatenost či inkontinence.

Infekce horního močového traktu

Při pyelonefritidě dominuje horečka, zimnice, třesavka, noční pocení, nauzea, zvracení, bolest v bedrech a citlivost v oblasti kostovertebrálního úhlu. Dysurické potíže nemusí být vždy přítomné. Stav může progredovat do sepse a septického šoku. K rychlé orientaci při podezření na závažnou formu IMT doporučujeme stanovení quickSOFA skóre. U imunokompromitovaných nemocných mohou všechny tyto symptomy chybět, proto je třeba na možnost IMT při horečce vždy myslet.

Diagnóza, vyšetření urogenitálního traktu

V anamnéze pátráme po rizikových faktorech vzniku IMT (Tab. 2).

Tab. 2 – Rizikové faktory IMT

- ženské pohlaví
- vyšší věk (u žen spojeno s poklesem estrogenů)
- pohlavní styk, nový sexuální partner
- užívání spermicidních přípravků
- narušení vaginální flóry, recentní antibiotická léčba
- poruchy vyprazdňování močového měchýře, močové reziduum
- urolitiáza
- komorbidity, např. diabetes mellitus
- hospitalizace
- močová cévka

Za signifikantní průkaz přítomnosti patogenní bakterie v moči se považuje růst 10^5 a více CFU/ml. Tato hranice však umožňuje v určitém procentu uniknutí diagnózy, a proto u mladých žen se suspektní nekomplikovanou IMT, děti, mužů a tam, kde je IMT pravděpodobná, je možné diagnózu stanovit i při bakteriurii 10^2 až 10^3 CFU/ml, a to především pokud je přítomna i leukocyturie a/nebo příznaky IMT. Naopak bakteriurie bez leukocyturie a symptomů svědčí pro kontaminaci.

Orientační vyšetření moči diagnostickým papírkem (dipstick) provádíme v méně rizikových případech symptomatických IMT. Pro stanovení diagnózy svědčí pozitivita leukocytů, nitritů, event. mírné hematurie a proteinurie.

Přesnější metodou je vyšetření středního proudu moči odebrané sterilním způsobem mikroskopicky v laboratoři. Pro diagnózu IMT je zásadní počet leukocytů (nad 10^4 /ml) a bakterií. Přítomnost leukocytárních válců svědčí pro pyelonefritidu. Často bývá erythrocyturie a mírná proteinurie.

Kultivaci moči provádíme při podezření na pyelonefritidu, přetrvávání symptomů či pyurie a bakteriurie i po léčbě nebo jejich znovuobjevení do 4 týdnů po přeléčení, u těhotných žen, při atypických symptomech a u rekurentní IMT. Vzorek moči musí být odeslán do laboratoře do dvou hodin po odběru nebo uskladněn při 4 °C a odeslán do 48 hodin. Kultivace po úspěšné léčbě IMT se rutinně nedoporučuje. Rovněž při první či ojedinělé atace nekomplikované cystitidy, kdy předpokládáme jako původce *E. coli*, zahájíme léčbu empiricky bez kultivace. Při podezření na pyelonefritidu zjišťujeme z krve leukocytózu, vzestup CRP a vyšetřujeme sérový kreatinin, ureu a ionty.

Zobrazovací metody jsou prováděny u komplikovaných případů, kdy horečka trvá déle než 48 hodin navzdory léčbě, při horšení klinického stavu, septickém stavu, u imunokompromitovaných nemocných, při opakovaných infekcích nebo při anamnéze urolitiázy. U rekurentních cystitid u žen do 40 let věku není doporučeno rutinní provádění urologického vyšetření, pokud nejsou známy rizikové faktory pro vznik komplikované IMT. Vyšetření zobrazovacími metodami je ale vhodné individuálně zvážit u každé pyelonefritidy včetně negavidních premenopauzálních žen. Iničiálním vyšetřením je sonografie ledvin a vývodných močových cest a prostý rentgenový snímek. Hlavní informací je vyloučení obstrukce s hydronefrózou sonografií a přítomnosti renálních koncrementů nativním rentgenem. Negativní sonografický nálezní ale nevylučuje pyelonefritidu a současně mohou být přehlédnuty patologie ureterů. Močový měchýř by měl být hodnocen před mikcí a po mikci k vyloučení inkompletního vyprázdňování močového měchýře. CT vyšetření s podáním kontrastní látky může poskytnout řadu dalších informací – přítomnost litiázy, poruchy perfuze

renálního parenchymu, obstrukci vývodných cest močových či ledvinový absces. U mužů doplňujeme vyšetření prostaty a event. urodynamické vyšetření. Cystoskopie je indikována při podezření na tumor močového měchýře. Někteří nemocní mohou profitovat z dilatace uretry.

Léčba

Nekomplikovaná cystitida

Všeobecně bychom se měli vyhnout potencionálním aminopenicilinům, fluorochinolonům a cefalosporinům pro narůstající bakteriální rezistenci, pokud je možná jiná léčba. Fluorochinolony je výhodnější „šetřit“ na léčbu infekcí horního močového traktu a pro jejich dobrý průnik do prostaty také k léčbě prostatitid. Doporučenou léčbou první linie nekomplikované cystitidy je podle guidelines EAU z března roku 2020 fosfomycin, pivmecillinam či nitrofurantoin. Fosfomycin 3 g v jednorázové dávce je jediným antibiotikem vhodným k jednorázovému podání a lze jej podat i v těhotenství. Dosahuje vysokých koncentrací v moči i ve tkáních. Jeho výhodou je výborná citlivost uropatogenů vzhledem k nízké úrovni rezistence. Je však důležité dodržovat podávání jen v doporučené indikaci nekomplikovaných IMT. Nitrofurantoin podáváme v dávce 100 mg 4× denně 5 dní. Léčba pivmecillinamem není v naší zemi zatím běžná. Pokud to lokální nízká úroveň rezistence dovoluje, je možná také třídní terapie cotrimoxazolem (2× denně 960 mg po 12 hod.) nebo pětidenní terapie trimetoprimem (2× denně 200 mg po 12 hod.). Samotný trimetoprim působí bakteriostaticky, proto je lepší jej podávat pět dní (cotrimoxazol působí baktericidně). Obdobou nitrofurantoinu, kterou ovšem guidelines nezmiňují, je nifuratel 200 mg 3× denně po dobu 5 dní. Na našem pracovišti máme s touto léčbou dobrou zkušenost vzhledem k lepší gastrointestinální snášenlivosti nifuratelu oproti nitrofurantoinu. Pokud je nezbytné nasadit jinou léčbu pro neúspěch první (hypersenzitivní reakce, vedlejší účinky, selhání první léčby), pak je namístě kultivace moči. Alternativními možnostmi jsou fluorochinolony (například ciprofloxacin 500 mg 2× denně po 12 hod., norfloxacin se již nedoporučuje pro vysokou rezistenci) nebo cefalosporiny. Ampicilin a amoxicilin jsou v eradikaci vaginální a periuretrální kolonizace méně efektivní, a navíc vedou často ke kvasinkové superinfekci. Lze je ale spolu

s perorálními cefalosporiny podávat v graviditě. U mužů s nekomplikovanou IMT se doporučuje sedmidenní kúra cotrimoxazolem 960 mg 2× denně po 12 hod. Součástí léčby je vysoký příjem tekutin a symptomatická léčba spasm-analgetiky.

Nekomplikovaná pyelonefritida nevyžadující hospitalizaci

V případě akutní pyelonefritidy je třeba rozhodnout, zda je možné pacienta léčit ambulantně, či zda je nezbytná hospitalizace (známky urosepsy, zvracení). U nemocných s nekomplikovanou pyelonefritidou nevyžadující hospitalizaci nasazujeme v první linii léčby fluorochinolony, například ciprofloxacin 500 mg 2× denně po 12 hod. na 7 dní, levofloxacin 750 mg 1× denně 5 dní nebo cotrimoxazol 960 mg 2× denně 14 dní. EAU doporučuje jako další alternativu také perorální cefalosporiny III. generace. Další léčbu upravujeme podle výsledku kultivace a citlivosti.

Komplikovaná IMT

Empirickou terapii nasazujeme ihned, ale vždy až po odběru moči na kultivační vyšetření a stanovení antibiotické citlivosti. Při příznivé lokální epidemiologické situaci nasazujeme empiricky fluorochinolony p. o. na 14 dní (nenasazujeme, pokud jimi byl nemocný léčen v předchozích 6 měsících). Alternativou je kombinace aminoglykosidu a potencovaného aminopenicilinu i. v. a následně p. o. nebo cefalosporinu II. generace i. v. a následně p. o. 14 dní. Z aminoglykosidů je možné podávat ambulantně gentamicin intramuskulárně v jedné denní dávce. Pokud se jedná o komplikovanou IMT se systémovými příznaky, nasazujeme empiricky cefalosporin III. generace. Součástí komplexní léčby je dostatečná hydratace (někdy je nezbytná parenterální) a symptomatická léčba (analgetika, antiemetika).

IMT v těhotenství

Vzhledem k 20–40% riziku vzniku pyelonefritidy u těhotných žen s asymptomatickou bakteriurií je indikován její screening a léčba. Pyelonefritida v těhotenství je riziková pro matku i plod a může vést mimo jiné k předčasnému porodu či intrauterinní růstové retardaci. Léčba asymptomatické bakteriurie a infekce dolního močového traktu je založena na podávání aminopenicilinů (amoxicilin), cefalosporinů nebo nitrofurantoinu (mimo III. trimestru) 3–7 dní. V těhotenství jsou zcela kontraindikované

fluorochinolony, chloramfenikol a tetracykliny. Léčba pyelonefritidy u těhotných žen probíhá vždy za hospitalizace.

Rekurence IMT

Pro antimikrobiální terapii platí stejné zásady jako u nekomplikované IMT, jen zde antibiotika podáváme v souladu s výsledkem kultivace a citlivosti a po delší dobu (minimálně sedm dní). Následně účinnost léčby ověřujeme kontrolní kultivací. Důležité je zjištění event. souvislosti s pohlavním stykem. Zásadní význam u rekurentních IMT mají režimová opatření a podpurná léčba. Nemocné instruuje ke změně některých nevhodných návyků. V bodech zde uvádím naši obvyklou edukaci pacientů s rekurentními IMT. Nemocným doporučujeme:

- **zvýšit příjem tekutin**, minimálně na 2 litry denně s cílem vyvolání častější mikce,
- **zlepšení techniky mikce**, resp. dokonalejšímu vyprázdnění močového měchýře může napomoci tzv. **double voiding**. Jedná se o techniku, kdy pacient močí vsedě na WC v mírném předklonu a po vymočení setrvá ještě asi 30 vteřin a následně se ještě více předkloní a pokusí se další mikcí o ještě dokonalejší vyprázdnění močového měchýře,
- dbát pečlivě osobní hygieny, po použití toalety utírání směrem od vagíny ke konečníku, nošení bavlněného spodního prádla, nikoliv ze syntetických materiálů nebo nevhodného stříhu (tanga jsou často přirovnávána k chodníku vedoucímu bakterie z konečníku přímo do močových cest),
- nahradit spermicidní přípravky a kondomy potažené spermicidní vrstvou jinou formou antikoncepce, po pohlavním styku by měla vždy následovat mikce,
- lokální estrogény vaginálně mohou přinést úlevu u postmenopauzálních žen.

Dobrou zkušenost máme i s řadou volně prodejných preparátů. Kanadské brusinky obsahují proanthokyanidiny inhibující adhezenci *E. coli* k urotelu. Na stejném principu funguje i D-manóza a na trhu jsou i jejich kombinované preparáty. Probiotika působí příznivě na vaginální mikroflóru a vykazují i určitý imunomodulační efekt. Fytopreparáty v podobě čajových směsí (urologické čaje) nebo tinktur (lichorejšnice větší, lze zakoupit i v tabletách) jsou léty prověřená přírodní antibiotika a diuretika. Imunomodulační léčba má smysl u recidivujících nekomplikovaných IMT způ-

sobených enterobakteriemi. Jedná se o preparáty obsahující bakteriální lyofiliát nejčastějších sérotypů *E. coli*.

IMT a močový katétr

Bakteriurie se vyskytuje až u 10 % pacientů se zavedenou močovou cévkou. Léčba je indikována pouze při vzniku symptomů lokální či systémové infekce a řídí se doporučeními pro léčbu komplikované IMT. Samostatná bakteriurie, pyurie nebo makroskopický vzhled moči (zápach či zákal moči) nejsou dostatečné pro stanovení diagnózy IMT. Cévkou by měla být před zahájením léčby vyměněna, neboť případný biofilm je rezervoárem infekce. Odběr moči na kultivaci se provádí po výměně cévky a před podáním antibiotické léčby.

Profylaktická antibiotická léčba

Profylaktická antibiotická léčba je možností v případě, že nebyla identifikována žádná potenciálně odstranitelná příčina opakovaných IMT. Vždy je zapotřebí nejprve eradikovat případnou akutně probíhající infekci a až poté zahájit režim profylaktické antibiotické léčby. U IMT asociované s pohlavním stykem se podává trimetoprim 200 mg, cotrimoxazol 480 mg nebo nitrofurantoin 50 mg po pohlavním styku. V ostatních případech podáváme před spaním nízkou dávku antibiotika, například trimetoprim 100 mg nebo nitrofurantoin 50 mg, alternativně cotrimoxazol 480 mg. Možností je také fosfomycin 3 g p. o. každých deset dní. Léčba může být změněna na základě výsledků kultivace. Pacient by měl být poučen o riziku slizniční kandidózy (především orální a vaginální). Dobře spolupracující a poučené ženy s recidivujícími nekomplikovanými IMT lze vybavit antibiotikem pro případ samozahájení léčby ve chvíli vzniku symptomů. Lékaře pacientka navštíví, pokud léčba do 48 hodin nezabere nebo jsou příznaky infekce horního močového traktu.

Diferenciální diagnostika

Akutní bakteriální prostatitida, způsobená refluxem infikované moči do prostatických ductů, se klinicky manifestuje symptomy infekce dolního močového traktu, bolestmi hráze, horečkami se zimnicí a třesavkou, celkovou nevolností se zvracením a někdy současnou uretrální obstrukcí. Při vyšetření per rectum je prostata edematózní a silně bolestivá. V moči je přítomna bakteriurie, pyurie

Urifos 3 g

granule pro perorální roztok
(Fosfomycin trometamol)

Možnost první volby u akutních nekomplikovaných infekcí dolních cest močových¹



Vysoká citlivost k patogenům způsobujícím IMC, zejména k *E.coli*^{2,4}



Jednorázové podání, minimální nežádoucí účinky^{5,6}



Úroveň rezistence na fosfomycin je v Evropě stabilně nízká^{2,3}



Zachovává si citlivost na některé bakterie produkující širokospektré betalaktamázy či karbapenamázy a nevykazuje zkříženou rezistenci s dalšími antibiotiky³



Dlouhodobě vysoké koncentrace v moči⁷

*Protřepat,
zamíchat!*



Zkrácená informace o přípravku: Urifos 3 g, Granule pro perorální roztok. Složení: Fosfomycinum trometamolium. Jeden jednodávkový sáček obsahuje fosfomycinum trometamolium 5631 mg, což odpovídá fosfomycinum 3 g. Léková forma: Granule pro perorální roztok. Bílé až téměř bílé granule v jednodávkovém sáčku.
Terapeutické indikace: Přípravek Urifos je indikován k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen a jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů. Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému podávání antibakteriálních přípravků. **Dávkování a způsob podání:** Dávkování: Akutní nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek (ve věku > 12 let): 3 g fosfomycinu jednorázově. Perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty: 3 g fosfomycinu 3 hodiny před výkonem a 3 g fosfomycinu 24 hodin po výkonu. Porucha funkce ledvin: Podávání přípravku Urifos se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Urifos u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. **Způsob podání:** Perorální podání. V indikaci akutní nekomplikované cystitida u žen a dospívajících dívek je třeba přípravek užívat nalačno (přibližně 2-3 hodiny před jídlem nebo 2-3 hodiny po jídle), pokud možno před spaním a po vyprázdnění močového měchýře. Dávku je třeba rozpustit ve sklenici vody a po přípravě ihned vypít. Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin: Fosfomycin-trometamol je vylučován zejména ledvinami. Při podávání tohoto antibiotika pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba dbát zvýšené opatnosti. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce: Během léčby fosfomycinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok. Pokud k takovým reakcím dojde, musí být léčba fosfomycinem okamžitě přerušena a musejí být zahájena odpovídající urgentní opatření. Příjem související s bakterií Clostridioides difficile. U fosfomycinu byly hlášeny kolitida související s bakterií Clostridioides difficile a pseudomembranózní kolitida a jejich závažnost může být mírná až život ohrožující. Proto je důležité vzít v úvahu tuto diagnózu u pacientů s příjmem během podávání fosfomycinu nebo po něm. Je třeba zvážit ukončení léčby fosfomycinem a podávání specifické léčby proti bakteriím Clostridioides difficile. Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku. Přetrvávající infekce a pacienti mužského pohlaví: V případě přetrvávajících infekcí se doporučuje důkladné vyšetření a přehodnocení diagnózy, protože příčinou často bývá komplikovaná infekce močových cest nebo výskyt rezistentních patogenů. Infekci močových cest u mužů je třeba obecně považovat za komplikovanou infekci močových cest, pro níž tento přípravek není indikován. Jeden sáček tohoto léčivého přípravku obsahuje 1,923 g sacharózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Bylo prokázáno, že současně podávání s metoklopramidem snižuje koncentraci fosfomycinu v séru a v moči, a je třeba se mu vyvarovat. Účinek jídla: Jídlo může oddalovat absorpci fosfomycinu s následným mírným poklesem maximálních hladin v plazmě a koncentrací v moči. Proto se doporučuje užívat léčivý přípravek na lačný žaludek nebo přibližně 2-3 hodiny po jídle. **Nežádoucí účinky:** Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivity. Poruchy nervového systému: bolest hlavy, závrať. Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, kolitida související s antibiotiky. Poruchy kůže a podkožní tkáně: vyrážka, kopřivka, svědění, angioedém. Infekce a infestace: vulvovaginítida. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Exeltis Czech s.r.o., Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4 – Michle, Česká republika. **Registrační číslo:** 15/367/13-C. **Datum revize textu:** 6. 9. 2020. Vydej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si, prosím, přečtěte Souhrn údajů o přípravku, který je k dispozici na internetové adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci společnosti Exeltis Czech s.r.o. se sídlem Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4, www.exeltis.cz
Reference: 1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F et al. Guidelines on Urinary Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2020. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>; 2. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis 2011;15(11):732-9; 3. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016;29(2):321-47; 4. Fajfr M, Louda M, Paterová P et al. Fosfomycin trometamol – staronové antibiotikum v urologické praxi. Urol Praxi 2015;16(4):148-150; 5. Cai T, Tamanihi I, Tascini C et al. Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2020;203(3):570-578; 6. Iankov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting system database. Infect Dis Ther 2015;4(4):433-58; 7. SPC Urifos 3g, poslední revize textu 6.9.2020.



a často i hematurie. Kromě kultivace moči se doporučuje i odběr hemokultur. Léčba se řídí doporučeními pro komplikovanou IMT, antibiotika jsou podávána minimálně 4 týdny.

Syndrom chronické pánevní bolesti zahrnuje bolesti v podbřišku a křížové oblasti, nespecifické potíže při mikci, defekaci. V moči je normální nález a kultivace vychází negativní. V tomto případě je indikováno neurologické vyšetření.

Při neúspěchu diagnostiky a léčby IMT je nutno pomýšlet také na **atypické bakterie** jako na možné uropatogeny. Jedná se o infekce vyvolané chlamydiemi, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* a *Mycoplasma genitalium*. Tyto infekce jsou sexuálně přenosné a v populaci se vyskytují často. Diagnostika je možná průkazem antigenů v moči, PCR, kultivací nebo imunofluorescencí. V léčbě jsou efektivní makrolidy a doxycyklin. U *Mycoplasma hominis* není účinný doxycyklin, lze podávat fluorochinolony (ciprofloxacin nebo ofloxacin). Symptomy infekce dolního močového traktu se manifestuje také **gonorea**, resp. gonokoková uretritida. U recidivujících IMT je vhodné vyloučit gynekologickou příčinu a při vleklém průběhu indikovat imunologické vyšetření k vyloučení imunodeficitu.

Antibiotická rezistence

Aktuálním problémem léčby bakteriálních infekcí jsou narůstající rezistence

vůči antibiotikům. Jedná se především o schopnost bakterií produkovat **beta-laktamázy**, tedy enzymy inaktivující beta-laktamová, ale i některá další nepříbuzná antibiotika. Patří sem například ESBL (extended spectrum beta-lactamase) nebo AmpC produkované řadou bakterií (*E. coli*, Klebsiella, Proteus, *Morganella morganii* a další). Účinné jsou u těchto rezistentních kmenů karbapenemy, k ostatním beta-laktámům je rezistence. Naopak karbapenamázy štěpí všechny beta-laktamy a léčba infekcí způsobených takovými bakteriemi je velmi problematická. Pro případ léčby infekcí způsobených multirezistentními kmeny bakterií jsou vyhrazena záložní antibiotika a trvale probíhá snaha o vývoj antibiotik nových nebo chráněných novými inhibitory beta-laktamázy. Rezistence je na tomto místě zmíněna především z toho důvodu, že na minimalizaci jejího vzniku se mohou podílet všichni lékaři **dodržováním preventivních a doporučených postupů k léčbě infekcí**. Na prvním místě je vždy důsledná hygiena rukou. Dále bych zdůraznila zásadu neléčit asymptomatickou bakteriurii a respektovat doporučení pro léčbu nekomplikovaných IMT. Velmi rizikové je z hlediska vzniku rezistence podávání fluorochinolónů. Značný nárůst rezistence v poslední době byl zaznamenán také u cotrimoxazolu. Naopak nízká rezistence je spojena s nitrofurantoinem a fosfomycinem, které bychom při léčbě nekomplikovaných IMT měli preferovat.

Močový mikrobiom

V současné době se obrací pozornost k jevu zvanému močový mikrobiom. Bylo zjištěno, že moč není sterilní tekutinou, jak se dosud myslelo, ale naopak poskytuje útočiště rozmanité populaci mikroorganismů.

Výsledky studií naznačují, že by močový mikrobiom mohl hrát roli v udržování homeostázy v urogenitálním traktu. Složení mikrobiomu je ovlivněno řadou faktorů, například věkem či pohlavím, ale i případnými urologickými onemocněními a jejich léčbou. Jsou studovány konkrétní změny mikrobiomu u konkrétních urologických diagnóz, což je bohužel komplikované značnou interindividuální variabilitou močového mikrobiomu. Cílem výzkumu je především zjištění, zda manipulace s močovým mikrobiomem může být v nějakém směru zdravě prospěšná.

Závěr

Respirační a urogenitální infekce jsou nejčastěji řešené infekce v ordinaci lékaře. Ačkoliv je riziko závažného postižení při IMT malé, může dojít k jizvení ledvin při sporadické i opakované infekci a bakteriemi z IMT může být život ohrožujícím emergentním stavem. Správný postup při stanovení diagnózy a léčby nelze podcenit ani z důvodu narůstající bakteriální rezistence.

Literatura

1. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2017;147(12):2282-2288. doi: 10.3945/jn.117.254961. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29046404.
2. Korbelt L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health* 2017;37(4):273-279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28978286.
3. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med* 2016;22(11):946-957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27692880; PMCID: PMC5159206.
4. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54. doi: 10.1001/jama.2014.303. PMID: 24570248; PMCID: PMC4194886.
5. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urology* 2001;40(5):576-588. doi: 10.1159/000049840.
6. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(21):361-7. doi: 10.3238/arztebl.2010.0361. Epub 2010 May 28. PMID: 20539810; PMCID: PMC2883276.

Sebevražedné jednání:

motivy, rizika, prevence, pandemie

MUDr. Helena Kučerová, HonDG

Emeritní odborný psychiatr, Soukromá psychiatrická ordinace, Hranice, okr. Přešov

Sebevražedné jednání je problémem světovým a týká se nejen medicíny, ale i celé společnosti. Motivy sebevražedných aktivit jsou individuální. U jedinců s psychickou poruchou je hlavním motivem stav, který pacient vnímá jako nesnesitelný, a rozhodne se odstranit sebe jako objekt trápení, protože samotné trápení odstranit nemůže (deprese, trýznivé nebo imperativní halucinace). Hlavními riziky sebevražedného jednání jsou psychické poruchy, především schizofrenie, hluboké deprese a nadužívání návykových látek a činností, dále úmrtí v rodině, osamocení, nezaměstnanost, vážné tělesné onemocnění, mužské pohlaví a další. V současné pandemii koronaviru se zvyšuje riziko výskytu duševních poruch, zejména depresí, anxiety, abúzu alkoholu a drog, domácího násilí a sebevražd. Při vyšetření pacienta je třeba věnovat těmto tématům pozornost. Pro prevenci je důležité zavčas diagnostikovat a léčit duševní poruchu a posilovat duševní odolnost (resilienci) jak psychicky nemocných, tak lidí zdravých. Je uvedena kazuistika 33letého muže s diagnózou závislosti na alkoholu se sebevražednými úvahami, který po léčbě řadu let abstinovat.

Téma sebevražedných aktivit a dokonaných sebevražd je závažným celospolečenským problémem v celém světě. Zabývají se jím různé vědecké disciplíny, jako filozofie, psychologie, sociologie i ekonomie, avšak největší podíl náleží medicíně, a to především psychiatrii. Nicméně tato problematika zasahuje i do ostatních lékařských oborů, kdy lékaři a sestry obeznámení s možným nebezpečím sebevražedného jednání již mnohokrát zachránili život pacientům, kteří si chtěli sáhnout na život. V neposlední řadě se tato prevence týká každého z nás, protože včasné rozpoznání suicidálního nebezpečí hrozícího někomu v rodině, ve škole, na pracovišti či jinde může ve značné míře zabránit tragickým následkům.

O sebevraždách dokonaných i nedokonaných bylo u nás i ve světě již napsáno mnoho pojednání a knih. Byly provedeny výzkumy nejrůznějšího druhu z hlediska motivů, způsobů provedení a rizik. Je to velmi zajímavé čtení, avšak vzhledem k rozsahu problematiky, množství autorů a rozličných metodik nejsou závěry těchto

výzkumů statisticky srovnatelné, a není tedy možné učinit jednoznačný všeobecný závěr. Přesto však z této bohaté literatury je možno si představit, co všechno může člověka vést k sebevražednému jednání a jaká všeobecná rizika ve společnosti jsou z tohoto hlediska důležitá.

Motivy sebevražedných aktivit

Především je třeba si uvědomit, že motiv rozhodnutí skoncovat se životem vlastní rukou je přísně individuální záležitostí.^{9, 19, 20} Je to tak velice osobní, že někdy i velmi blízcí lidé tohoto nešťastníka nedovedou jeho důvody pochopit. Záleží totiž na tom, co je pro dotyčného tak nesnesitelné, že už nechce být na světě. Tento myšlenkový tok a emocionální prožívání má každý člověk jiné a u stejného jedince se také mění v různých životních situacích. Mládenci, jež opustila dívka, se v depresivním rozpoložení může zdát, že už nedokáže dále žít, pacientovi, jemuž právě diagnostikovali rakovinu, se může jevit jeho další život nepředstavitelný, a přitom za

několik dní či týdnů mohou oba nahlížet na tento problém úplně jinak.

Přísně individuální motivaci suicidálních aktivit můžeme ještě lépe vidět u pacientů s vážnou psychickou poruchou, tedy především u těch, kteří se nacházejí v psychotickém stavu. Psychotický stav je porucha osobnosti v její integritě.¹⁸ Jednotlivé složky osobnosti (vnímání, myšlení, emotivita, jednání a vůle a další) nejsou v harmonii, nýbrž fungují více či méně chaoticky. To se navenek projevuje různými psychotickými příznaky, jako jsou poruchy vnímání (halucinace), poruchy myšlení (nesouvislé myšlení a bludy), poruchy jednání a vůle (katonní symptomy) a další. Pacient nemá náhled chorobnosti. Tento psychotický stav, tedy psychóza v obecném slova smyslu, se vyskytuje především u těžkých forem depresí, u schizofrenie, u delirií nebo u těžkých demencí. Psychotický stav může být pro nemocného tak velice trýznivý, že pacient není schopen jej již déle snášet a sáhne si na život.

V hluboké depresi pacient prožívá stav tak značného smutku, zoufalosti

a beznaděje, že se rozhodne spáchat sebevraždu, aby odstranil objekt tohoto trápení, protože trápení samo odstranit nemůže. Motivacemi depresivních nemocných k suicidálnímu jednání jsou často také bludy mikromanické – bludy méněcennosti nebo bludy sebeobviňování – bludy autoakuzací. Při nich pacienti líčí, že se cítí zbyteční a špatní, a že si tedy nezaslouží být na světě, nebo že provedli něco hrozného a zaslouží si smrt jako trest (např. blud, že zavinili něčí úmrtí, povodeň, válku apod.).

Poměrně častou motivací sebevražedného jednání je také blud hypochondrický, tedy blud tělesné nemoci, která však nemá somatický podklad. Pacient může cítit skutečnou bolest v různých částech těla nebo mít různé nepříjemné pocity na kůži či ve vnitřních orgánech (cenestopadie), ale žádným vyšetřením nelze zjistit jakoukoli tělesnou poruchu.¹⁸ Tyto pocity bolesti a cenestopatie jsou poruchou vnímání, jsou to tělové (případně viscerální) halucinace, které pak nemocný bludně interpretuje a vysvětluje si je obvykle vážnou tělesnou nemocí, jako je rakovina, onemocnění AIDS, různé parazitózy apod. Problémem bývá, že tito pacienti mají anozognozi (nemají náhled chorobnosti), jsou naprosto nekritičtí a jen obtížně se dají přesvědčit k návštěvě psychiatra a k potřebné psychiatrické terapii. Jsou naopak vysoce riziková z hlediska sebevražedného jednání, zejména jsou-li přesvědčeni o nevléčitelnosti své domnělé nemoci. Hypochondrický blud se vyskytuje nejčastěji u těžkých depresí a u poruch schizofrenního okruhu.

K sebevražednému jednání mohou pacienta také vyprovokovat sluchové halucinace, jimž pacienti obvykle říkají „hlasy“. Bývají to halucinace imperativní (příkazové), které pacientovi přímo nařizují, aby spáchal sebevraždu, jindy to mohou být halucinace, kdy „hlasy“ pacientovi nadávají, spílají, vysmívají se mu. Pacienta to trápí, nemůže se toho sám zbavit, a tak se rozhodne své trýznění ukončit smrtí. Je to podobná motivace jako u hluboké deprese, kdy nemocný likviduje objekt trápení, protože samotné trápení ukončit nemůže.

Vidíme tedy, že motivy sebevražedných aktivit jsou velmi různé a velmi individuální a jsou pro okolí často málo srozumitelné. Zdraví lidé se totiž těžko vžívají do pocitů člověka, který nechce žít, když z jejich pohledu k tomu nemá důvod a život by ho měl těšit. Jenže zde nejde o „objektivní“ pohled zdravých lidí,

zde jde o subjektivní prožívání soukromého zoufalství a o individuální žebříček hodnot. Pro jedince páchajícího sebevraždu je např. ztráta partnera, ztráta pracovní perspektivy nebo trýznivá deprese či halucinace dostatečně závažným důvodem nežít, i když okolním lidem to může připadat malicherné. Ovšem pro včasné zachycení rizika sebevražedného jednání zmíněného jedince je důležité pochopit právě jeho pohled na věc a mít dostatečnou empatii pro jeho pocity.^{19, 20}

Celospolečenská rizika sebevražedného jednání

V naší i světové literatuře je uvedena řada rizikových faktorů, které mohou usnadnit sebevražedné aktivity u lidí k tomu náchylných. Patří mezi ně především duševní poruchy, zejména schizofrenie, deprese a nadužívání návykových látek a činností, dále ztráta blízkého člověka, osamocení, nezaměstnanost, onkologické onemocnění, mužské pohlaví, válka, povodeň, Vánoce, jaro, podzim, pondělí a řada dalších.^{2, 7, 8, 10, 11, 25} Jak jsem se již zmínila, zkoumané soubory jsou velice nesourodé a výsledky se různí.

Řada autorů se však shoduje v tom, že sebevražedné aktivity podporuje stres.^{7, 24} Proto povolání, která jsou vysoce stresová, jsou také vysoce riziková z hlediska sebevražedného jednání. Patří sem mimo jiné i povolání lékařské. Italští autoři²⁴ ve své studii uvádějí data z podzimu 2019 o sebevražednosti lékařů, která byla pětkrát až sedmkrát vyšší než v ostatní populaci. Jejich příčiny jsou: značné pracovní nasazení, často pod tlakem vysokého výkonu, málo času na odpočinek, neustálá konfrontace s traumaty pacientů, se smrtí, s lidmi duševně nemocnými, zvyšující se nároky pacientů zejména na empatii lékaře, vysoká administrativní zátěž, nedostatečná podpora managementu a nadměrná elektronická komunikace místo osobní.

Pokud jde o hromadné katastrofy, jako jsou povodeň, zemětřesení nebo války, někteří autoři zaznamenali pokles počtu sebevražd, jiní naopak vzestup.^{8, 16, 20} Osobně se domnívám, že i zde záleží na individuální odolnosti postižených lidí a také na době časového odstupu od pohromy. Například v koncentračních táborech za druhé světové války vzdor strašným podmínkám počet sebevražd klesl,²⁰ nicméně poválečné posttraumatické stresové poruchy těchto bývalých vězňů byly četné. Podobně v době po-

vodní, kdy bylo třeba zachraňovat zvířectvo a majetek, lidé nepodléhali depresím, naopak byli vysoce aktivní, avšak později se u nich projevily typické posttraumatické příznaky.¹⁶ Srovnatelnou hromadnou katastrofou jsou také různé pandemie, které lidstvo během staletí postihovaly. V současné době celý svět čelí pandemii koronaviru SARS-CoV-2 (je pojednáno dále).

Prevence sebevražedného jednání

Nejlepší prevencí sebevražedných aktivit je včasné rozpoznání vážného psychického problému postiženého, nepodceňování jeho hovorů o sebevraždě, včasné léčení psychické poruchy a dodržování zásad jejího doléčování.¹⁹ To se týká především osob, u kterých již psychická porucha vznikla a které jsou v péči lékařů a pod dohledem svých příbuzných. Obtížnější je rozpoznat, že se u dotyčného člověka o psychickou poruchu jedná. První signály ohlašující podezření, že s ním není něco v pořádku, obvykle zaznamená rodina, kolegové nebo přátelé.²¹ Tento člověk o svém trápení často hovoří a nejednou i výslovně řekne, že by si nejradši něco udělal nebo že si chce něco udělat, ale jeho okolí tomu nepřikládá dostatečnou váhu. Mezi laiky je totiž stále rozšířeno rčení, že kdo o sebevraždě mluví, ten si nic neudělá. Chyba lávky. Opakovaně odborníci varují, že to zdaleka není pravda,^{19, 20, 24} ale naše společnost bohužel na poruchy psychiky stále pohlíží jako na něco druhořadého, málo významného nebo ponižujícího. Jedním z důležitých opatření pro snížení sebevražedného jednání v populaci je tedy zlepšení její informovanosti o této problematice.²¹

Významnou roli pro prevenci duševních poruch a sebevražedných aktivit hraje posilování psychické odolnosti a harmonický rozvoj osobnosti každého jedince. Zejména nyní, kdy se celá společnost nachází v zátěžové situaci kvůli pandemii koronaviru a jejím následkům, je třeba cíleně pracovat na zvyšování odolnosti vůči stresu, což také zlepšuje naši imunitu vůči infekcím. V poslední době se pro tuto činnost ujal pojem resilience. Byl převzat z fyziky²³ a vyjadřuje schopnost materiálů vrátit se do původní podoby poté, co byly pod nějakým tlakem deformovány. V přeneseném smyslu to tedy znamená jakousi elasticitu osobnosti, která se dokáže po psychickém tlaku či traumatu opět vrátit ke svým původním schopnostem a do své původní výkonnosti. Trénování této schopnosti je potřebné nejen u lidí

Dovolujeme si Vás pozvat na

II. ČESKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD

12. - 15. září 2021

POSUN
TERMÍNU

10. - 17. května 2021

NH Collection Olomouc Congress
(Legionářská 1311, 779 00 Olomouc)

POŘADATELÉ:



Více informací na www.hematology2021.cz

zdravých, ale zejména také u pacientů s vážnými psychickými poruchami, např. u nemocných schizofrenií. V tomto případě hovoříme o psychiatrické rehabilitaci a její metody jsou používány po mnoho desetiletí.¹⁸

Výzkumem a prevencí sebevraždnosti v naší republice se kromě jiných pracovišť^{2,9} zabývá Národní ústav duševního zdraví v Praze, který vydal významné podklady pro Světovou zdravotnickou organizaci.¹³

Pandemie koronaviru a sebevraždná rizika

Pandemie koronaviru zvyšuje riziko sebevraždného jednání na celém světě. Je spojena s vysokou psychickou zátěží obyvatel. Značným stresorem je samotná nemoc COVID-19, která, jak říká J. Konvalinka, „leží přesně na hranici mezi banalitou a tragédií“.²² U některých lidí probíhá jen lehce, nebo dokonce latentně, u jiných vede k těžké pneumonii a relativně často

i ke smrti. Ke dni 10. 1. 2021 bylo podle údajů Univerzity Johnse Hopkinse¹⁴ od počátku pandemie celosvětově nakaženo 90 045 410 osob a na komplikace doprovázející COVID-19 zemřelo 1 930 000 osob. Česká republika je v počtu nakažených na 20. místě a v počtu zemřelých na 25. místě. Ke dni 10. 1. 2021 bylo v ČR zjištěno celkem 835 454 nakažených, 6622 hospitalizovaných a 13 272 zemřelých.

O viru dosud není dostatek informací, výzkumné studie někdy docházejí k roz-

Kazuistika

Muž narozený roku 1978, rozvedený, zpočátku bydlící sám, později s přítelkyní. Otec jednoho syna. V rodině nebyla zjištěna psychiatrická zátěž. Pacient měl vzdělání středoškolské, pracoval ve stavebnictví. Dosud vážněji nestonal. Problémy se zdravím začal mít od roku 2010, tedy ve svých 32 letech, kdy dostal první epileptický záchvat typu grand mal v důsledku nadměrného požívání alkoholu. Pacient však alkoholu holdoval dál a epileptický záchvat se opakoval v roce 2011. Při něm pacient upadl na betonovou podlahu a utrpěl těžké poranění hlavy. Na CT byly zjištěny tři hemoragie (frontálně bilaterálně a jedna temporálně vlevo), které nebyly řešeny chirurgicky. Délka bezvědomí nebyla uvedena, po jeho odeznění byl pacient hospitalizován na psychiatrickém oddělení pro delirium tremens a tam také absolvoval odvykací protialkoholní léčbu. Po propuštění v únoru roku 2012 (tedy ve svých 34 letech) se začal doléčovat v méj ordinaci.

Při vstupním vyšetření pacient přiznal značný abúzus alkoholu před úrazem, zpočátku pivo a později i tvrdý alkohol, kterého byl schopen vypít i dva litry denně. Někdy pil nepřetržitě třeba dva měsíce. Míval těžké stavy depresí, ve kterých uvažoval o sebevraždě, konkrétně o tom, že by skočil pod vlak. Vlastně ho od sebevraždy „zachránil“ druhý epileptický záchvat, po němž následovaly zmíněné hospitalizace a léčba. V dalších čtyřech letech pacient pravidelně docházel do méj ordinace na kontroly a na psychoterapii včetně arteterapie. Po celou dobu abstinovat, pracoval a našel si přítelkyni, která pak sama dohlížela na jeho abstinenci, takže doléčování v méj ordinaci ukončil.



Téma „Čeho se bojím“. Pacient se obával, aby neporušil abstinenci. Za oknem vidí kamarády, kteří se veselí při alkoholu, on sám (černá postava vlevo) je doma, má sice na alkohol chuť, ale už se nenapije.

dílným a nejednou i protichůdným výsledkům, virus mutuje, takže co platí dnes, nemusí platit zítra. Na COVID-19 není zatím dostatečně účinný lék. Současné vakcíny několika firem nejsou dosud dlouhodobě podávány a názory na jejich efektivnost i bezpečnost se různí. Dalším velkým stresorem jsou celostátní a celosvětová restriktivní opatření proti šíření viru, která jsou značně nepříjemná, trvají již dlouho a situace naznačuje, že ještě dlouho trvat mohou. Výrazně se omezují sociální kontakty, lidé se nemohou navštěvovat a scházet se v rámci různých zábavních a sportovních aktivit (restaurace, koncerty, divadla, sportovní utkání aj.). Je omezena výuka ve školách. Objevují se problémy ekonomické, lidé se obávají ztráty zaměstnání, snížení příjmů, mnozí jsou zadlužení a pociťují hrůzu z budoucnosti. Tyto a mnohé další problémy, které s sebou pandemie přináší, znamenají značné psychické napětí a nelze se divit, že mnozí lidé upadají do depresivních stavů, které mohou vyústit až v sebevražedné jednání.^{2, 3, 4, 5}

K tomu přistupuje složitá situace ve zdravotnictví. Covid postihuje také lékaře, sestry a další pracovníky, pečovatele v domovech pro seniory, v hospicích a v podobných zařízeních, takže chybí ti, kteří mají léčit a pomáhat. Personál, který je schopen pracovat, je přetížený a mnohdy již vyčerpaný a vyhořelý.^{12, 15, 24} Takže i mezi zdravotníky a pečovateli samotnými hrozí deprese a sebevraždy.

Kromě nárůstu různých depresivních stavů u lidí dosud zdravých se zhoršuje také psychika u pacientů s periodickou velkou depresí, bipolární afektivní poruchou a schizofrenií, které se často manifestují nikoli jako reaktivní deprese, ale jako relaps psychózy, která byla dosud ve více či méně kvalitní remisi. Kromě doprovodné pokleslé nálady se tedy často setkáváme s propuknutím halucinací a bludů.⁵

Zvýšená stresová zátěž u řady lidí také vede ke zvýšenému pití alkoholu a užívání drog.^{1, 3, 5} Mnozí, kteří se pohybují již na hraně mezi konzumací a závislostí, tak snadno tuto hranici překročí a závislost se u nich rozvine v plné míře, včetně delirií, halucinóz a těžkých depresí, které rovněž zvyšují riziko sebevraždy. Zvyšuje se také výskyt domácího násilí.¹

V této situaci je tedy zvýšená potřeba psychiatrů, jichž však i v klidnějších dobách bývá nedostatek, takže jejich roli nyní často budou nuceni převzít lékaři jiných oborů, a to alespoň na krátkou dobu a v akutních případech, pokud široko daleko žádný psychiatr není. Nerada to říkám, ale bohužel až v současné krizové situaci někteří lidé nahlížejí potřebnost oboru psychiatrie a uvědomují si, že je stejně důležitou součástí medicíny jako obory ostatní.

Psychiatrické vyšetření a léčba

Základem psychiatrického vyšetření, ale i terapie, je rozhovor s pacientem.

Tím se psychiatrie odlišuje od ostatních lékařských oborů a zároveň se přibližuje psychologii, od níž se zase liší mimo jiné tím, že používá léky. Avšak nosným prvkem v diagnostice i terapii psychických poruch je vztah lékaře a pacienta, který je založen na vzájemné důvěře. Jako u každého jiného onemocnění je při psychiatrickém vyšetření velice důležitá anamnéza, která bývá velmi podrobná a týká se celého dosavadního života pacienta. Už při odebrání anamnézy a při úvodním vyšetření si lékař všímá nejen obsahu pacientovy řeči, ale i její dynamiky, koherence, intonace a dalších znaků, které jsou pro diagnózu nezbytné, a pozoruje také pacientovu mimiku a další prvky nonverbální komunikace. Rozhovor tedy není jen prosté získávání informací, ale je -to již první navazování terapeutického vztahu. Ovšem v současné koronavirové době je tento diagnosticko-terapeutický nástroj narušen nutností používání obličejových roušek či respirátorů a potřebným osobním odstupem kvůli riziku nákazy. Navíc kontrolní vyšetření je často třeba provádět pouze telefonickým nebo elektronickým spojením, což nemůže nahradit osobní kontakt a zvyšuje riziko lékařova omylu, včetně přehlédnutí nebezpečí sebevražedných myšlenek či konkrétních úmyslů skoncovat se životem.

Základní psychiatrické vyšetření běžně provádějí také praktičtí lékaři, na které se pacient s duševními problémy často obrací jako první. Ovšem mnohdy se tito pacienti ocitnou i v péči lékařů jiných oborů, a to jak na odděleních lůžkových, tak v ambulancích. Mnoho lidí může pod vlivem stresu své reaktivní a neurotické potíže somatizovat a také je třeba očeká-

vat větší výskyt onemocnění, na jejichž vzniku se psychika podílí značnou měrou (hypertenze, infarkty myokardu, mozkové mrtvice, gastrointestinální poruchy, onkologická onemocnění apod.). Za řadou somatických potíží se může skrývat latentní nebo nepříliš manifestní deprese doprovázená sebevražednými úvahami. Je proto vhodné všimnout si také nálady somatických pacientů a na jejich pocity se zeptat. Velmi důležitým diagnostickým pomocníkem je spánek, neboť různé druhy insomnie mohou závčas signalizovat depresi nebo jinou psychickou poruchu.

Pokud jde o medikaci psychofarmak, je samozřejmě nejlepší, když ji nasadí psychiatr, který má možnost ordinovat i nejmodernější antidepresiva, jako jsou venlafaxin, agomelatin nebo vortioxetin. V současné mimořádné době to ovšem není vždycky možné. Rozhodující je proto rozpoznat, zda se jedná, nebo nejedná o psychotický stav, event. odhadnout, jak velké je riziko sebevražedného jednání pacienta. To není snadné ani pro zkušeného psychiatra, takže v případě nebezpečí suicidia je vždy lépe pacienta odeslat do psychiatrického lůžkového zařízení. Tamní přijímací psychiatr pak posoudí, zda hospitalizace je, nebo není nutná. Pokud stav pacienta psychotický není a může pobývat na otevřeném somatickém oddělení nebo být doma, pak i lékař nepsychiatr má možnost podat některá psychofarmaka. V tomto případě je velmi důležitým ukazatelem spánek. Pokud pacient udává depresivní náladu s úzkostmi a špatně spí, pak můžeme podat večer mirtazapin v dávce 15 mg, později až 30 mg p. o., nebo trazodon 25 mg až 50 mg p. o. Pokud pacient spí dobře, ale je spíše zpomalený a skleslý dopoledne a přes den, podáme ráno citalopram v dávce 10 mg, později 20 mg, nebo sertralín v dávce 50 mg. Toto je však pouze orientační náčrt jednoduchého zaléčení lehkých depresivních příznaků somatických pacientů, podrobnější pravidla psychofarmakoterapie překračují rozsah tohoto článku.^{6, 17}

Na závěr si dovoluji uvést citát **Jeana Dausseta**, nositele Nobelovy ceny: „Již po několik století se medicína snaží léčit. Dnes je jejím hlavním cílem spíše předcházet než léčit. **Abychom ale mohli něčemu předcházet, je potřeba předvídat.**“¹⁹

Literatura

1. Abdo C, Miranda EP, Santos CS, et al. Domestic violence and substance abuse during COVID-19. A systematic review. *Indian J Psychiatry* 2020;62(S3):337-342.
2. Anders M. Sebevražednost - závažný zdravotně-společenský problém s možností prevence. *Čas Lék Čes* 2017;156:58-67.
3. Andrade C. Covid-19 and lockdown: Delayed effects on health. *Indian J Psychiatry* 2020;(S3):247-249.
4. Angermannová A. Na vrub pandemie připišeme desítky případů sebevražd, odhaduje psychiatricka. *iDnes.cz* 22.12.2020.
5. Burn W, Budholkar S. Impact of COVID-19 on mental health: Update from the United Kingdom. *Indian J Psychiatry* 2020;62(S3):65-72.
6. Dreher J. *Psychofarmakoterapie*. Praha: Grada Publishing, 2017.
7. Frueh BC, Madan A, Fowler JC, et al. „Operator syndrome“: A unique constellation of medical and behavioral health-care needs of military special operation forces. *Inter J Psychiatry Med* 2020;55(4):281-285.
8. Hagaman AK, Wagenaar BH, McLean KE, et al. Suicide in rural Haiti: clinical and community perception of prevalence, etiology and prevention. *Social Sci Med* 2013;83:61-69.
9. Havránková O. Sebevražedná tématica. In: Vodáčková D, et al. *Krizová intervence*. Praha: Portál 2012:482-499.
10. Haw C, Hawton K. Suicide is a complex behaviour in which mental disorder usually plays a central role. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(1):13-15.
11. Hawton K. Suicide prevention: a complex global challenge. *Lancet Psychiatry* 2014;1(1):2-3.
12. Izakova L, Breznocskova D, Jandova K, et al. What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic? *Indian J Psychiatry* 2020;62(S3):459-466.
13. Kasal A, Bechyňová L, Daňková Š, Melicharová H, Winkler P. Situační analýza prevalence sebevražd v České republice. Podklady pro národní akční plán prevence sebevražd 2020-2030. Světová zdravotnická organizace, Regionální úřad pro Evropu, Praha 2019.
14. Koronavirem se už na světě nakazilo více než 90 milionů lidí, mrtvých jsou 2 miliony. *Aktuálně.cz*, 10.1.2021.
15. Kňazovický L. Pro personál je to obrovský stres, pacientů s těžkou pneumonií je až 10x více, říká vrchní sestra z covidového oddělení. *EuroZprávy.cz* 17.12.2020.
16. Kučerová H. Reakce pacientů psychiatrické ambulance na povodně v roce 1997. *Čes Slov Psychiat* 1999;95(7):476-482.
17. Kučerová H. *Psychofarmaka, taktika a strategie léčby*. In: Kučerová H. *Psychiatrické minimum*. Praha: Grada Publishing, 2013:71-76.
18. Kučerová H. *Bolest v psychiatrii*. Praha: Galén, 2018.
19. Kučerová H, Haškovcová H. *Sebevraždy*. Praha: Galén, 2020.
20. Morávek M, Šulc J. Sebevražda. In: Šulc J, Dvořák J, Morávek M. *Člověk na pokraji svých sil*. Praha: Avicenum 1984:158-167.
21. Nakao M, Takeuchi T. The suicide epidemic in Japan and strategies of depressive screening for its prevention. *Bull WHO* 2006;84(6):492-493.
22. Palán A, Šibík J. Spánek rozumu plodí příšery. Jan Konvalinka v rozhovoru o covidu, právu na omyl a historickém optimismu. Praha: Prostor, 2020.
23. Shastri PC. Resilience: building immunity in psychiatry. *Indian J Psychiatry* 2013;55(3):224-234.
24. Ventriglio A, Watson C, Bhugra D. Suicide among doctors: a narrative review. *Indian J Psychiatry* 2020;62(2):114-120.
25. Žirková I. Sebevražda. In: Hosák L, Hrdlička M, Libiger J, et al. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Karolinum, 2015:538-550.

Specifika komunikace a nové výzvy při sdělování závažných zpráv během pandemie COVID-19

MUDr. Barbora Mechúrová
Psychiatrická nemocnice Bohnice

Současná epidemiologická situace před nás staví nové komunikační výzvy, s nimiž se musíme jako zdravotníci potýkat. Významnou překážkou během pandemie COVID-19 se stala nemožnost osobních návštěv rodinných příslušníků na nemocničních odděleních a s tím spojená nutnost sdělování informací prostřednictvím telekomunikačních prostředků. V minulosti byly vypracovány mnohé strategie pro usnadnění sdělování závažných zpráv. Všechny tyto komunikační protokoly se shodují v několika základních bodech, které lze využít jak při osobním setkání, tak během telefonního hovoru. Tyto body představují: 1. přípravu na rozhovor, 2. sdělení závažné zprávy, 3. práci s emocemi a 4. plánování dalších kroků. V rámci textu se zaměříme na problematiku sdělování nepříznivých zpráv příbuzným se zaměřením na specifikace telefonické komunikace.

Pandemie onemocnění COVID-19 s sebou přinesla mnohé výzvy a nečekaná úskalí, jimž ve své každodenní praxi již déle než rok ustavičně čelíme. Zdravotníci pociťují úzkost a nejistotu tváří v tvář onemocnění, se kterým mají minimální zkušenosti, zažívají obavy při poskytování péče pacientům, často v posledních fázích jejich života, jsou nuceni dennodenně sdělovat informace o zhoršení stavu nebo úmrtí pacienta telefonicky jejich rodinným příslušníkům či vysvětlovat, proč jejich blízkému nejsou schopni poskytnout adekvátní péči. Toto vše je navíc zvýrazněno faktem, že pacienti umírají na odděleních, kde byla ještě před časem smrt spíše výjimkou nežli pravidlem. Zdravotníci jsou tak vystavováni dalšímu tlaku v podobě sdělování nepříznivých informací, aniž by pro tento úkol získali dostatečnou průpravu nebo měli možnost zdokonalovat své komunikační dovednosti mnohaletou praxí.¹

Mezi lékaře, pacienty a jejich rodinné příslušníky vstupují komunikační bariéry,

kteří proces přirozené mezilidské komunikace znesnadňují. Jedná se nejen o bariéry v pravém slova smyslu v podobě respirátorů a ochranných pomůcek, jež okleštily část nonverbální komunikace na pouhý oční kontakt, či rozestupy, zabránující vyjádření soucitu a poskytnutí podpory dotykem ruky nebo ramene.² Významnou překážkou se stala nemožnost osobních návštěv rodin na nemocničních odděleních, tíže sociální izolace pacientů, kteří často umírají osamocně bez možnosti kontaktu se svými nejbližšími, stejně jako distanční předávání informací cestou telekomunikačních prostředků.³

Ze všech uvedených situací představuje pro zdravotníky distanční sdělování závažných informací nejpálčivější komunikační problém. Z evidence víme, že způsob, jakým pozůstalí obdrží informaci o úmrtí člena rodiny, se jim navždy vryje do paměti.⁴ Forma sdělení navíc významně ovlivňuje proces truchlení.⁵ Ukazuje se, že k nejčastějším obavám zdravotníků při telefonickém sdělování úmrtí patří:

1. nejistota, zda hovoří se správným člověkem,
2. strach, že pozůstalý telefonát neustojí a zdravotník mu nebude schopen na dálku pomoci,
3. obava, že pozůstalý přímo položí otázku, zda jeho blízký zemřel, přičemž zdravotník nedovede zareagovat.⁵

Ačkoli byly v minulosti vypracovány mnohé postupy pro sdělování závažných zpráv, většina z nich se nezaměřuje na specifika telefonní komunikace. Mezi nejpoužívanější komunikační strategie v těchto situacích řadíme protokol **SPIKES**⁶ (Tab. 1), který však předpokládá osobní přítomnost komunikačních partnerů, protokol **GRIEV_ING**⁷ (Tab. 2) zaměřený na sdělování informací o náhlém úmrtí pacienta na emergentních odděleních, **10 kroků pro sdělování závažných zpráv**⁸ či zjednodušený protokol **ABCDE**⁹.

I přes drobné odlišnosti se jednotlivé komunikační přístupy shodují v několika základních bodech, které lze využít

Tab. 1 – Protokol SPIKES pro sdělování závažných zpráv – mnemotechnická pomůcka

Protokol SPIKES pro sdělování závažných zpráv	Význam – upřesnění
S Setting	Příprava situace a zajištění soukromí
P Perception	Zjištění pacientova pohledu na situaci
I Invitation	Zjištění individuální potřeby rozsahu informací
K Knowledge	Sdělení konkrétní nepříznivé informace
E Emotions	Reflexe emocí pacienta
S Strategy and summary	Shrnutí řečeného a návrh dalšího postupu

Tab. 2 – Protokol GRIEV_ING pro sdělování závažných zpráv – mnemotechnická pomůcka

Protokol GRIEV_ING pro sdělování závažných zpráv	Význam – upřesnění
G Gather	Pozvěte rodinu a blízké, ujistěte se, že všechny důležité osoby jsou přítomny.
R Resources	Privítejte další osoby a členy týmu, kteří mohou poskytnout rodině podporu (zdravotní sestra, přátelé, psycholog apod.).
I Identify	Představte sebe, zmiňte jméno pacienta, nechte představit členy rodiny, zjistěte jejich příbuzenský vztah k pacientovi; zjistěte, jaké informace již rodina obdržela.
E Educate	Stručně edukujte o událostech, které předcházely hospitalizaci, a jejím průběhu.
V Verify	Sdělte, že jejich blízký zemřel. Ve svém vyjádření buďte jasní a konkrétní.
— Space	Poskytněte čas a prostor na zpracování informace. Poskytněte emoční podporu.
I Inquire	Nabídněte možnost položit vám otázky a zodpovězte je.
N Nuts and bolts	Věnujte se praktickým záležitostem: pohřební služba, osobní věci zemřelého, možnost spatřit tělo zemřelého.
G Give	Poskytněte svůj kontakt a umožněte rodině se na vás obrátit s pozdějšími dotazy.

jak při osobním kontaktu, tak během telefonního hovoru. Tyto body představují:

1. přípravu na rozhovor,
2. sdělení závažné zprávy,
3. práci s emocemi,
4. plánování dalších kroků.

Příprava na rozhovor

Před každým náročným rozhovorem je esenciální především důkladná příprava, abychom byli schopni zodpovědět případné dotazy. Vhodná je znalost dosavadního průběhu hospitalizace a výsledků provedených vyšetření. Oznamujeme-li úmrtí pacienta, pak bychom měli znát bezprostřední příčinu úmrtí, jakým způsobem se vyvíjel zdravotní stav pacienta před smrtí, jaké intervence byly provedeny, a to včetně život zachraňujících úkonů.

Telefonujeme zásadně z tiché kanceláře či místnosti, která nám umožňuje soukromí po celou dobu hovoru, bez rizika nechtěného vyrušení. Přípravujeme se na potenciálně dlouhý, emotivní rozhovor. Před vytočením telefonního čísla si můžeme provést několik nádechů

a výdechů či jinou formu zastavení se v hektickém pracovním dni.

V úvodu hovoru se představíme, zmíníme, odkud voláme, z jaké nemocnice, případně oddělení. Následně identifikujeme druhou osobu, ptáme se na celé jméno a vzájemný vztah k pacientovi. Pokud jsme již s danou osobou v minulosti komunikovali, můžeme připomenout, kdy ke kontaktu došlo a za jakých okolností. Aktivně se zajímáme, kde se druhá osoba aktuálně nachází (je doma, za volantem, na pracovním setkání, dohlíží na koupající se děti apod.), abychom se ujistili, zda je bezpečné stěžejní téma rozhovoru otevřít. Ptáme se, zda je člověk sám, nebo je poblíž něj někdo blízký, kdo by jej mohl během telefonátu a bezprostředně po něm podpořit. Můžeme volanému navrhnout, aby se přesunul na klidné, bezpečné místo, kde může pár okamžiků mluvit v tichosti a soukromí. Nemá-li takové místo v dané chvíli k dispozici, je možné se domluvit na zpětném zavolání v nejbližším příhodném čase.

Dále zjišťujeme, jaké informace již daná osoba do této chvíle obdržela a kolik toho ví o zdravotním stavu pacienta. Nasloucháme obavám a očekáváním

spojeným s předpoklady o vývoji onemocnění, vnímáme, nakolik se blíží skutečnosti, jaké mezery v informacích nacházíme. Všimáme si rovněž slovníku volaného a způsobu jeho vyjadřování. Zaznamenané výrazy můžeme použít v další části rozhovoru pro usnadnění vzájemného porozumění.

Pro zjištění rozsahu informací, které již rodinný příslušník obdržel, můžeme využít následující otázky:

„Co všechno již víte o současném zdravotním stavu vašeho tatínka/vaší sestry?“

„Jaké informace o jeho/její nemoci vám sdělili ostatní lékaři?“

Sdělení závažné zprávy

Závažnost telefonátu by měla být zřejmá od samého počátku hovoru. Tón hlasu a intonace samy o sobě napovědí volanému, že jej kontaktujeme s důležitou informací, a současně připravují danou osobu na nadcházející sdělení. V průběhu distančního kontaktu jsme ochuzeni o složku nonverbální komunikace, prostřednictvím níž získává náš mozek během mezilidské interakce většinu vysílaných signálů. Je proto důležité hovořit pomalým, klidným hlasem, vyvarovat se snahy o odlehčování situace, informace předávat věcně, zároveň však neopomenout laskavý a empatický přístup.

Osobní přístup

Je vhodné zmínit, že telefonická komunikace není zdaleka ideální pro vzájemně probíhající rozhovor. Dáme tím druhému na vědomí, že bychom mu informaci raději pověděli osobně.

„Mrzí mě, že neexistuje způsob, jak bych s vámi právě teď mohla osobně hovořit. Velmi bych si přála, abych vám tyto informace nemusela sdělovat po telefonu.“

„Uvědomuji si, že telefonát není nejvhodnější prostředek pro tuto konverzaci, a je mi líto, že spolu právě teď nemůžeme být osobně.“

Příprava na následující nepříznivou zprávu

Samotné sdělení vždy zahajujeme krátkým varováním, které má za cíl připravit danou osobu na nepříznivou zprávu, jež následuje. V rámci varování lze zmínit poslední kontakt, který blízký s pacientem měl.

„Obávám se, že pro vás nemám dobré zprávy.“

„Vím, že jste se ženou ještě před pár hodinami mluvil, musím vám o ní však povědět smutnou zprávu.“

Jasně a konkrétní sdělení

Pokud jsme v jakékoliv fázi telefonátu přímo dotázáni, zda pacient zemřel, odpovídáme okamžitě a konkrétně. Sdělení neprodlužujeme, informaci nezamělkujeme. Pokud se volaný sám nezeptá dříve, než k jeho informování přistoupíme, následuje nepříznivá zpráva po výše uvedeném varování. Stejně informaci rozhovoru předáváme jasně, stručně, pokud možno v jedné, maximálně dvou krátkých větách. Cíleně se vyhýbáme eufemismům typu „odešel“, „již není mezi námi“ apod. Explicitně použijeme slovo „zemřel“, abychom předešli jakýmkoliv nedorozuměním. Někdy může být nápomocné uvést stručný popis situace, která předcházela úmrtí.

„Váš bratr před pár minutami zemřel na komplikace spojené s nákazou koronavirem.“

„Vaší ženě se začalo hůř dýchat, začala dechově selhávat, připojili jsme ji proto na ventilátor, ale bohužel se nám ji nepodařilo zachránit. Je mi to moc líto, ale vaše žena zemřela.“

Informace o předpokládaném nepříznivém vývoji

Obdobným způsobem informujeme příbuzné, pokud je pacient stále naživu, ale došlo u něj k výraznému zhoršení stavu s předpokládaným nepříznivým vývojem.

„Plíce vašeho manžela začínají selhávat. Obávám se, že nebude v našich silách jej zachránit.“

„Zdravotní stav vaší maminky se dramaticky zhoršil od okamžiku, kdy jsme spolu naposledy telefonicky mluvili. Mám vážné obavy, že maminka onemocní podlehe.“

V takovém případě se může rodina pacienta začít dotazovat na další terapeutické možnosti ve snaze udržet naději na záchranu jeho života a zotavení. Pokud je daná léčebná metoda v rámci krizového managementu momentálně nedostupná, je lépe skutečnost přiznat a rodině vysvětlit, že jejich blízkému bohužel nemůžeme v současných podmínkách nabídnout více. Informace vždy přinášíme laskavě, soucitně, ale zároveň upřímně a pravdivě.

„Za normálních okolností bychom v tomto okamžiku připojili vašeho tatínka na ventilátor, ale v tuto chvíli nemáme žádný přístroj k dispozici. Je mi opravdu líto, že vám musím sdělit, že vašemu tatínkovi nemůžeme nijak pomoci.“

Práce s emocemi

Nejčastější reakcí na obdržení zprávy o úmrtí blízké osoby je šok, který může být doprovázen řadou emocí, od popření, vzteku, přes smutek, pláč až po odevzdání a přijetí. Ať už je však odpověď příbuzného jakákoliv, měli bychom být připraveni se jeho pocitům bezprostředně věnovat.

Pozůstalému aktivně nasloucháme, všímáme si jeho reakcí, snažíme se jim porozumět a následně je pojmenováváme. Reflektujeme emoce, které jsme u něj zaznamenali, a autenticky na ně reagujeme.

„Slyším, že pláčete. Musí to pro vás být těžké.“

Pokud druhá osoba vzlyká nebo křičí, naší odpovědí může být: *„Rozumím tomu, že je pro vás obtížné obdržet takovou zprávu, obzvláště pak po telefonu.“*

Když příbuzný stále opakuje: *„To nemůže být pravda, tomu nevěřím,“* reakcí může být kupříkladu: *„Chápu, že je těžké připustit, že váš tatínek zemřel, když jste s ním ještě včera hovořil.“* Pokud mlčí nebo slyšíme prosté sdělení: *„Aha, dobře, děkuji za informaci,“* podporu můžeme vyjádřit slovy: *„Vnímám, že vás tato informace hodně zasáhla/že je těžké na takovou informaci reagovat, chtěla byste se mnou mluvit o tom, jak se právě teď cítíte?“*

Unést ticho na druhé straně telefonního drátu je mnohem těžší než při konverzaci tváří v tvář. Chvilí mlčení poskytujeme příbuznému prostor na zpracování informace, není zapotřebí pokračovat za každou cenu v hovoru. Trvá-li mlčení delší dobu, lze jej prolomit větou: *„Nemusíte nic říkat, stále jsem tady,“* nebo reflektováním situace: *„Zdá se, že je toho na vás právě teď hodně.“* Pokud máme obavy o zdraví druhé osoby, stále se neozývá, slyšíme zkrácený dech, přerývané vzlyky, můžeme se optat, zda nemáme přivolat někoho na pomoc.

Pokud je příbuzný během telefonního hovoru sám, můžeme mu nabídnout, že s ním zůstaneme několik dalších chvil ve spojení. Není ovšem cílem udržovat konverzaci, pokud chce druhý odejít nebo preferuje zpracování informace v tichosti, sám se sebou.

„Rozumím, že chcete být sám. Musí to být obrovsky těžké takovou zprávu obdržet. Neumím si představit, jak se právě teď cítíte, ale hluboce s vámi soucítím.“

Plánování dalších kroků

V závěru volání zmiňujeme nutné organizační a administrativní úkony (převzetí osobních věcí zemřelého, kontakt na pohřební službu zajišťující převoz těla apod.), informujeme, kde se právě tělo zemřelého nachází. Pozůstalý může

Tab. 3 – Základní body pro telefonické sdělování závažných zpráv

Telefonické sdělování závažných zpráv rodinným příslušníkům pacienta		
Příprava na rozhovor	<ul style="list-style-type: none"> • Znalost průběhu hospitalizace • Volání v tichu a soukromí • Psychická příprava • Představení se • Identifikace volaného • Kde se volaný právě nachází • Zjištění rozsahu doposud obdržných informací 	<p><i>„Co všechno již víte o současném zdravotním stavu vašeho tatínka/vaší sestry?“</i></p> <p><i>„Jaké informace o jeho/její nemoci vám sdělili ostatní lékaři?“</i></p>
Sdělení závažné zprávy	<ul style="list-style-type: none"> • Připuštění preference osobního kontaktu nad telefonátem • Varování • Sdělení konkrétní nepříznivé informace • Krátké, stručné a jasné věty • Vyhýbání se odborné terminologii • Vyhýbání se eufemismům • Záměrné použití slova „zemřel“ • Poskytnutí času na zpracování informace 	<p><i>„Mrzí mě, že neexistuje způsob, jak bych s vámi právě teď mohla osobně hovořit. Velmi bych si přála, abych vám tyto informace nemusela sdělovat po telefonu.“</i></p> <p><i>„Obávám se, že pro vás nemám dobré zprávy.“</i></p> <p><i>„Váš bratr před pár minutami zemřel na komplikace spojené s nákazou koronavirem.“</i></p>
Práce s emocemi	<ul style="list-style-type: none"> • Očekávání emoční reakce • Připravenost věnovat se silným emocím • Aktivní naslouchání • Reflexe pocitů a zaznamenaných reakcí • Autentický projev • Práce s tichem 	<p><i>„Slyším, že pláčete. Musí to pro vás být těžké.“</i></p> <p><i>„Rozumím tomu, že je pro vás obtížné obdržet takovou zprávu, obzvláště pak po telefonu.“</i></p> <p><i>„Vnímám, že vás tato informace hodně zasáhla/že je těžké na takovou informaci reagovat, chtěla byste se mnou mluvit o tom, jak se právě teď cítíte?“</i></p>
Plánování dalších kroků	<ul style="list-style-type: none"> • Organizační a administrativní úkony • Plán po skončení telefonního hovoru • Informování dalších členů rodiny 	

projevit zájem dostavit se do nemocnice osobně, aby vyslechl detailnější informace.

Před ukončením telefonátu se vždy zajímáme o to, co daná osoba po zavěšení udělá, kam půjde, s kým ze svých blízkých bude informaci sdílet, jaké formy podpory se jí dostane. Pomáháme pozůstalému vytvořit plán na následující minuty a hodiny.

Pokud nám to naše osobní kapacita umožňuje, můžeme pozůstalému nabídnout, že zavoláme rovněž dalším příbuzným zemřelého a pomůžeme mu se sdělením této informace ostatním členům rodiny. Základní body pro telefonické sdělování závažných zpráv jsou shrnuty v **tabulce 3**.

Závěr

V době koronavirové pandemie sdělujeme rodinným příslušníkům informace o zdravotním stavu pacienta, jeho

zhoršení či úmrtí převážně prostřednictvím telefonních hovorů. Ačkoliv byly v minulosti vypracovány četné komunikační protokoly pro usnadnění sdělování závažných zpráv, většina z nich se nezaměřuje na specifika telefonní komunikace. Tato problematika je navíc umocněna tíží pandemie samotné, především pak krizovými situacemi, které jsme nuceni v rámci péče o covid-pozitivní pacienty řešit a v rámci komunikace s rodinami pacientů ošetřovat.

Současná doba přináší urgentní potřebu adaptace dosavadních komunikačních manuálů, stejně jako vývoj zcela specifických, zaměřených na problémové komunikační situace asociované s pandemií COVID-19. Jako příklad nově vypracovaných komunikačních doporučení lze uvést *Příručku pro komunikaci v době COVID-19* publikovanou na online platformě VitalTalk.¹⁰

Ukazuje se, že obzvláště v době pandemie je reflektování emocí podstatnější

než předávání objemného množství informací. Závažné informace je lépe sdělovat po menších částech, uvozených krátkým varováním. A konečně, hodnoty a přání pacienta by měly být základním kamenem plánování léčebného postupu, nejen na konci pacientova života.¹¹ Ačkoliv je třetí z těchto bodů v době koronavirové krize v ohrožení, současná situace by nám neměla zabránit v empatickém naslouchání našim pacientům, otevírání důležitých témat a projevování soucitu a porozumění. Naopak, tyto dovednosti se v dnešní době stávají cennějšími než kdy dřív.

Užitečné odkazy:

Pro více informací o rozvoji (nejen) komunikačních dovedností zdravotníků navštivte webové stránky MedicRise (www.medicrise.cz) nebo sledujte FB stránku MedicRise – Neformální vzdělávání zdravotníků (www.facebook.com/medicrise).

Literatura

1. Soosaipillai G, Archer S, Ashrafian H, Darzi A. Breaking bad news training in the COVID-19 era and beyond. Published online 2020:0-3. doi:10.1177/2382120520938706.
2. André N. Letter to the editor. Covid-19: Breaking bad news with social distancing in pediatric. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28524. doi:10.1002/pbc.28524.
3. Rimmer A. How can I break bad news remotely? *BMJ* 2020;1876(May):2-3. doi:10.1136/bmj.m1876.
4. McCulloch P. The patient experience of receiving bad news from health professionals. *Prof Nurse* 2004;19(5):276-280.
5. Wright B. Sudden death : a research base for practice. 2nd ed. Churchill Livingstone; 1996.
6. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Gliner G, Beale EA KA. SPIKES – A six-step protocol for delivering bad news - (2000) Baile. *Oncol* 2000;5(4):2000. <https://youtu.be/jZo9BTOT4q8>.
7. Hobgood CD, Tamayo-Sarver JH, Hollar DW, Sawning S, Griev_Inng: Death notification skills and applications for fourth-year medical students. *Teach Learn Med* 2009;21(3):207-219. doi:10.1080/10401330903018450.
8. Kaye P. Breaking bad news: a 10 step approach. *EPL Publications* (January 1, 1996); 1996.
9. Vandekieft GK. Breaking bad news. *Am Fam Physician* 2001;64(12):1975-1978.
10. Discussion of unwelcome news during Covid-19 pandemic: a framework for health and social care professionals. *Heal Educ Engl Program*. Published online 2020.
11. Back A, Tulsy JA, Arnold RM. Communication skills in the age of COVID-19. *2020;2019:19-21*. doi:10.7326/M20-1376.

BEZPEČNÝ VZDUCH

SPOLEHLIVÉ A ÚSPORNÉ ŘEŠENÍ

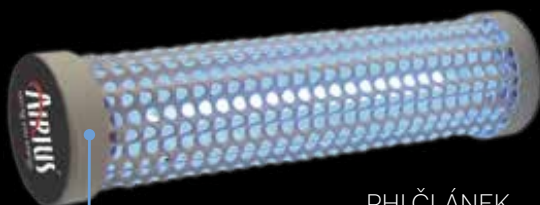
OCHRÁNÍ VÁS NEJEN PŘED ŠÍŘENÍM KORONAVIRU



LIKVIDUJE

99,9 %

CHOROBOPLODNÝCH
ZÁRODKŮ A VIRŮ



PHI ČLÁNEK
AIRIUS PureAir
NIČÍ PLÍSNĚ, BAKTERIE
A VIRY VČETNĚ COVID-19



NEPRODUKUJE OZÓN



EKONOMICKÉ ČIŠTĚNÍ VZDUCHU I POVRCHŮ 24 HODIN DENNĚ ZA PŘÍTOMNOSTI LIDÍ.
ZÁRUKA 2 ROKY NA PHI (ČISTICÍ) JEDNOTKU A 5 LET NA VENTILÁTOR.
VELMI ÚSPORNÝ A BEZÚDRŽBOVÝ PROVOZ, SNADNÁ INSTALACE.
NEJMENŠÍ JEDNOTKA ZLIKVIDUJE VÍCE NEŽ 97 % VZDUŠNÝCH
BAKTERIÍ A VIRŮ NA PLOŠE AŽ 72 m² / 271 m³.
GARANCE 120 DNÍ VRÁCENÍ PENĚŽ.

AIRIUS[®]

BEZPEČNÝ VZDUCH

NEPŘETRŽITÉ ČIŠTĚNÍ
VZDUCHU I POVRCHŮ

Pro více informací nás neváhejte kontaktovat na: info@airius.cz | Tel.: +420 602 312 175 | www.airius.cz

Technologie ActivePure nevytváří škodlivé chemikálie, ale využívá přirozeně se vyskytující sloučeniny, které nejsou škodlivé pro člověka, domácí zvířata, rostliny a jsou absolutně bezpečné pro vnitřní použití.

Vybavte své pacienty na náročnou cestu, která je čeká



TRAJENTA® – účinná a bezpečná volba v jedné dávce pro kontrolu glykemie u širokého spektra Vašich pacientů.¹⁻⁵

JENTADUETO® – pro zlepšení kontroly glykemie při pohodlném dávkování v malé kombinované tabletě.⁶

Trajenta®
(linagliptin) 5 mg tablety

Jentadueto®
(linagliptin/metformin HCl)

Dvě možnosti na náročnou cestu