

svět praktické MEDICÍNY

ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

3 / 2023

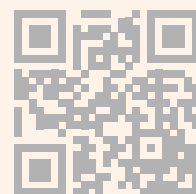
PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI

Znalostní testy
s kredity ČLK



Hlavní téma čísla: CHIRURGIE

- Rozhovor s prof. Martinem Samešem
- Nové registrace
- Osteoporóza
- Hemoroidy
- Chronická žilní insuficience
- Žilní onemocnění dolních končetin
- Endotel a mikrocirkulace
- Chirurgie štítné žlázy
- Cholecystolitiáza
- Eozinofilní ezofagitida
- Chronická pankreatitida
- Gaspan
- Ultrazvuk plic – kazuistiky
- Rimegepant v léčbě migrény
- Co vyplývá ze studií s inklisiranem?
- Kombinace ramipril/amlodipin
- Rybelsus
- Co brání vyšší proočkovanosti?
- Znalostní test: 2 kredity ČLK



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury

RAMIL COMBI

ramiprilum / amlodipinum

novinka

Snižovat tlak může být zábava

BEZ DOPLATKU PACIENTA¹

Zkrácená informace o přípravku RAMIL COMBI. Léčivá látka: 5 mg nebo 10 mg ramiprilu a 5 mg nebo 10 mg amlodipinu (jako amlodipin besilat) v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** hypertenze u dospělých. Jako substituční léčba u pacientů, u kterých je krevní tlak dostatečně kontrolován ramiprilem a amlodipinem podávanými současně ve stejných dávkách. **Dávkování:** 1 tobolka denně. Nejvyšší denní dávka je 1 tobolka o síle 10 mg/10 mg. **Porucha funkce ledvin:** nutně sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin podávání ukončit. Ramipril je mírně dialyzovatelný, amlodipin dialyzovaným pacientům se zvláštní opatrností. **Porucha funkce jater:** nejvyšší denní dávka je 2,5 mg ramiprilu. **Starší pacienti:** počáteční dávky nižší, následná titrace dávků se zvýšenou opatrností. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Způsob podání:** nezávisle na jídle, vždy ve stejnou denní dobu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, další inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), deriváty dihydropiridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²); souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem; angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém po předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA)); léčba s použitím extrakorporálního oběhu umožňující kontakt krve s negativně nabitými povrchy; signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo renální arteriální stenóza u jedné funkční ledviny; druhý a třetí trimestr těhotenství; hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stav; závažná hypotenze; šok (včetně kardiogenního šoku); obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně); hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. **Zvláštní upozornění:** zvýšená opatrnost u pacientů, kteří jsou současně léčeni diuretiky, je třeba monitorovat renální funkce a hladinu draslíku v séru. **Ramipril:** Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. U pacientů s výrazně aktivovaným RAAS existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin. Před operací se léčba ramiprilem doporučuje ukončit 1 den předem. Musí být sledována funkce ledvin. V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena. Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému. Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii. Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a hlášen byl rovněž útlum kostní dřeně. Doporučuje se kontrolovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. U černošské populace: ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému, ramipril může být při snižování krevního tlaku méně účinný. Při užívání ACE inhibitorů se objevuje kašel. **Amlodipin:** Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena. Pacienti se středním selháním je třeba léčit s opatrností. Eliminující poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen, hodnoty AUC jsou vyšší. U starších pacientů je nutné zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností. **Interakce: Ramipril:** Kontraindikované kombinace jsou souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu, duální blokáda RAAS, použití mimotělního oběhu v léčbě vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy. Při podávání společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium (kalium šetrící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhrady soli obsahující kalium, cyklosporin a takrolimus, heparin) je zapotřebí opatrnost z důvodu možné hyperkalémie. Zvýšení rizika hypotenze při současném podání antihypertenziv (např. diuretik) a jiných látek snižujících krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin). Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin, nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová) mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu. Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky mohou měnit počet krvinek. ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia. Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Současné podání s NSAIDs může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. Zvýšené riziko angioedému při současném podání některých léků (racecadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin). **Amlodipin:** Při současném podání s/s: silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako jsou erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) se může významně zvýšit expozice amlodipinem; klaritromycinem se zvyšuje riziko hypotenze; induktoři CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. S grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie (dantrolen infúze) vyvarovat souběžnému podání amlodipinu. Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi. Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A, při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR. Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem. Limit dávky simvastatinu u pacientů, kterým je podáván amlodipin je 20 mg denně. **Těhotenství a kojení:** nedoporučuje se užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství ani v průběhu kojení, je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** může mít malý nebo žádný vliv. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti zad. Časté: zvýšená hladina draslíku v krvi; somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na počátku léčby); palpitace, hypotenze, snížení ortostatického krevního tlaku, synkopa, zrudnutí, neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dušnost, gastrointestinální zánět, poruchy trávení, bříšní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, vyrážka (zvláště makulo-papulárního typu), svalové křeče, bolest svalů, otoky kotníků, bolest na hrudi, únava, otoky. **Velikost balení:** 28 a 98 tobolek. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30°, v původním obalu chráněn před světlem. **Registrační číslo:** Ramil Combi 5 mg/5 mg: 58/378/14-C, Ramil Combi 10 mg/5 mg: 58/379/14-C, Ramil Combi 5 mg/10 mg: 58/380/14-C, Ramil Combi 10 mg/10 mg: 58/381/14-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. Ceník Zentiva k.s., platný od 1. 1. 2023.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

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 pro vás – tj. lékaře v ambulantní i nemocniční praxi – zajímavá.

V aktuálním vydání najdete několik přehledových článků s chirurgickou tematikou, jejichž zpracování se ujal kolektiv chirurgického oddělení z Příbrami pod vedením prim. MUDr. Jiřího Svobody. Témata se týkají klinických problémů z každodenní praxe lékařů snad všech specializací. Problematiku chronické žilní insuficience zpracovanou cévním chirurgem MUDr. Vlčkem doplňují sdělení z pera autorů s interní specializací. Již tradiční rozhovor s některou z osobností současné medicíny tentokrát redakce Světa praktické medicíny vedla s předním neurochirurgem, přednostou Neurochirurgické kliniky v Ústí nad Labem prof. Samešem.

Číslo však není zaměřeno monotematicky na chirurgii, ale obsahuje též příspěvky z široké oblasti praktické i 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 třeba i jako zdroj novějších informací při přípravě na kmenovou či atestační zkoušku.

MUDr. Barbora Doležalová z Chrudimi a Univerzity Pardubice připravila stručné, prakticky zaměřené sdělení o moderní léčbě diabetu p. o. semaglutidem, včetně konkrétních návodů pro různé klinické situace. GLP-1 receptorová analogia již dávno nejsou ničím neznámým ani pro lékaře mimo obor diabetologie a endokrinologie. Mnozí praktičtí lékaři již mají zkušenosti se subkutánní formou liraglutidu v obezitologické indikaci, ale v p. o. semaglutidu nyní získávají možnost moderní a efektivní terapie diabetu bez nutnosti předávat pacienty diabetologovi. V předkládaném článku najdete odpovědi na případné dotazy a návody pro různé scénáře.

Za pozornost stojí přehledový článek o osteoporóze doplněný komentářem primáře MUDr. Richarda Piknera, Ph.D., místopředsedy Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Jde o nesmírně aktuální téma pro lékaře primární péče, kteří se nyní budou na diagnostice a terapii osteoporózy podílet ještě více.

Ne všem lékařům je dosud dostatečně známá problematika eozinofilní ezofagitidy, jíž je věnován další přehledový článek. Jde pravděpodobně o značně poddiagnostikované onemocnění. Tématům z denní praxe se věnuje sdělení prof. Rosolové, která se zaměřila na praktické aspekty terapie inovativním hypolipidemikem inklisiranem a ve zkratce uvádí výsledky ukončených studií. Je velmi pravděpodobné, že inklisiran pozitivně ovlivní i nemocnost a úmrtnost na aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění – výsledky probíhajících studií jsou očekávány s velkým napětím.

Nefroložka MUDr. Kateřina Oulehle připravila přehledový článek o terapii arteriální hypertenze se zaměřením na jednu z preferovaných a výhodných kombinací – ramipril a amlodipin.

Internistická témata doplňuje článek doc. Pavelka s inovativními postupy v léčbě migrény. Lékaře pohybující se v intenzivní medicíně potěší mimořádně didakticky zdařilé sdělení dvou praktických lékařů (MUDr. Hess a MUDr. Romanko) o využití ultrazvuku v plicní sonografii, kteří jsou kromě svých praxí činní také na urgentních příjmech a jsou i průkopníky využití ultrazvuku v prvním kontaktu, a nejen díky těmto aktivitám patří mezi výrazné osobnosti moderního praktického lékařství v České republice. Ve článku nechybí kazuistiky, které demonstrují zjednodušení a zpřesnění diagnostického procesu díky využití ultrazvuku v podmínkách urgentního příjmu.

S kolegy – spoluvůdci tohoto čísla i s redakcí časopisu – věříme, že vás přehledové a novinkové články v tomto čísle zaujmou a poskytnou vám cenné informace pro vaši klinickou praxi a inspiraci pro další vzdělávání.

Hezké čtení!

Jan Vachek

Obsah

Úvodní slovo	1
Rozhovor: Neurochirurgie Rozhovor s prof. MUDr. Martinem Samešem, CSc. Adrenalin je součástí každého operačního výkonu	5
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Aktuality doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Nové registrace EMA	8
Osteoporóza Kira Harris, PharmD; Christopher A. Zagar, MD; Kelley V. Lawrence, MD Osteoporóza: nejčastější otázky a odpovědi	10
Komentář k článku Osteoporóza: nejčastější otázky a odpovědi MUDr. Richard Pikner, Ph.D.	18
MEDICÍNA V ČR	
Žilní onemocnění MUDr. Markéta Votavová, PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D. Hemoroidální onemocnění ve zkratce	20
MUDr. Kateřina Oulehle, MBA Chronická žilní insuficience jako podceňovaná diagnóza	25
MUDr. Libor Vlček Současná diagnostika a léčba chronického žilního onemocnění dolních končetin	30
Zpravodajství z kongresu: Angiologické dny Jiří Procházka (redakční článek) Endotel a mikrocirkulace v klinické praxi	35
Nemoci štítné žlázy MUDr. Svatopluk Smutný Současnost chirurgie štítné žlázy	39
Nemoci žlučníku MUDr. Jiří Svoboda Cholecystitida, komplikace a aktuální pohled z hlediska chirurgie	43
Onemocnění jícnu MUDr. Marie Vanková, MUDr. Jiří Klozar Eozinofilní ezofagitida	46
Nemoci pankreatu MUDr. Marie Vanková, MUDr. Markéta Votavová Chronická pankreatitida	51



VČASNÁ A ÚČINNÁ LÉČBA JAKO KLÍČOVÝ FAKTOR PROGRESE PBC^{5,6,7,8}

**Unikátní
mechanismus
účinku**

OCALIVA® představuje novou možnost pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na dosavadní léčbu PBC.¹

**První FXR
agonista
v léčbě PBC**

OCALIVA® působí na FXR receptor, který hraje zásadní roli v homeostáze žlučových kyselin a kontrole zánětu a fibrózy.¹⁻³

**Klinicky
prokázaná
účinnost**

5x více pacientů léčených kombinací OCALIVA® + UDCA dosáhlo snížení hladiny ALP a stabilizace hladiny bilirubinu než pacientů léčených UDCA v monoterapii¹⁴

Zkrácená informace o léčivém přípravku: OCALIVA® 5 mg potahované tablety, OCALIVA® 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta přípravku OCALIVA® 5 mg obsahuje acidum obeticholicum 5 mg, jedna tableta přípravku OCALIVA® 10 mg obsahuje acidum obeticholicum 10 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek OCALIVA® je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. **Dávkování:** Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater daného pacienta. Počáteční dávka a její titrace u populace pacientů s PBC závisí na stadiu onemocnění dle Child - Pugha. Je třeba zjišťovat, zda pacient nemá dekompenzovanou cirhózu (třída B nebo C dle Child-Pugha) nebo u něj dříve nedošlo k dekompenzaci, protože kyselina obeticholová je u těchto pacientů kontraindikována. Počáteční dávka 5 mg jednou denně, kde hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkového bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, zvyšte až na maximální 10 mg jednou denně. Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. **Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu:** přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, u pacientů s těžkou nesnášenlivostí v důsledku pruritu je třeba zvážit jeden z postupů: snížit dávku přípravku OCALIVA® 5 mg obden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně, popř. na 5 mg 1x denně u pacientů netolerujících 10 mg 1x denně. Popřípadě dočasně vysadit Ocalivu na dobu až 2 týdny s následným opětovným nasazením redukované dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. Zvážit ukončení léčby Ocalivou u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný pruritus. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat přípravek OCALIVA® alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. Pokud dojde k vynechání dávky, pokračovat až další dávkou. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradili vynechanou dávku. **Zvláštní populace:** Pacienti s poruchou funkce jater viz. doporučené dávkování. **Starší pacienti (≥ 65 let):** údaje jsou omezené, dávkování ale není třeba upravovat. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** není třeba upravovat dávkování. **Pediatrická populace - použití přípravku OCALIVA® při léčbě PBC není relevantní.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (tj. třída B nebo C dle Child-Pugh) nebo s předchozí dekompenzační příhodou. Pacienti s úplnou obstrukcí žlučovýchodů. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nežádoucí hepatální příhody Při léčbě kyselinou obeticholovou byl u pacientů s PBC s kompenzovanou nebo dekompenzovanou cirhózou hlášen výskyt jaterního selhání, někdy i fatálního, nebo vedoucího k transplantaci jater. Některé z těchto případů se vyskytly u pacientů s dekompenzovanou cirhózou léčených dávkou vyšší než doporučenou pro tuto populaci; nicméně případy dekompenzace a selhání jater byly hlášeny i u pacientů užívajících doporučené dávky. U pacientů užívajících obeticholovou kyselinu bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly též hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí hepatální příhody byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg jednou denně. U všech pacientů je třeba rutinně monitorovat možnou progresi PBC včetně nežádoucích účinků postihujících játra a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba kyselinu obeticholovou vysadit. Pacienti se zvýšeným rizikem jaterní dekompenzace, včetně pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu, známkami portální hypertenze (např. ascites, gastroezofageální varixy, perzistentní trombocytopenie), souběžným podáváním warfarinu a obeticholové kyseliny je třeba sledovat INR a dávkou warfarinu případně upravit. Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (např. teofylin a tizanidin). **Účinek obeticholové kyseliny na jiné léčivé přípravky:** Pryskyřice vázající žlučové kyseliny, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, adsorbují a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Pryskyřice se doporučuje podávat v 4-6hodinovém intervalu před a po užití obeticholové kyseliny. **Těhotenství:** Podávání obeticholové kyseliny v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Nežádoucí účinky:** velmi časté - pruritus, únava, diskomfort a bolest břicha. Časté - abnormální funkce štítné žlázy, palpitační, závrat, bolest v orofaryngeální oblasti, zácpa, ekzém a vyrážka, artralgie, periferní edém, pyrexie. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokrytická celulóza (E460), Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát, částečně hydrolyzovaný poly (vinylalkohol)(E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172). Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Velikosti balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ADVANZ PHARMA, Limited Suite 17, Northwood House, Northwood Avenue, Santry, Dublin 9, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/16/1139/001, EU/1/16/1139/002, EU/1/16/1139/003, EU/1/16/1139/004. **Datum první registrace:** 12. prosince 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 12. ledna 2022. **Datum revize textu:** 16. prosince 2022.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

*UDCA vysazena u pacientů s intolerancí na UDCA; ALP, alkalická fosfatáza; FXR farnesoidní X receptor; PBC, primární biliární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholová kyselina; ULN, horní hranice normy.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku OCALIVA®, datum revize textu 12/2022. 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B 2015; 5:135-44. 3. Poupon R, Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36:S3-S12. 4. Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2016; 375:631-43. 5. Poupon RE, et al. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 1994; 330:1342-7. 6. Kuiper EMM, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2009; 136:1281-7. 7. Lammers WJ, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. Gastroenterology. 2014; 147:1338-1349. 8. Trauner M, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; Jun 4(6):445-453.

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.

doc. 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, MHA

prof. MUDr. Martina Koziar

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.

Gaspan

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Postavení léčivého přípravku Gaspan

v léčbě gastrointestinálních obtíží 54

Ultrasonografie

MUDr. Igor Romanko, MUDr. Zdeněk Hess, Ph.D.

Ultrazvuk plic při akutních stavech – kazuistika 57

Léčba migrény

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Rimegepant v léčbě migrenózních stavů 61

Léčba hypercholesterolemie

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Co vyplývá ze studií s inklisiranem? 65

Léčba hypertenze

MUDr. Kateřina Oulehle

Ten správný čas na fixní kombinaci ramipril/amlodipin 69

Perorální antidiabetika

MUDr. Barbora Doležalová

Rybelsus: nejúčinnější perorální antidiabetikum

mohou použít lékaři všech specializací 73

Kulatý stůl: Proočkovanost v ČR

Jindra Moravcová (redakční článek)

Vakcinace dospělých v ČR: Co brání vyšší proočkovanosti? 77

ZNALOSTNÍ TEST

Znalostní test: 2 kredity ČLK 80

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: 3/2023 | ročník: 5 | vedoucí vydání: prim. MUDr. Jiří Svoboda a prim. MUDr. Jan Vachek, MBA |

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: Jindra Bláhová |

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., Českobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku 23. 6. 2023 | 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., 2023



9 772694 851008

Adrenalin je součástí každého operačního výkonu

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

- Přednosta Neurochirurgické kliniky Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a.s. - Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
- Prezident České neurochirurgické společnosti ČLS JEP (ČNCHS)

▣ Chtěl jste být vždycky lékařem? Co vás přivedlo k medicíně?

Svoji první úvahu o lékařském povolání si pamatuji ze šesté třídy základní školy. Paní třídní učitelka Polavková se nás všech žáků v hodině ptala, čím bychom v životě chtěli být. Řekl jsem, že lékař, a ona odpověděla: „Tak se těšíme, až se bude říkat, že jsi kapacita.“ Na střední škole už bylo moje zaměření jasné, snažil jsem se přiblížit lékařům a nemocnici, účastnil jsem se studentských soutěží na medicínská témata. Dostat se na medicínu nebylo v osmdesátých letech jednoduché, a o to více jsem byl šťastný, že se mi můj cíl splnil.

▣ Proč jste si zvolil obor neurochirurgie? Čím vás zaujala?

Na lékařské fakultě v Praze v prvním ročníku mě velmi zaujala kvalitní výuka anatomie nervového systému. Zaujímala mě i funkce mozku, tajemství psychologie a psychiatrie. Během studia na medicíně jsem však stále více zjišťoval, že mé povaze více vyhovuje chirurgický styl uvažování. Koncentrace na operační výkon, jasný výsledek léčení. Chirurgie nervového systému byl sen, který jsem se dlouho neodvažoval vyslovit. Sloužil jsem během studia fakulty postupně v nemocnici jako sanitář, v dalších ročnících jako sestra již na neurochirurgickém oddělení, později jsem docházel na neurochirurgii jako volontér i o prázdninách. Doporučující dopis



Prezident České neurochirurgické společnosti ČLS JEP
prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

přednosta dětské neurochirurgie ve FN Motol docenta Vladimíra Beneše staršího rozhodl o mém přijetí na neurochirurgii do Ústí nad Labem.

▣ Neurochirurgické oddělení v krajské nemocnici v Ústí nad Labem, kde jste více než 25 let primářem, je téměř od počátku svého fungování považováno za velmi progresivní pracoviště s řadou úspěchů. Co vás do Ústí přivedlo?

V posledním ročníku medicíny jsem objížděl neurochirurgická pracoviště

v celé České republice, nikde nebyla šance na volné místo, ale naděje byla v Ústí nad Labem. Právě zmíněný doporučující dopis potvrzující můj zájem o obor během studia byl rozhodující pro mé přijetí. Jak skvělé místo pro neurochirurgii je město Ústí nad Labem, jsem nemohl jako medik docenit. Oddělení založil v roce 1968 velmi talentovaný, odvážný a zároveň otevřený primář Zdeněk Malý a jeho zásluhou se oddělení od počátku naladilo a udržuje nadále spirit přátelského prostředí současně s vysokým pracovním nasazením. Nastoupil jsem na podzim v roce 1989 v době sametové revoluce, přesně v moment, kdy se z ročního pobytu z USA z Phoenixu vrátil MUDr. Vladimír Beneš mladší. Přivezl z USA zcela novou energii do oboru neurochirurgie, semináře a otevřenost k neurologům i ke kolegům neurochirurgům z celé republiky, diskuse, publikace výsledků, operování akutních aneurysmat každý den do noci, což byl zcela nový přístup v ČR. Ukázal mi směr a nadšení v tomto úžasném oboru, jsem mu za to vděčný, cestu oborem neurochirurgie si však musí vyšlapat každý sám.

▣ Jaké úspěchy vašeho oddělení považujete za nejvýznamnější?

Za největší úspěch považuji to, že každý neurochirurg naší kliniky má své pole pro seberealizaci. Kliniky obsáhne osm klinických programů a většina je zakotvena v republikových komplexních

ROZHOVOR

centrech, některé i mezinárodně. Lékaři v jednotlivých programech kliniky mezi sebou soutěží v úspěšnosti, což je jeden ze zdrojů výkonnosti a energie našeho pracoviště. V tomto pojetí vedení týmu je mou velkou inspirací akademik Zdeněk Kunc a snažím se k jeho filozofii přiblížit.

▣ **Můžete zmínit vědecké a vzdělávací aktivity, kterých se klinika neurochirurgie účastní?**

Na klinice pracuje jeden profesor a tři docenti – doc. MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D., doc. MUDr. Petr Vachata, Ph.D., a doc. MUDr. Robert Bartoš, Ph.D., což je nejvíce lékařů s pedagogickým titulem na neurochirurgických pracovištích v Čechách. Účastníme se výuky na Lékařské fakultě UK v Plzni, na 3. LF UK v Praze, na 2. LF UK v Praze a na 1. LF UK v Praze. Systematicky přednášíme a jsme garanty oborů na naší Fakultě zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem. Mám velkou radost, že na výuce se podílejí i mladší kolegové kliniky. Působíme jako vzdělávací centrum a klinika pro postgraduální studium lékařů před specializační atestací, věnujeme se i mezinárodním vzdělávacím aktivitám. V oblasti vědeckých aktivit všichni lékaři absolvovali nebo studují Ph.D. program. Všechny programy kliniky mají svoji praktickou klinickou i výzkumnou část. Výzkum probíhá v definovaných grantových projektech většinou v období 3–4 let. Výsledky grantu se hodnotí podle počtu, a přede-

vším kvality odborných publikací za dané řešitelské období. V cerebrovaskulárním programu studujeme CFD (computational fluid dynamics) a roli makrofágů u neprasklých mozkových výdutí. Dále problematiku operací karotických tepen. V centru chirurgie baze lební a lícního nervu, hodnotíme výsledky operací nádorů sluchového nervu a rozvíjíme mezioborovou spolupráci s plastickým chirurgem při reanimaci svalů obličeje. V programu neuroonkologickém zkoumáme přežití u nemocných s gliomy mozku. V programu onemocnění páteře disponujeme velkým souborem pacientů po robotické operaci bederní páteře. Velkou pozornost věnujeme výzkumu poranění a následkům stabilizací u prvního a druhého krčního obratle C1–2. Zkoumáme využití moderních zobrazovacích technik magnetické rezonance (MR) u hydrocefalu. V programu onemocnění periferních nervů a brachiálního plexu publikujeme výsledky operací a rozvíjíme širokou interdisciplinární spolupráci, která by měla vyústit v založení oddělení rekonstrukční a plastické chirurgie v rámci naší kliniky.

▣ **Klinika v Masarykově nemocnici patří k mezinárodním výukovým centrům, co zahraničním studentům nabízíte? A máte přehled o tom, jak si zahraniční studenti, kteří ústeckou klinikou prošli, v současnosti vedou?**

Jsme výukovým centrem Světové federace neurochirurgických společností (World Federation of Neurosurgical So-

cieties – WFNS) pro chirurgii baze lební a lícního nervu, dále jsme pracovištěm Evropské asociace EANS nabízející studijní pobyty a od roku 2022 jsme centrem WFNS pro fellowship se zaměřením na mozkové bypassy a operace karotid. Dále se ucházíme o školicí centrum pro robotické operace na páteři. Studijní pobyty a fellowship zahraničních neurochirurgů mají velký význam pro obě strany. Každý kolega na stáži vždy přednese prezentaci o historii a kultuře ve své zemi, o organizaci neurochirurgie a o svém profesionálním vývoji a plánech. Máme tak informace o dění v Africe, Střední Americe, Asii, Evropě. Zahraniční studenti u nás oceňují široké spektrum operací, vysoký obrát pacientů, přístrojové vybavení a nasazení a nadšení našich specializovaných týmů. Pro výuku cévní neurochirurgie a mozkových bypassů máme k dispozici anatomickou laboratoř, tři laboratorní mikroskopy. Vyučujeme techniky bypassu, aby studenti byli schopni provádět výkony v praxi ve svých zemích. Při pohovoru musí prokázat znalosti pro indikaci operací karotid a bypassů, musí být schopni ušít mozkový bypass „end-to-side“ do 30 minut. Pokud splní všechny požadavky, získají certifikát WFNS. Naši absolventi mi posílají zprávy o zdárném provedení těchto výkonů, máme samozřejmě velkou radost, že fellowship a stáže mají smysl.

▣ **Klinika získala plnou evropskou akreditaci JRAUC UEMS/EANS, co obnášelo tuto akreditaci získat?**

Tato prestižní akreditace ve zkratce potvrzuje, že naše nemocnice a naše klinika mají odpovídající personální a přístrojové vybavení a provádí všechny procesy léčby a výuky mladých lékařů v souladu s přísnými evropskými požadavky. Takovýchto plně akreditovaných klinik na pět let je v Evropě pouze osmnáct. Proces akreditace si vyžádal dva roky, covidové období oddálilo dvoudenní návštěvu akreditační komise, která je pro ověření údajů v dokumentaci a analýzu všech procesů na pracovišti nejdůležitější.

▣ **Pořádali jste online workshopy s Live Surgery – jak je hodnotíte a bude nějaké pokračování?**

Mezinárodní workshopy s Live Surgery jsou velmi žádané a úspěšné. Kolegové během živého přenosu mají možnost sledovat celý postup operace, každý detail výkonu včetně nástrojů, polohy pacienta apod. Je to daleko ucelenější



Profesor Sameš a stážistka dr. Ingrid Concepcion z Panamy během dvouletého fellowshipu na Neurochirurgické klinice v Ústí nad Labem.



Profesoři Sameš a Tanikawa během World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) kurzu.

a komplexnější výuka než na sestříhaném videu během přednášek. Pozvali jsme na naši kliniku světové osobnosti, profesora Bertalanffyho z Německa, odborníka na operace v mozkovém kmeni. Dále profesora Fukushima z USA, specialistu na vestibulární schwannomy, a profesora Tanikawu z Japonska, experta na mozkové bypasy. Profesor Fukushima byl pro mě největším učitelem a inspirací pro pořádání anatomických kurzů v Ústí nad Labem nebo v Praze. Právě letos v květnu jsme pořádali již devátý workshop a kurz na trénink mozkových bypassů a na přístupy skrze skalní kost, což je nejkomplikovanější struktura na bazi mozku.

Na workshop zveme největší odborníky z Evropy, USA a Asie a účastníci přijedou ze všech kontinentů. Během kurzu lékaři absolvují intenzivní den přednášek, další den probíhá praktická výuka na modelech mozkových cév a na anatomických modelech temporální kosti. Workshopy jsou přenášeny i internetem online a mají výborný ohlas. Letos jsme si připomněli již dvacetiletou tradici těchto kurzů a budeme v nich pokračovat. Splnil se náš záměr vybudovat v České republice přístav pro kurzy

a workshopy se světovými odborníky. Zároveň se snažíme, aby cena kurzů byla přijatelná i pro lékaře z východní Evropy a z rozvojových zemí, což je jedním z hlavních posláních WFNS.

▣ Vedete velmi úspěšnou kliniku, jste prezidentem České neurochirurgické společnosti (ČNCHS), operujete, časopis Forbes vás zařadil mezi 50 nejlepších lékařů Česka – jak to zvládáte?

Snažím se svoje aktivity selektovat. Důležité je neustále si určovat priority, nebát se některé úkoly delegovat a současně vše kontrolovat. Především je to ale zásluha výborného a tvrdě pracujícího týmu naší kliniky. Věřím, že nadšení pro obor neurochirurgie, kterého se mi dostalo od mých učitelů, se mi podařilo předat další generaci. Velkou zásluhu má moje úžasná žena a naše celá velká rodina.

▣ Neurochirurgie je náročný obor, provádíte operace, kde rozhodují milimetry. Je to pro vás rutina, nebo adrenalin?

Obojí je potřeba. Adrenalin je součástí každého operačního výkonu. Zahrnuje anatomickou přípravu, zvolení strategie operace, studium odborných článků

a určení kritických momentů. Zásadní je anticipace toho, co se stane. Neměl by to být adrenalin při řešení nepředvídaných komplikací z neznalosti. Adrenalin anticipace ano, ne však adrenalin reakce. A rutina je nezbytná pro jistotu. Čím více operací dané diagnózy provedete, tím je zkušenost a jistota celého týmu od sanitarů, laborantů, instrumentářek a lékařů vyšší.

Patříme ke třem největším klinikám v České republice, počet 3000 operací za rok je nadstandardní i v mezinárodním měřítku. Proto se snažíme koncentrovat složité operace, např. nádory baze lební a nádory sluchového nervu, aby zkušenost týmu byla co největší.

▣ Váš lékařský obor je nepochybně náročný na psychiku i fyzickou kondici. Jak relaxujete, co vás baví a těší ve volném čase?

Obor neurochirurgie je pro mě největším koníčkem. Ale samozřejmě relaxace a současně fyzická kondice jsou tuze důležité. Odpočívám při sportu. V zimě se věnuji lyžování na sjezdovkách, ale především na běžkách. Stále více oceňuji přírodu a okolí Ústí nad Labem. Za 25 minut mohu být na hřebeni Krušných hor v 900 m n. m., a tak v zimě kouzlo hor využívám téměř každý den. Vrchol zimní sezony je Jizerská padesátka (poslední roky spíše 25 km) a Krušnohorský závod. V létě se připravujeme na tradiční nemocniční olympijský hobby triatlon, letos naše nemocnice organizuje jeho již 25. ročník na Máchově jezeře ve Starých Splavech. Velmi rád hraji tenis, naše odborná neurochirurgická společnost pořádá každý rok prestižní celorepublikový turnaj. Poslední dva ročníky jsme s kolegou MUDr. Hynkem Zítkem z naší kliniky po tvrdém boji vyhráli. S manželkou a dcerami hrajeme golf a poznáváme krásu hřišť v Čechách i v zahraničí. Pan-Pacific kongres letos v Honolulu na Havaji, pořádaný japonskými a americkými neurochirurgy, zařadil do programu i dva dny golfové tour. Relaxuji při četbě, mám rád historii, divadlo, film, hudbu. Naše klinika má dokonce i svoji rockovou hudební skupinu Axon.

Nové registrace EMA

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

Na květnovém setkání Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byly ke schválení doporučeny dva inovativně působící léčivé přípravky s obsahem piflufolastatu a ganaxolonu. Rozšíření indikačního portfolia bylo navrženo pro přípravky s obsahem nivolumabu (Opdivo) a somapacitanu (Sogroya). Znovu přehodnocovaný palovaroten stran své účinnosti v léčbě fibrodysplasia ossificans progressiva bohužel neuspěl. Výbor dále doporučil, aby se přípravek Adakveo (crizanlizumab) již nadále nepoužíval k prevenci bolestivých krizí u pacientů ve věku 16 let a starších se srpkovitou anemií, genetickým onemocněním, při kterém se erythrocyty stávají tuhými a lepivými a mění se z diskoidního do srpkovitého tvaru. Podle výboru přínosy léčivého přípravku nepřevyšují jeho možná zdravotní rizika.

Článek přináší informace o inovacích v diagnostice karcinomu prostaty, novinkách v léčbě epilepsie a rozšíření indikačního portfolia nivolumabu a somapacitanu.

Inovace v diagnostice karcinomu prostaty

Dlouhodobě platí, že základním pilířem zajišťujícím terapeutický úspěch v léčbě karcinomu prostaty je jeho včasná a přesná diagnostika. Zřejmou inovací na tomto poli je látka **piflufolastat ¹⁸F (Pylclari)**. Dostupná by měla být jako injekční roztok 1000 MBq/ml a 1500 MBq/ml. De facto jde o diagnostické radiofarmakum určené pro detekci nádorů.

Piflufolastat ¹⁸F působí jako inhibitor malomolekulárního prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) značený fluorem-18, jenž umožňuje využití pozitronové emisní tomografie (PET). Váže se na buňky exprimující PSMA, včetně buněk maligního karcinomu prostaty, které nadměrně exprimují PSMA.¹

Přínosem léčivého přípravku je jeho potenciál diagnostikovat karcinom prostaty během primárního stagingu pacientů s vysokým rizikem a ve stagingu pacientů s podezřením na recidivu na

základě zvýšení sérového prostatického specifického antigenu (PSA), jak je podpořeno třemi prospektivními, otevřenými klinickými studii. Dosud nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky zahrnují bolesti hlavy a dysgeuzii.²

Již před dvěma lety byla tato látka úspěšně do klinické praxe zavedena ve Spojených státech amerických.³

Inovace v léčbě epilepsie

Látka **ganaxolon (Ztalmy)** je zamýšlena k adjuvantní léčbě epileptických záchvatů spojených s CDD, tj. poruchou deficitu cyklin-dependentní kinázy 5 (CDKL5) u dětí a dospívajících ve věku 2 až 17 let; podle potřeby má být však možné i při kladné odezvě její podávání u osob dosáhnouších 18. rok života.⁴ Jde o 3beta-methylovaný syntetický analog allopregnanolonu řazený mezi neurosteroidy. Ganaxolon je alosterický modulátor receptorů GABA_A působící přes vazebná místa, která jsou odlišná od vazebného místa pro benzodiazepiny. Má aktivitu v široké škále zvířecích modelů epilepsie. Již před více než 15 lety se ukázalo, že je dobře tolerován u dospělých i dětí. V časných klinických studiích fáze II bylo prokázáno, že vykazuje terapeutickou účinnost u dospělých pacientů s parciálními záchvaty a u dětí

s epilepsií s anamnézou infantilních spasmů.⁵

Nyní má být ganaxolon dostupný ve formě perorální suspenze v koncentraci 50 mg/ml. Výhody léčby spočívají především ve schopnosti snížit frekvenci záchvatů spojených s CDD, jak bylo prokázáno ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u dětí a dospívajících.⁶

Zmiňovaná studie byla multicentrická a probíhala v letech 2018 až 2020. Vyšetřeno bylo 114 pacientů, z nichž 101 (střední věk 6 let) bylo náhodně přiřazeno k léčbě buď ganaxolonem (n = 50), nebo placebem (n = 51); analyzována byla nakonec data od 100 nemocných. Medián procentuální změny ve 28denní četnosti velkých motorických záchvatů byl -30,7 % (IQR: -49,5 až -1,9) ve skupině s ganaxolonem a -6,9 % (-24,1 až 39,7) ve skupině s placebem (p = 0,0036). Hodgesův-Lehmannův odhad středního rozdílu v odpovědích na ganaxolon oproti placebo byl -27,1 % (95% CI: -47,9 až -9,6). Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly u 43 (86 %) z 50 pacientů ve skupině s ganaxolonem a u 45 (88 %) z 51 pacientů ve skupině s placebem. Somnolence, pyrexie a infekce horních cest dýchacích se vyskytly nejméně u 10 % pacientů ve skupině s ganaxolonem a častěji než ve skupině s placebem.⁶

Rozšířené indikace

Stran v úvodu zmíněných indikačních rozšíření uvedme, že **nivolumab** bude možné nově využít v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny v rámci neo-

adjuvantní léčby resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých pacientů, jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$.⁷ **Somapacitan** by měl pak být nově využíván k substituci endogen-

ního růstového hormonu (STH) u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s poruchou růstu v důsledku deficitu růstového hormonu (dětský GHD) a u dospělých s deficitem růstového hormonu (dospělý GHD).⁸

Literatura

1. Pyclari. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pyclari>.
2. Voter AF, Werner RA, Pienta KJ, et al. Piflufolostat F-18 (18F-DCFpyL) for PSMA PET imaging in prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(7):681–694.
3. Keam SJ. Piflufolostat F 18: Diagnostic First Approval. *Mol Diagn Ther* 2021; 25(5):647–656.
4. Ztalmy. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ztalmy>.
5. Nohria V, Giller E. Ganaxolone. *Neurotherapeutics* 2007;4(1):102–5. doi: 10.1016/j.nurt.2006.11.003. PMID: 17199022; PMCID: PMC7479704.
6. Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, et al. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022;21(5):417–427.
7. Opdivo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/opdivo-9>.
8. Sogroya. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/sogroya-0>.

Inzerce



Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.

✉ czma@cls.cz

📘 facebook

www.cls.cz

Osteoporóza: nejčastější otázky a odpovědi

Za článkem následuje komentář

Kira Harris, PharmD

Atrium Health One Health, Huntersville,
North Carolina; University of North Carolina
School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina

Christopher A. Zagar, MD

Atrium Health One Health, Charlotte,
North Carolina; University of North Carolina
School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina

Kelley V. Lawrence, MD

Novant Health Family Medicine Residency
Program, Cornelius, North Carolina;
University of North Carolina School of Medicine
Novant Health Charlotte Campus, Charlotte,
North Carolina; University of North Carolina
School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina;
Campbell University Jerry M. Wallace School of
Osteopathic Medicine, Lillington,
North Carolina

Osteoporóza postihuje 10,2 % dospělých starších 50 let a očekává se nárůst na 13,6 % do roku 2030. Osteoporotické zlomeniny, konkrétně zlomeniny proximálního femuru, významně ovlivňují morbiditu, mortalitu a kvalitu života. U všech žen ve věku 65 let a starších nebo u žen po menopauze s rizikovými faktory by měl být zvážen screening osteoporózy pomocí celotělové kostní denzitometrie (DXA). Bone Health and Osteoporosis Foundation doporučuje provádět screening mužů ve věku 70 let a starších a mužů s klinickými rizikovými faktory; U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) však nenašla dostatečné důkazy na podporu rutinního screeningu u mužů. Diagnóza osteoporózy je definována buď T-skóre $\leq -2,5$ nebo podle přítomnosti osteoporotické zlomeniny.

Všem pacientům s osteoporózou by mělo být doporučeno cvičení s vlastní vahou těla, střídavý příjem alkoholu a doplnění vápníku a vitamínu D. Volba léčby osteoporózy závisí na riziku zlomeniny u pacienta, efektu léků a snížení rizika zlomenin a bezpečnosti léčby. U pacientů s vysokým rizikem zlomenin je třeba zvážit léčbu antiresorpčními přípravky, to jest bisfosfonáty a denosumabem. Anabolické látky jako teriparatid, abaloparatid a romosozumab by měly být zváženy u pacientů s velmi vysokým rizikem nebo s předchozími zlomeninami obratlů.

V roce 2010 byla incidence osteoporózy 10,2 % u lidí starších 50 let a na základě předpokládaného demografického vývoje populace se očekává, že do roku 2030 dosáhne 13,6 %.¹ Ve Spojených státech se ročně objeví přibližně 2 až 3 miliony osteoporotických zlomenin, což může významně ovlivnit nemocnost, úmrtnost a kvalitu života.²

Zlomeniny proximálního femuru mohou být obzvláště devastující a jsou spojeny s jednorocním rizikem úmrtí 21 až 24 %.³ Vhodná detekce a léčba může snížit rizika a související komorbidit.

Jaká jsou současná doporučení pro screening osteoporózy?

Celotělová kostní denzitometrie založená na principu dvouenergie rentgenové absorpciometrie (DXA) se doporučuje všem ženám ve věku 65 let a starším nebo ženám mladším 65 let, které mají po menopauze a mají klinické rizikové faktory pro vznik osteoporotických zlomenin.

Přestože USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) nedoporučuje rutinní screening u mužů, Bone Health and Osteoporosis Foundation doporučuje screening u mužů ve věku 70 let a starších.

Shrnutí důkazů

USPSTF, Bone Health and Osteoporosis Foundation a American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) doporučují měření denzity kostního minerálu (BMD) pomocí DXA pro všechny ženy ve věku 65 let a starší (Tab. 1).⁴⁻⁶ Ženy mladší než 65 let, které jsou po menopauze, by měly podstoupit posouzení rizika vzniku osteoporózy, včetně vyhodnocení klinických rizikových faktorů a posouzení rizika zlomenin, k rozhodnutí o indikaci k DXA⁴⁻⁶ (Tab. 2⁴⁻⁵). Nejpoužívanějším nástrojem

Tab. 1 – Doporučení pro testování hustoty kostního minerálu

Populace	AACE/ACE	Bone Health and Osteoporosis Foundation	USPSTF
Ženy	Všechny ženy ve věku 65 let a starší Ženy, které jsou po menopauze s: • osteoporotickou frakturou v anamnéze • radiografickou osteopenií • klinickými rizikovými faktory • dlouhodobou léčbou glukokortikoidy	Všechny ženy ve věku 65 let a starší Ženy, které jsou po menopauze a ve věku 50 až 64 let s klinickým rizikem zlomenin	Všechny ženy ve věku 65 let a starší Ženy po menopauze a mladší 65 let se zvýšeným rizikem osteoporózy
Muži	—	Všichni muži ve věku 70 let a starší Muži ve věku 50 až 69 let s klinickým rizikem zlomenin	Nedostatek důkazů pro posouzení přínosu
Jakýkoli dospělý	—	Lidé ve věku 50 let a starší se zlomeninou Jakýkoli stav nebo léky spojené s nízkou kostní hmotou nebo ztrátou kostní hmoty	—

Poznámka: Doporučení na základě pohlaví se týkají pohlaví přiřazeného při narození.

AACE/ACE = Americká asociace klinických endokrinologů/Americká vysoká škola endokrinologie; USPSTF = US Preventive Services Task Force.

Informace z odkazů 4–6.

Nejlepší postupy v preventivní medicíně

Doporučení od Choosing Wisely	
Doporučení	Sponzorská organizace
Nepoužívejte screening DXA na osteoporózu u žen mladších 65 let nebo mužů mladších 70 let bez rizikových faktorů	American Academy of Family Physicians
Pravidelně neopakujte DXA častěji než jednou za dva roky	American College of Rheumatology

DXA – dvojitá rentgenová absorpciometrie

Zdroj: Další informace o Choosing Wisely najdete na <https://www.choosingwisely.org>.

Podporu citací a vyhledávání doporučení Choosing Wisely relevantních pro primární péči naleznete na <https://www.aafp.org/afp/recommendations/search.htm>.

hodnocení je Fracture Risk Assessment Tool (FRAX; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>); existuje však určitá kontroverze o podcenění rizika u některých ras (černošské, asijské, hispánské) a relativně nízké citlivosti. FRAX odhaduje 10leté riziko závažných osteoporotických zlomenin a zlomenin proximálního femuru a měl by být použit jako součást celkového hodnocení rizika.^{7–10}

V klinické studii použití skóre FRAX ke stanovení potřeby DXA zlepšilo procento pacientů léčených po jednom roce a snížilo počet fraktur kyčle o 28 % ($p = 0,002$).¹¹ USPSTF neshledal přínos rutinního screeningu BMD u mužů; nadace Bone Health and Osteoporosis Foundation však doporučuje provádět screening

mužů ve věku 70 let a starších a mužů s vysokým klinickým rizikem.^{5,6} Skóre odhadu rizika osteoporózy u mužů používá k posouzení rizika věk, hmotnost a anamnézu chronické obstrukční plicní nemoci; určuje potřebu DXA u mužů a je citlivější, ale méně specifické než skóre FRAX.¹⁰

Jak se stanoví diagnóza osteoporózy

Osteoporóza je diagnostikována na základě BMD (T-skóre $-2,5$ nebo méně

na DXA) nebo přítomnosti osteoporotické zlomeniny.

Shrnutí důkazů

Osteoporóza je diagnostikována na základě DXA stanovením BMD proximálního femuru a bederní páteře.⁶ BMD by se měla měřit na předloktí ($\frac{1}{2}$ radius), pokud nelze přesně změřit kyčelní a bederní páteř kvůli strukturálním změnám (tj. osteofytům).⁵ U žen po menopauze a u mužů ve věku 50 let a starších je BMD klasifikována pomocí diagnostických kritérií T-skóre Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) na základě referenční populace mladých dospělých (Tab. 3). Mezinárodní společnost pro klinickou densitometrii (International Society of Clinical Densitometry) doporučuje, aby se u pacientů ve věku 20 až 50 let, u nichž je Z-skóre $-2,0$ nebo nižší pro očekávané věkové rozmezí diagnostikující osteoporózu, používalo Z-skóre upravené podle etnické nebo rasové příslušnosti (rovněž upravené podle věkových nebo pohlavních norem).⁵

Osteoporóza je také diagnostikována na základě přítomnosti osteoporotické zlomeniny nebo zlomeniny obratle, a to i bez diagnózy BMD.^{4,5} AACE/ACE a National Bone Health Alliance rozšiřují diagnostická kritéria osteoporózy na pacienty s osteopenií a 10letým rizikem určeným skóre FRAX, které činí alespoň 20 % pro vznik hlavních osteoporotických zlomenin nebo alespoň 3 % pro zlomeniny proximálního femuru.⁴

Tab. 2 – Rizikové faktory primární a sekundární osteoporózy

Typ osteoporózy	Rizikové faktory	
Primární	<ul style="list-style-type: none"> Časná menopauza Nadměrný příjem alkoholu Rodinná anamnéza osteoporotické zlomeniny Nízká tělesná hmotnost ($< 57,6$ kg [127 lb]) Kouření 	
	Příklady diagnóz a stavů	Léky spojené s osteoporózou
Sekundární	<ul style="list-style-type: none"> Alkoholismus Ankylozující spondylitida Chronické onemocnění ledvin Chronická obstrukční plicní nemoc Hyperparatyreóza Hypertyreóza (nebo na substituční terapii štítné žlázy) Poruchy malabsorpce (celiakie, Crohnova nemoc, žaludeční bypass) Revmatoidní artritida Diabetes mellitus 1. nebo 2. typu Nedostatek vitamínu D 	<ul style="list-style-type: none"> Antiepileptika Inhibitory aromatázy Glukokortikoidy GnRH analogy (analogy gonadotropiny uvolňujícího hormonu) Heparin Lithium Medroxyprogesteron (Depo-Provera) Inhibitory protonové pumpy Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu Thiazolidindiony (pioglitazon [Actos]) Hormony štítné žlázy

Informace z odkazů 4 a 5.

Tab. 3 – WHO definice osteoporózy založené na BMD

Klasifikace	Denzita kostního minerálu	T-skóre
Normální	V rámci 1 SD od průměrné úrovně pro referenční populaci mladých dospělých	T-skóre $\geq -1,0$
Nízká kostní hmota (osteopenie)	Mezi 1 a 2,5 SD pod průměrnou úrovní pro referenční populaci mladých dospělých	T-skóre mezi $-1,0$ a $-2,5$
Osteoporóza	2,5 nebo více pod průměrnou úrovní pro referenční populaci mladých dospělých	T-skóre $\leq -2,5$
Těžká nebo prokázaná osteoporóza	2,5 nebo více pod průměrnou úrovní pro mladou dospělou referenční populaci se zlomeninami	T-skóre $\leq -2,5$ s jednou nebo více zlomeninami

WHO – Světová zdravotnická organizace; BMD – denzita kostního minerálu; SD – standardní odchylka
 Upraveno podle: Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>, 2008.

Jaké hodnocení by mělo být provedeno po diagnóze osteoporózy?

Aby bylo možné identifikovat možné sekundární příčiny osteoporózy, počáteční vyšetření u většiny pacientů obvykle zahrnuje kompletní krevní obraz, kompletní metabolický panel, měření 25-hydroxyvitaminu D, parathormonu a fosfátu a 24hodinový sběr moči pro vylučování vápníku.

Shrnutí důkazů

Sekundární osteoporóza může být přítomna u zdravých žen, které jsou po menopauze, proto AACE/ACE a Bone Health and Osteoporosis Foundation doporučují standardní vyšetření, které zahrnuje kompletní krevní obraz, kompletní metabolický panel, 25-hydroxyvitamin D, parathormon, fosfát a 24hodinový sběr moči pro vylučování vápníku a kreatininu.^{4,5} Další hodnocení sekundárních příčin může být rozsáhlé a mělo by být individualizováno na základě pacientovy anamnézy, vyšetření a komorbidit (Tab. 2).^{4,5}

Zlomeniny obratlů ukazují na vysoké riziko budoucích zlomenin a mohou změnit individuální riziko, diagnostickou klasifikaci a klinickou léčbu. Pacienti splňující indikace pro zobrazení obratlů by měli být odesláni na vysoce kvalitní zobrazení se specializovanou rentgenografií páteře nebo posouzením zlomenin obratlů provedených současně s DXA.^{4,5}

Markery kostního obrátu mohou monitorovat léčbu a mohou předpovídat rychlost úbytku kostní hmoty a riziko zlomenin u pacientů, kteří nebyli léčeni.^{4,5} Tyto testy jsou často drahé a vyžadují konzistentní načasování laboratorních odběrů, což omezuje jejich použitelnost pro rutinní použití.

Jaké nefarmakologické intervence jsou účinné pro osteoporózu?

U pacientů s diagnostikovanou osteopenií nebo osteoporózou by (na základě jejich věku a hladin vitaminu D) měly být suplementovány vápník a vitamin D. Doporučuje se také cvičení s vlastní vahou těla, fyzikální terapie, prevence pádů, odvykání kouření a střídámá konzumace alkoholu.

Shrnutí důkazů

V jedné metaanalýze suplementace samotným vápníkem nebo samotným vitaminem D nesnížila riziko zlomeniny proximálního femuru, jejich kombinace

však prokázala 19% snížení počtu těchto fraktur.¹³ Guidelines doporučují vápník a vitamin D jako doplňkovou terapii s jinými léky na osteoporózu.^{4,5,1} Dietní poradenství může podpořit dostatečný příjem vápníku (1000 mg denně u mužů ve věku 50 až 70 let; 1200 mg denně pro ženy starší 50 let a muže starší 70 let).⁵ Doporučený příjem vitaminu D je alespoň 800 až 1000 IU denně pro osoby starší 50 let.⁵ Nedostatek vitaminu D by měl být léčen tak, aby se udržovala hladina alespoň 30 ng/ml (75 nmol/L).^{4,5} Zátěžové cvičení a fyzikální terapie mohou zlepšit BMD a zabránit pádům. Užívání tabáku a alkoholu může snižovat BMD a zvyšovat riziko zlomenin, proto by pacienti měli být poučeni o strategiích odvykání.^{4,5} U pacientů se zlomeninami se doporučuje koordinace multidisciplinární péče s kontaktní službou pro zlomeniny nebo podobným programem, aby se zajistily odpovídající hodnocení a léčba.⁵

Kteří pacienti by měli dostávat farmakologickou léčbu osteoporózy?

Pacienti s vysokým nebo velmi vysokým rizikem zlomeniny profitují z farmakologické léčby. Patří sem pacienti s předchozí osteoporotickou zlomeninou,

Tab. 4 – Stratifikace rizika pro zlomeniny dle ES a AACE/ACE

Riziko	Endocrine Society	AACE/ACE
Nízké	T-skóre $> -1,0$ FRAX skóre: < 3 % u zlomeniny proximálního femuru < 20 % u hlavní osteoporotické zlomeniny	–
Mírné	T-skóre $> -2,5$ FRAX skóre: < 3 % u zlomeniny proximálního femuru < 20 % u hlavní osteoporotické zlomeniny	–
Vysoké	Předchozí zlomenina těla obratle nebo proximálního femuru nebo T-skóre $\leq -2,5$ nebo skóre FRAX ≥ 3 % u zlomeniny proximálního femuru, popř. ≥ 20 % u hlavní osteoporotické zlomeniny	Diagnóza osteoporózy, ale ne s příliš vysokým rizikem
Velmi vysoké	Mnohočetná zlomenina těla obratle a T-skóre $\leq -2,5$	<ul style="list-style-type: none"> • Zlomenina do 12 měsíců • Zlomenina během léčby osteoporózy • Mnohočetné zlomeniny • Zlomenina při užívání léků, které způsobují poškození skeletu (např. dlouhodobé glukokortikoidy) • T-skóre $< -3,0$ • Vysoké riziko pádu • FRAX $> 4,5$ % u zlomeniny proximálního femuru nebo > 30 % u hlavní osteoporotické zlomeniny

AACE/ACE – Americká asociace klinických endokrinologů/Americká vysoká škola endokrinologie; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool
 Informace z odkazů 4, 14 a 15.

Tab. 5 – Souhrn možností léčby osteoporózy

Léková skupina	Léky/dávkování	Doporučená použití	Varování/nežádoucí účinky	Sledování	Náklady*
Antiresorpční látky první linie					
Orální bisfosfonáty	<ul style="list-style-type: none"> Alendronát (Fosamax), 10 mg denně nebo 70 mg týdně Risedronát (Actonel), 5 mg denně nebo 35 mg týdně nebo 150 mg měsíčně Ibandronát (Boniva [u nás Bonviva]), 2,5 mg denně nebo 150 mg měsíčně 	U mužů je preferován alendronát nebo risedronát	Gastrointestinální podráždění (pacient musí být ve svislé poloze po dobu alespoň 30 minut) Atypické zlomeniny stehenní kosti Osteonekróza čelisti Nepoužívejte, pokud je clearance kreatininu CrCl < 30 až 35 ml/min/1,73 m ² (0,50 až 0,58 ml/s/m ²)	DXA† Vápník Vitamin D Funkce ledvin	<ul style="list-style-type: none"> • 30 \$ [667 Kč] (170 \$ [3777 Kč]) za 4dávkové 70mg balení • 20 \$ [444 Kč] (360 \$ [7999 Kč]) za dávku 150mg balení • 5 \$ [111 Kč] (200 \$ [4444 Kč]) za dávku 150mg balení
Intravenózní bisfosfonáty	<ul style="list-style-type: none"> Kyselina zoledronová (Reclast [u nás Aclasta]), 5 mg ročně Ibandronát, 3 mg každé 3 měsíce 	Pacienti s gastrointestinálními poruchami Noncompliance s perorálními léky Kyselina zoledronová je preferovaná u mužů	Osteonekróza čelisti Atypické zlomeniny stehenní kosti Nepoužívejte, pokud je clearance kreatininu CrCl < 30 až 35 ml/min/1,73 m ² Může mít akutní fázi reakce	DXA† Vápník Vitamin D Funkce ledvin	<ul style="list-style-type: none"> • Dle instituce • Dle instituce
Inhibitor RANK ligandu	<ul style="list-style-type: none"> Denosumab, 60 mg podkožně každých 6 měsíců (podáváno v ordinaci) 	Pacienti s ledvinovou nedostatečností	Osteonekróza čelisti Atypické zlomeniny femuru Zvýšené riziko infekce Hypokalcemie	DXA† Vápník Vitamin D Funkce ledvin Hořčík Fosfor	<ul style="list-style-type: none"> • NA (1500 \$ [33 330 Kč])
Anabolické látky první linie					
Analoga parathormonu	<ul style="list-style-type: none"> Teriparatid (Forteo [u nás Forsteo]), 20 µg subkutánně denně Abaloparatid (Tymlos [u nás Elandynos – zatím pouze registrace]), 80 µg subkutánně denně 	Pacienti s velmi vysokým rizikem Pacienti nereagující na jinou léčbu	Omezte užívání na 2 roky pro teriparatid a 18 měsíců pro abaloparatid Může způsobit nevolnost, ortostatickou hypotenzi, křeče nohou Upozornění na osteosarkom	DXA† Vápník Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> • NA (2500 \$ [55 550 Kč]) • NA (NA)
Inhibitor sklerostinu	<ul style="list-style-type: none"> Romosozumab (Evenity), 210 mg subkutánně měsíčně (podáváno v ordinaci) 	Pacienti s velmi vysokým rizikem Pacienti nereagující na jinou léčbu	Zvýšené kardiovaskulární riziko Nepoužívejte déle než 1 rok	DXA† Vápník Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> • Dle instituce
Možnosti druhé linie					
Kalcitonin	<ul style="list-style-type: none"> Kalcitonin, 200 IU intranazálně denně, popř. 100 IU subkutánně nebo intramuskulárně denně 	Vyhrazeno pro pacienty ve velmi vysokém riziku Pacienti nereagující na jinou léčbu	Může způsobit podráždění nosu Může způsobit nevolnost a vazomotorické příznaky Může zvýšit riziko rakoviny	DXA† Vápník Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> • 30 \$ [667 Kč] za láhev nosního spreje
Selektivní modulátor estrogenového receptoru	<ul style="list-style-type: none"> Raloxifen (Evista), 60 mg denně 	Pacientky s rizikem rakoviny prsu Nízká densita kostního minerálu pouze v páteři Ženy, které jsou pouze po menopauze	Nepoužívat u žen ve fertilním věku Nepoužívat u pacientů s žilním tromboembolismem nebo kardiovaskulárním rizikem Může způsobit příznaky menopauzy	DXA† Vápník Vitamin D Lipidy Mamografie	<ul style="list-style-type: none"> • 20 \$ [444 Kč] (215 \$ [4777 Kč])

DXA – dvojitá rentgenová absorpciometrie; NA – není k dispozici

* – Odhadovaná nejnižší cena GoodRx za 1 měsíc léčby. Skutečná cena se bude lišit podle pojištění a regionu. Obecná cena v USA uvedená jako první; cena konkrétního léku v USA v závorce. V hranatých závorkách kurzívou uveden přepočet na Kč při kurzu 22,22 Kč za dolar. Informace o cenách léků získané na <https://www.goodrx.com> (přístup 12. února 2023).

† – AACE/ACE a Bone Health and Osteoporosis Foundation doporučují opakovat DXA vždy po 1 až 2 letech, dokud nebudou nálezy stabilní, a poté podle klinického opodstatnění.

Endocrine Society doporučuje opakovat DXA každé 1 až 3 roky.

Informace z odkazů 4, 5 a 13–16.

osteoporózou podle DXA nebo osteopenií s vysokým rizikem zlomeniny.

Shrnutí důkazů

Rozhodnutí o léčbě je určeno na základě posouzení rizika zlomenin (Tab. 4^{4, 14, 15}).

Pokyny pro klinickou praxi od Endokrinologické společnosti (Endocrine Society, ES), AACE/ACE a Bone Health and Osteoporosis Foundation podporují použití farmakologické léčby u pacientů s předchozí zlomeninou proximálního

femuru nebo obratle, pacientů s T-skóre –2,5 nebo méně v krčku stehenní kosti, celé kyčli nebo bederní páteři nebo u pacientů s T-skóre mezi –1 a –2,5 a 10letým rizikem alespoň 20 % pro hlavní osteoporotické zlomeniny nebo

alespoň 3 % pro zlomeninu proximálního femuru na základě nástroje FRAX.^{4,5,14,15} Pacienti s nedávnými nebo mnohočetnými zlomeninami jsou ve velmi vysokém riziku a mohou vyžadovat agresivnější léčbu.

Jaké jsou preferované možnosti léčby osteoporózy první linie a jaká jsou jejich rizika a výhody?

Riziko zlomeniny u pacienta určuje počáteční terapii. Pacienti s vysokým rizikem zlomeniny by měli dostávat anti-resorpční léčbu s prokázanými účinky na redukci zlomenin proximálního femuru. Patří sem bisfosfonáty, konkrétně alendronát, risedronát nebo kyselina zoledronová a denosumab. Pacienti s velmi vysokým rizikem zlomeniny, zejména pacienti s nedávnou zlomeninou, by měli zvážit léčbu anabolickými látkami.

Shrnutí důkazů

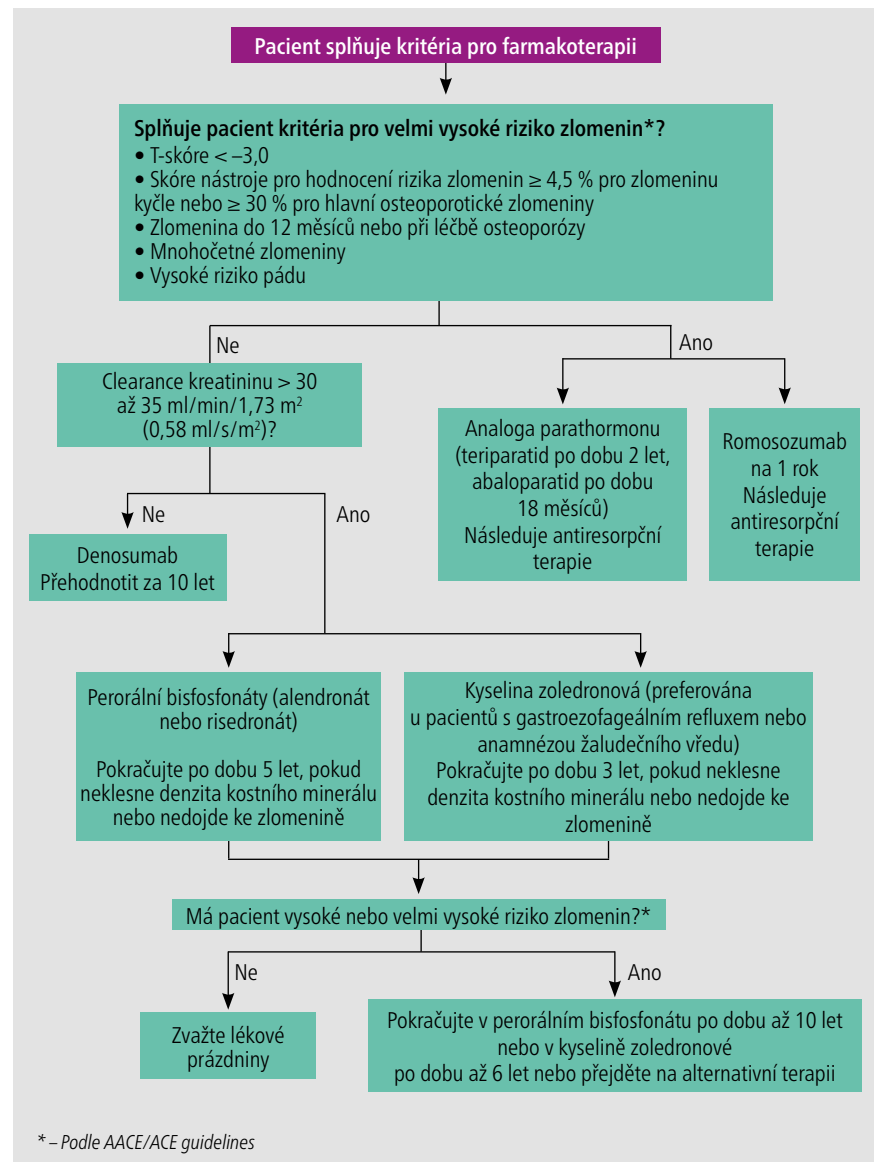
Nedávné metaanalýzy ukázaly, že většína léků používaných k léčbě osteoporózy významně snižuje riziko zlomenin obratlů u žen po menopauze (Tab. 5^{4,5,13-16}). Kyselina zoledronová (intravenózní bisfosfonát; Reclast [pozn. překl.: u nás prodávána pod obchodním názvem Aclasta]) a denosumab (inhibitor RANK ligandu) prokázaly významně nižší riziko zlomenin obratlů ve srovnání s perorálními bisfosfonáty, bez rozdílu v riziku zlomeniny proximálního femuru.^{13,16} Riziko nevertebrálních zlomenin bylo sníženo bisfosfonáty, denosumabem, analogy parathormonu a romosozumabem (Evenity, inhibitor sklerostinu). Látky, u kterých bylo trvale prokázáno, že významně snižují riziko zlomeniny kyčle, byly bisfosfonáty (alendronát, risedronát, kyselina zoledronová) a denosumab.^{13,16} Na základě své účinnosti při snižování zlomenin proximálního femuru jsou tyto anti-resorpční přípravky léčbou první volby u většiny pacientů s vysokým rizikem zlomenin.^{4,14} American College of Physicians provedla systematický přehled, který podobně potvrdil účinnost bisfosfonátů a denosumabu při redukci zlomenin kyčle a obratlů, a doporučuje bisfosfonáty jako léčbu první linie a inhibitory ligandů RANK jako léčbu druhé linie.^{17,18}

Anabolické látky podporují rychlý růst kostí u pacientů s nízkým T-skóre (méně než -3,0) a mohou být přínosem pro pacienty s velmi vysokým rizikem zlomenin, konkrétně zlomenin obratlů. Nedávné metaanalýzy naznačují, že analoga pa-

rathormonu (teriparatid [Forteo; pozn. překl.: u nás prodáváný pod obchodním názvem Forsteo], abaloparatid [Tymlos; pozn. překl.: u nás registrovaný pod obchodním názvem Eladynos]) významně snížila počet vertebrálních fraktur ve srovnání s perorálními bisfosfonáty.^{13,16} Romosozumab je nejnovější lék a poskytuje anabolické a anti-resorpční vlastnosti. Kromě významného snížení počtu vertebrálních a klinických zlomenin jedna metaanalýza naznačila, že romosozumab významně snížil riziko zlomenin proximálního femuru o 56 % ve srovnání s placebem.¹³ Ve srovnávací studii s alendronátem vedl romosozumab u pacientů s anamnézou zlomenin obratlů k 48% snížení počtu zlomenin obratlů, 27% snížení počtu klinických zlomenin a 38% snížení počtu zlomenin kyčle.¹⁹ K potvrzení tohoto přínosu je třeba

provést další studie, nicméně aktualizace léčebných doporučení doporučuje romosozumab pro pacienty s velmi vysokým rizikem zlomenin.^{4,15}

Důležitými faktory jsou komfortnost užívání a nežádoucí účinky. Perorální bisfosfonáty mohou být podávány týdně nebo měsíčně, ale vyžadují, aby pacienti užívali nalačno a zůstali ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 30 minut. Intravenózní bisfosfonáty mohou být preferovány u pacientů s rizikem eroze jícnu v důsledku komorbidních stavů nebo při neschopnosti dodržovat doporučení pro podávání. Denosumab se podává každých šest měsíců, ale je dražší. Obě anti-resorpční třídy nesou při dlouhodobé léčbě riziko atypických zlomenin femuru a osteonekrózy čelisti. Analoga parathormonu se podávají subkutánně



Obr. 1 – Algoritmus pro léčbu osteoporózy. Informace z odkazů 4, 5, 14 a 15

deně, zatímco romosozumab se podává jednou za měsíc v ordinaci. V jedné klinické studii s romosozumabem bylo zjištěno malé zvýšení srdečních ischemických příhod u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (0,8 % vs. 3 % u alendronátu).¹⁹ Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rizikem kardiovaskulárního onemocnění by měli zvážit alternativní léčbu. **Obrázek 1** uvádí algoritmus pro léčbu osteoporózy.^{4, 5, 14, 15}

Jak dlouho by se měli léčit pacienti s osteoporózou?

U pacientů, kteří užívají perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, by mělo být provedeno přehodnocení léčby po pěti, resp. po třech letech, aby se určilo, zda je vhodné přerušit léčbu. Pacienti s vysokým rizikem zlomenin mohou pokračovat až 10 let v perorální léčbě nebo až 6 let v případě intravenózní léčby. Léčba denosumabem by měla být přehodnocena po 5 a 10 letech. Teriparatid, abaloparatid a romosozumab by měly pokračovat po dobu dvou let, 18 měsíců a jednoho roku, po nichž by následovala obvyklá antiresorpční terapie.

Shrnutí důkazů

Léčba bisfosfonáty je spojena s rizikem atypických zlomenin femuru, které se s dobou léčby zvyšuje. Prospektivní kohortová studie v roce 2020 zjistila, že u žen užívajících bisfosfonáty se atypické

zlomeniny stehenní kosti vyskytly ve výrazně nižší míře, 1,74 na 10 000 osoboročků, ve srovnání s přirozeným rizikem zlomenin proximálního femuru v této populaci (58,9 na 10 000 osoboročků).²⁰ Riziko atypické fraktury femuru se však při dlouhodobé léčbě zvyšovalo. Ve srovnání s léčbou bisfosfonáty po dobu kratší než tři měsíce byl multivariační poměr rizik atypické zlomeniny femuru významně vyšší u žen léčených bisfosfonáty po dobu tří až pěti let (8,86; 95% CI: 2,79–28,2), pět až osm let (19,88; 95% CI: 6,32–62,49) a více než osm let (43,51; 95% CI: 13,7–138,15).²⁰ Další rizikové faktory spojené s atypickou zlomeninou stehenní kosti zahrnovaly asijskou rasu (jak uvádějí pacienti), klesající výšku, zvyšující se hmotnost, věk 65 až 74 let a více než jeden rok užívání glukokortikoidů.²⁰ Celkově lze říci, že přínos pro snížení osteoporotických zlomenin výrazně převažoval nad rizikem atypické zlomeniny stehenní kosti po dobu pěti let léčby.²⁰ Přerušování léčby bisfosfonáty může snížit riziko atypické zlomeniny stehenní kosti a zároveň zachovat snížení rizika osteoporotických zlomenin.

Předchozí studie ukázaly, že BMD a riziko zlomenin se po pěti letech perorální léčby a tříleté intravenózní léčbě kyselinou zoledronovou několik let nezměnily;^{21,22} systematický přehled však našel určité důkazy, že delší léčba alendronátem může snížit počet klinických zlomenin u žen s nižší BMD.²³ Kohortová studie z roku

2020 ukázala, že při ukončení léčby bisfosfonáty se riziko atypické zlomeniny stehenní kosti snížilo o 48 %, po třech až 15 měsících a o 74 % a až o 78 % po tomto období.²⁰ Tato studie podporuje dřívější zjištění retrospektivní studie, která naznačuje, že poměr rizika atypické zlomeniny femuru po čtyřech až pěti letech užívání bisfosfonátů klesá každý rok po ukončení užívání o 70 %.²⁴ Některé organizace doporučují, aby pacienti po pěti letech perorálního (nebo po třech letech intravenózního) užívání léků zvážili jejich vysazení – lékové prázdniny. Ty jsou definovány jako období do pěti let, kdy pacienti nedostávají žádnou léčbu.^{4, 14, 25} U pacientů s vysokým rizikem zlomenin lze zvážit podávání perorálních bisfosfonátů po dobu až 10 let, intravenózních bisfosfonátů až šest let nebo alternativní léčbu.^{4, 14, 25}

Léčba denosumabem byla také spojená s atypickou zlomeninou femuru; po přerušení léčby však BMD klesá a zvyšuje se riziko zlomenin. Pacienti užívající denosumab by neměli praktikovat lékové prázdniny,^{4, 14} ale měli by být po pěti až deseti letech léčby přehodnoceni, aby bylo možné zvážit alternativní léčbu.

Anabolické látky mají optimální trvání pro maximalizaci účinnosti a snížení rizik. Obě analoga parathormonu – teriparatid a abaloparatid – jsou schválena na dobu až dvou let, nicméně klinické studie s abaloparatidem prokazující zlepšení BMD a rizika zlomenin trvaly pouze 18 měsíců.²⁶ Romosozumab je schválen na

Klíčová doporučení pro praxi (SORT)

Klinické doporučení	Hodnocení důkazů	Komentáře
Všechny ženy ve věku 65 let a více by měly podstoupit DXA nebo celotělovou densitometrii kyčlí a bederní páteře, aby se změřila minimální denzita kostního minerálu. ^{4–6}	B	Doporučení USPSTF, konsenzuální pokyny a epidemiologické studie prokazující zvýšené riziko zlomenin
Ženy po menopauze a mladší než 65 let s vysokým rizikem zlomenin by měly podstoupit vyšetření denzity kostního minerálu. ^{4–6}	B	Doporučení USPSTF, konsenzuální pokyny a studie, které prokazují snížené riziko zlomenin proximálního femuru
Všichni pacienti s osteoporózou by měli dostávat doplňkovou léčbu vápníkem a vitamínem D, aby se snížilo riziko zlomeniny proximálního femuru. ^{4, 5, 13–16}	B	Konsenzuální doporučení a metaanalýzy prokazující snížení rizika zlomeniny proximálního femuru
Pacienti s T-skóre –2,5 nebo méně, předchozí zlomeninou proximálního femuru nebo obratle nebo s T-skóre mezi –1 a –2,5 a s desetiletým rizikem závažné osteoporotické zlomeniny nejméně 20 % nebo zlomeniny kyčle nejméně 3 % by měli podstoupit farmakologickou léčbu. ^{4, 5, 13–16}	A	Konsenzuální doporučení a metaanalýzy prokazující snížení rizika zlomeniny proximálního femuru
Pacienti s velmi vysokým rizikem zlomenin mohou mít prospěch z léčby anabolickými látkami, které snižují riziko zlomenin obratle. ^{4, 13, 15, 16, 19}	B	Konsenzuální doporučení, metaanalýzy a klinické studie ukazující snížený výskyt vertebrálních zlomenin
U pacientů, kteří dostávali perorální bisfosfonáty po dobu pěti let nebo intravenózní bisfosfonáty po dobu tří let, je třeba zvážit lékové prázdniny. ^{4, 14, 15, 20–22, 24, 25}	B	Konsenzuální doporučení a klinické studie ukazující zvýšené riziko atypických zlomenin femuru při dlouhodobé léčbě, snížené riziko atypických zlomenin femuru po ukončení léčby bez zvýšení rizika zlomenin

USPSTF – Pracovní skupina pro preventivní služby USA (U.S. Preventive Services Task Force)

A – konzistentní a kvalitní důkazy zaměřené na pacienta; B – nekonzistentní nebo omezená kvalita důkazů orientovaných na pacienta; C – konsenzus, důkazy zaměřené na nemoci, obvyklá praxe, znalecký posudek nebo série případů

Informace o systému hodnocení důkazů SORT naleznete na stránce <https://www.aafp.org/afpsort>.

jeden rok léčby, protože další přínos při prodloužení léčby byl omezený. Vzhledem k rychlé ztrátě BMD po vysazení anabolických látek by po dokončení terapie měla být zahájena anti-resorpční léčba.^{4, 14, 15}

Tento článek aktualizuje předchozí články na toto téma od autorů: Jeremiah a kol.;²⁷ Sweet a kol.;² South-Paul;²⁹ a Ullom-Minnich.³⁰

Zdroje dat: Vyhledávání publikací PubMed a Ovid bylo dokončeno s použitím klíčových pojmů osteoporosis, diagnosis, and treatment (osteoporóza, diagnóza a léčba). Vyhledávání zahrnovalo meta-analýzy, randomizované kontrolované studie, klinické studie a recenze. V únoru 2022 bylo také dokončeno vyhledávání Essential Evidence Plus pro osteoporózu.

Termíny vyhledávání: leden 2022, květen 2022 a 5. říjen 2022.

Informace o autorech:

Kira Harris, PharmD, BCPS, CPP, CDCES, FCCP, je ředitelkou služeb klinické farmacie v Atrium Health One Health Family Medicine, Huntersville, NC, a asistentkou klinického profesora na katedře rodinného lékařství na University of North Carolina School, Chapel Hill. V době, kdy byl napsán tento článek, byla specialistkou na klinickou farmacii v rezidenčním programu pro rodinné lékařství Novant Health, Cornelius, NC.

Christopher A. ZAGAR, MD, FAAFP, je hlavním akademickým ředitelem Atrium Health One Health, Charlotte, NC, a klinickým odborným asistentem na katedře rodinného lékařství Lékařské fakulty University of North Carolina.

Kelley V. Lawrence, MD, IBCLC, FAAFP, FABM, je přidruženým progra-

movým ředitelem v rezidenčním programu pro rodinné lékařství Novant Health; asistent děkana Lékařské fakulty University of North Carolina Novant Health, Charlotte; klinický odborný asistent na katedře rodinného lékařství na Lékařské fakultě University of North Carolina a odborný asistent na katedře rodinného lékařství na Campbell University Jerry M. Wallace School of Osteopathic Medicine, Lillington, NC.

Článek v původním znění:

Am Fam Physician 2023;107(3):23–246.
Překlad: J. Široký

Odborná korektura: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.; místopředseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP.

Publikováno se souhlasem AAFP.

Literatura

- Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014;29(11): 2520–2526.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22(3):465–475.
- Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, et al. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302(14):1573–1579.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl. 1):1–46.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* April 28, 2022. Accessed May 25, 2022. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00198-021-05900-y.pdf>.
- Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al.; US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319(24):2521–2531.
- Kanis JA, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al.; International Osteoporosis Foundation. FRAX and ethnicity. *Osteoporos Int* 2020;31(11): 2063–2067.
- Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in plain sight – reconsidering the use of race correction in clinical algorithms. *N Engl J Med* 2020;383(9): 874–882.
- Pecina JL, Romanovsky L, Merry SP, et al. Comparison of clinical risk tools for predicting osteoporosis in women ages 50–64. *J Am Board Fam Med* 2016;29(2):233–239.
- Cass AR, Shepherd AJ, Asirof R, et al. Comparison of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) with FRAX in identifying men at risk for osteoporosis. *Ann Fam Med* 2016;14(4):365–369.
- Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al.; SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):741–747.
- Cass AR, Shepherd AJ. Validation of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) in a primary care setting. *J Am Board Fam Med* 2013; 26(4):436–444.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1494]. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1623–1630.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595–1622.
- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):587–594.
- Albert SG, Wood E. Meta-analysis of clinical fracture risk reduction of antiosteoporosis drugs: direct and indirect comparisons and meta-regressions. *Endocr Pract* 2021;27(11):1082–1092.
- Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikobaltzeta I, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023. Accessed February 10, 2023. <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M22-1034>.
- Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians [published online January 3, 2023]. *Ann Intern Med*. 2023. Accessed February 10, 2023. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-0684>.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417–1427.
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 2020;383(8):743–753.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927–2938.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2): 243–254.

23. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, et al. Long-term drug therapy and drug holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. Agency for Healthcare Research and Quality; 2019. AHRQ Publication no.: 19-EHC016-EF.
24. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop* 2015;86(1):100–107.
25. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [published correction appears in *J Bone Miner Res*. 2016; 31(10):1910]. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16–35.
26. Leder BZ, Mitlak B, Hu MY, et al. Effect of abaloparatide vs. alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):e3053]. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):938–943.
27. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, et al. Diagnosis and management of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2015;92(4):261–268.
28. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):193–200.
29. South-Paul JE. Osteoporosis: part I. Evaluation and assessment. *Am Fam Physician* 2001;63(5):897–908.
30. Ullom-Minnich P. Prevention of osteoporosis and fractures. *Am Fam Physician* 1999;60(1):194–202.

Komentář k článku Osteoporóza: nejčastější otázky a odpovědi

MUDr. Richard Pikner, Ph.D.
místopředseda Společnosti pro metabolická
onemocnění skeletu ČLS JEP
Oddělení klinických laboratoří
a kostního metabolismu,
Klatovská nemocnice a.s.

Komentář k článku amerických autorů Kira Harris, PharmD, Christopher A. Zagar, MD, Kelley V. Lawrence, MD, je zaměřen na novinky ohledně screeningu osteoporózy v České republice a Populačního programu časného záchytu osteoporózy, který začal být realizován od 1. května 2023 díky spolupráci mnoha odborných společností a plátců zdravotního pojištění. Komentář dále cílí na farmakologické možnosti léčby u nás.

V České republice se předpokládá incidence osteoporózy kolem 5 %. V roce 2019 to představovalo zhruba 572 000 pacientů, z čehož 80 % tvoří ženy.¹ Jednorocní mortalita na zlomeninu proximálního femuru u pacientů nad 50 let věku dosahuje v České republice 31 %.²

Screening osteoporózy

Až do letošního roku v České republice doporučení pro screening osteoporózy neexistovala. Díky spolupráci Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (SMO), Sdružení praktických lékařů ČR, Sdružení soukromých gynekologů ČR, Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR a Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra se od 1. 5. 2023 postupně realizuje **Populační program časného záchytu osteoporózy**. Ten zahrnuje screeningové denzitometrické vyšetření skeletu (DXA) u žen ve věku 60 let a starších a též v menopauze do 59 let na základě přítomnosti rizikových faktorů v rámci pravidelných preventivních prohlídek. U mužů je DXA vyšetření indikováno od 70 let a dříve na základě rizikových faktorů ve věku 65–69 let v rámci preventivních prohlídek.³

V ČR je nyní indikace k DXA u žen v menopauze do 59 let závislá na kalkulaci rizika FRAX® při preventivní prohlídce

nebo při podezření na sekundární osteoporózu či prodělání osteoporotické zlomeniny. V starším věku platí již indikace věková a dále podle výsledku, naopak v mladším věku jde o individuální zhodnocení přítomných rizikových faktorů. Obdobně je tomu u mužů, kde FRAX® bude využíván v období 65–69 let.³

FRAX® je jedním z hlavních kalkulátorů rizika vzniku osteoporotické zlomeniny,⁴ predikuje 10leté riziko zlomeniny proximálního konce femuru a 10leté riziko hlavních osteoporotických zlomenin (obratel, proximální humerus, distální předloktí, pánev, žebra atd.). Na základě vypočtených hodnot a dohodnutých rozhodovacích hodnot pak je případně indikována DXA, jak je tomu v případě projektu časného záchytu osteoporózy v ČR.³ **Při používání FRAX® je třeba dbát na využívání kalkulátoru i rozhodovacích limitů specifických pro danou zemi. Verze pro Českou republiku je dostupná zde: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=39>** (přímý přístup též viz QR kód níže).

V literatuře obvykle udávané riziko FRAX® 3 % pro zlomeninu proximálního femuru a 20 % pro hlavní osteoporotické zlomeniny jsou rozhodovací limity pro indikaci k léčbě, ne k DXA. Pro indikaci k DXA

jsou limity FRAX® významně nižší. V USA se tyto limity 3 % a 20 % také používají ke stanovení diagnózy osteoporózy, což ale není případ České republiky.

Nízká hmotnost je rizikovým faktorem osteoporózy. Přesto je vhodnější brát v úvahu i konstituci pacienta, a proto je lepší hodnotit BMI. Rizikové je BMI < 20 kg/m².

U léků jsou dvě skupiny rizik. Do první skupiny patří **léky osteoporózu indukující** (glukokortikoidy, inhibitory periferních aromatáz, GHRH analoga a inhibitory 5- α reduktázy) a jsou vysoce rizikové. Druhou skupinu tvoří **léky asociované s rizikem osteoporózy** (antiepileptika, inhibitory protonové pumpy, thiazolidinodiony, supresní dávky tyroxinu atd.).

V České republice se standardně vyšetřují tři lokality pomocí DXA, a to bederní páteř (L spine) a oba proximální femury (R a L HIP). V případě nemožnosti vyšetření více než jedné z lokalit je namístě DXA vyšetření distálního předloktí, kde se hodnotí definovaná oblast „1/2 radius“, totéž v případě primární hyperparatyreózy a pacientů s chronickým renálním selháním s kostní chorobou.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření u pacientů s osteoporózou slouží především k identifikaci možných sekundárních příčin,



kdy jsou laboratorní vyšetření citlivým ukazatelem. Je to stanovení parathormonu a vápníku u primární hyperparatyreózy, krevního obrazu s diferencíalem u hematologických onemocnění, 25-OH vitamínu D k určení stavu zásobení vitamínem D, TSH jako markeru dysfunkce štítné žlázy, stanovení sérových autoprotilátek k tkáňové transglutamináze u celiakie. Velký význam má vyšetření na přítomnost paraproteinu pomocí elektroforézy séra, především u zlomenin obratlů k posouzení možného mnohačetného myelomu. Samostatnou problematikou je vyšetření kostních markerů (CTX-I, markeru kostní resorpce, PINP, markeru kostní novotvorby). Svůj význam mají především ke kontrole efektu terapie včetně compliance pacienta, stratifikace rizika zlomenin a změn kostní mineralizace a sledování pacientů v období přerušování léčby.⁵

V případě doporučeného příjmu vápníku se doporučené hodnoty týkají celkového příjmu denně jak ve stravě, tak v případné suplementaci.

Farmakologická léčba osteoporózy

Stratifikace rizika osteoporotických zlomenin je v současnosti hlavní změnou v oblasti farmakologické léčby. Guidelines řady odborných společností^{6,7,8} poukazují na vhodnost **zahájení anabolické terapie v I. linii** u pacientů ve velmi

vysokém riziku. V České republice se odpovídající aktualizace guidelines připravuje a úhradová omezení tyto návrhy zatím nezohledňují.

Léčba osteoporózy je tedy vždy dlouhodobá, doživotní. Zahrnuje jak období intenzivní farmakologické léčby, tak u části méně rizikových pacientů období přerušování terapie. Terapie se pak v čase může různě kombinovat.

Jestliže je léčba osteoporózy indikována, je třeba individuálně posoudit každého pacienta s ohledem na míru rizika osteoporotických zlomenin, koincidující onemocnění a konkomitantní farmakoterapii. Nesmíme však ani zapomenout na aktuální věk a předpokládanou dobu dožití. Velmi významným faktorem je compliance a perzistence u pacientů, která je významně vyšší u denosumabu a i. v. bisfosfonátů, než u perorálních bisfosfonátů.^{9,10} To vše vede k tomu, že u pacientů vytváříme **individuální léčebný plán**, který se snaží výše uvedené zohlednit.¹¹

Bohužel v současné době nejsou v České republice dostupné hrazené preparáty ze skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů, především v minulosti dostupný raloxifen (data SÚKL, 23. 6. 2023).

Denosumab je tak jedním ze skupiny anti-resorpčních léků, který je aplikovatelný i u pacientů s clearance kreatininu pod 30–35 ml/min (0,5–0,58 ml/s) s vysokou compliance a perzistencí při

dlouhodobé léčbě. Na druhé straně při jeho užívání dochází k akumulaci preosteoklastů, které po přerušování terapie způsobují rebound fenomén vedoucí k vysokému kostnímu obratu, poklesu kostní mineralizace a u malé části pacientů k vzniku vertebrálních zlomenin, a to i mnohačetným. Základním přístupem je tedy uvažovat o tomto léku tam, kde nehodláme s ohledem na rizikovitost pacienta a případně věk léčbu přerušovat a léčba denosumabem je minimálně 10 let bezpečná. Pokud už k přerušování musí dojít či dojde, je třeba pacienta důkladně monitorovat pomocí markerů kostního obratu a DXA. Především pak má následovat léčba bisfosfonáty v minimálním trvání 1–2 roky.^{12,13}

Podání bisfosfonátů před zahájením léčby denosumabem se jeví hypoteticky a potenciálně přínosné, ale v současné době to není vědecky prokázáno, přičemž je však zřejmé, že to nebude funkční u všech pacientů.¹³ Bude jistě záležet na délce léčby a typu bisfosfonátu.

Z **anabolické terapie** je v České republice v současné době hrazen pouze teriparatid. Abaloparatid a romosozumab zatím hrazené nejsou (data SÚKL, 23. 6. 2023). Teriparatid je však hrazen v první linii pouze u glukokortikoidy indukované osteoporózy, zatímco u primární osteoporózy až po minimálním dvouletém selhání anti-resorpční léčby (data SÚKL, 23. 6. 2023).

Literatura

- R, Rosa J, Kasalický P, et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in the Czech Republic. Arch Osteoporos 2021;17(1):27–31.
- Němec P, Bučková B, Hejduk K, et al. Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u stárnoucí populace mužů a žen v České republice. Gyn Por 2019;3(1):15–20.
- SMOS ČLS JEP, SPL ČR, SSG ČR, VZP ČR, a ZPMV ČR, 2023. Populační program časného zachytu osteoporózy v ČR [online] [vid. 2023-06-24]. Dostupné z: <https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/mso/metodika-screening-osteoporoza-ii-17-5-2023.pdf>.
- Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, 2000. FRAX pro Českou republiku [online] [vid. 2023-06-24]. Dostupné z: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cz>.
- Pikner R, Palička V, Rosa J, et al. Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). Clin Osteol 2020;25(2):65–82.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos [online]. 2022; 17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
- Leboff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int [online]. 2022; 33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. Aging Clinical and Experimental Research [online]. 2022;34(12):3155–3157. doi: 10.1007/s40520-022-02216-7.
- Modi A, Sajjan S, Insinga R, et al. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years. Osteoporos Int [online] 2017;28(4):1355–1363. doi: 10.1007/s00198-016-3886-y.
- Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, et al. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. Osteoporos Int [online]. 2015;26(10):2401–2411. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4.
- Pikner R, Švagr M, Novák V, et al. A need for predictive and personalized approach in osteoporosis treatment: individual treatment plan. Clin Osteol 2022;27(1):13–16.
- Bayer M, Horák P, Palička V, et al. Dlouhodobá léčba osteoporózy denosumabem a její přerušování: odborné stanovisko pracovní skupiny Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Clin Osteol 2018;23(1):32–37.
- Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, et al. Stopping denosumab. Curr Osteoporos Rep [online]. 2019;17(1):8–15. doi: 10.1007/s11914-019-00502-4.

Hemoroidální onemocnění ve zkratce

MUDr. Markéta Votavová
Interní oddělení, Klatovská nemocnice a.s.

PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

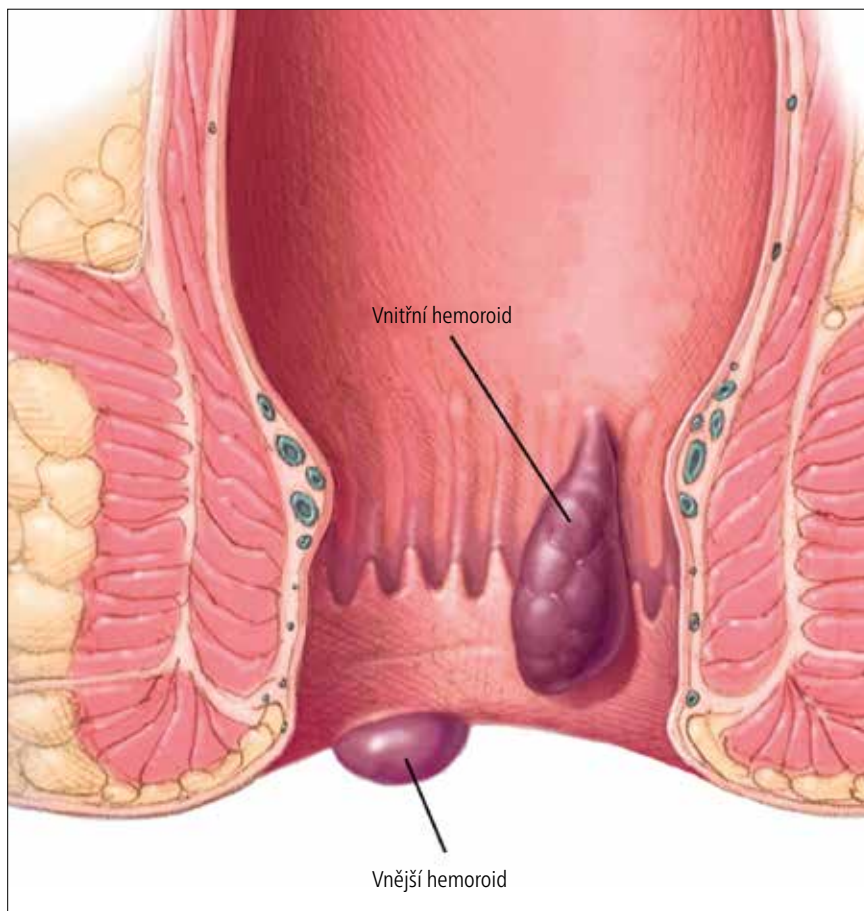
Hemoroidy jsou rozšířené, vinuté cévy ve stěně dolní části konečníku a řitního otvoru. K rozšíření cévních pletení dochází vlivem zvýšeného tlaku v žilách dolní části konečníku nebo řitního otvoru (žilní hypertenze). Vnitřní hemoroidy jsou lokalizovány nad linea dentata anorektálním spojením, tedy nad horní hranicí análního kanálu, kde se mění vnitřní jednovrstevný cylindrický epitel na zevní vrstevnatý dlaždicový epitel. Tyto hemoroidy se obvykle vyskytují v pravé přední, pravé zadní a levé boční zóně. Vyskytují se u dospělých i dětí. Vnější hemoroidy jsou hemoroidy, které se tvoří pod anorektálním spojením.

Jak vnitřní, tak i vnější hemoroidy (Obr. 1) mohou zůstat v konečníku nebo vyhřeznout mimo konečník. Při hemoroidálním onemocnění se uvnitř nebo vně konečníku tvoří bulky, které mohou způsobovat bolest nebo krvácení. Diagnostika je založena na vyšetření konečníku, často pomocí anoskopu, sigmoidoskopu nebo kolonoskopie. Úlevu mohou přinést vláknina, změkčovadla stolice a sedací koupele. Některé hemoroidy se léčí pomocí elastické ligatury podle Barrona, injekční skleroterapie, infračervené fotokoagulace nebo chirurgicky.

Vnitřní hemoroidy lze dále rozdělit do celkem čtyř typů (Obr. 2). **Vnitřní hemoroidy I. stupně** jsou uvnitř rektu a k jejich prolapsu pod linea dentata dochází při Valsalvově manévru, po němž spontánně reponují. Vyhřezávají-li mimo rektum, ale dojde stále ke spontánnímu návratu zpět, jde o hemoroidy **II. stupně**. Onemocnění **třetího stupně** je definováno nutností manuální repozice po každé stolici, při trvalém výhřezu a popřípadě dalším poškození pletení (např. trombózou nebo infekcí) jde o hemoroidální nemoc **IV. stupně**.

Etiologie

Ke zvýšení žilního tlaku dochází například při těhotenství, při častém zvedání těžkých břemen nebo opakovaným tlačáním



Obr. 1 – Vnitřní a zevní hemoroidy se zobrazením linea dentata. [Upraveno podle: mayoclinic.org]

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu
křečových žil, otoků, pocitu
těžkých nohou i hemoroidů.

Deyenal



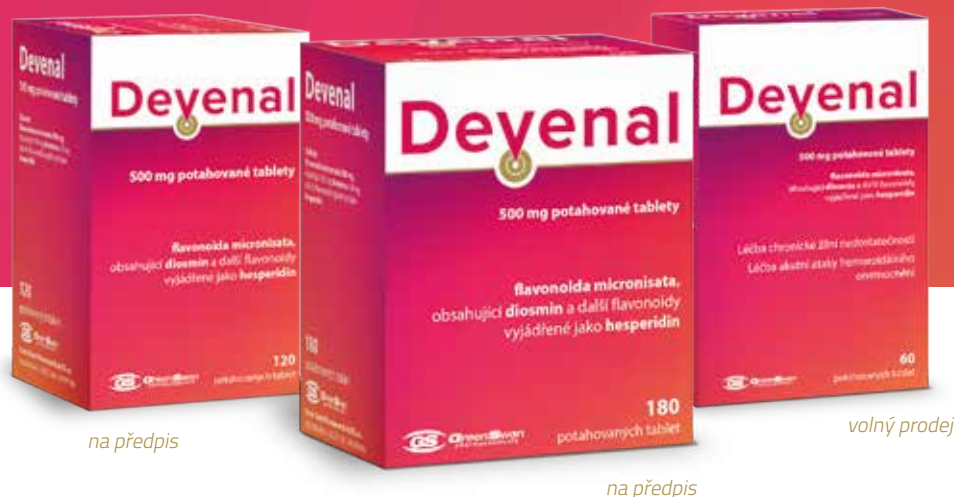
Diosmin
450 mg

+

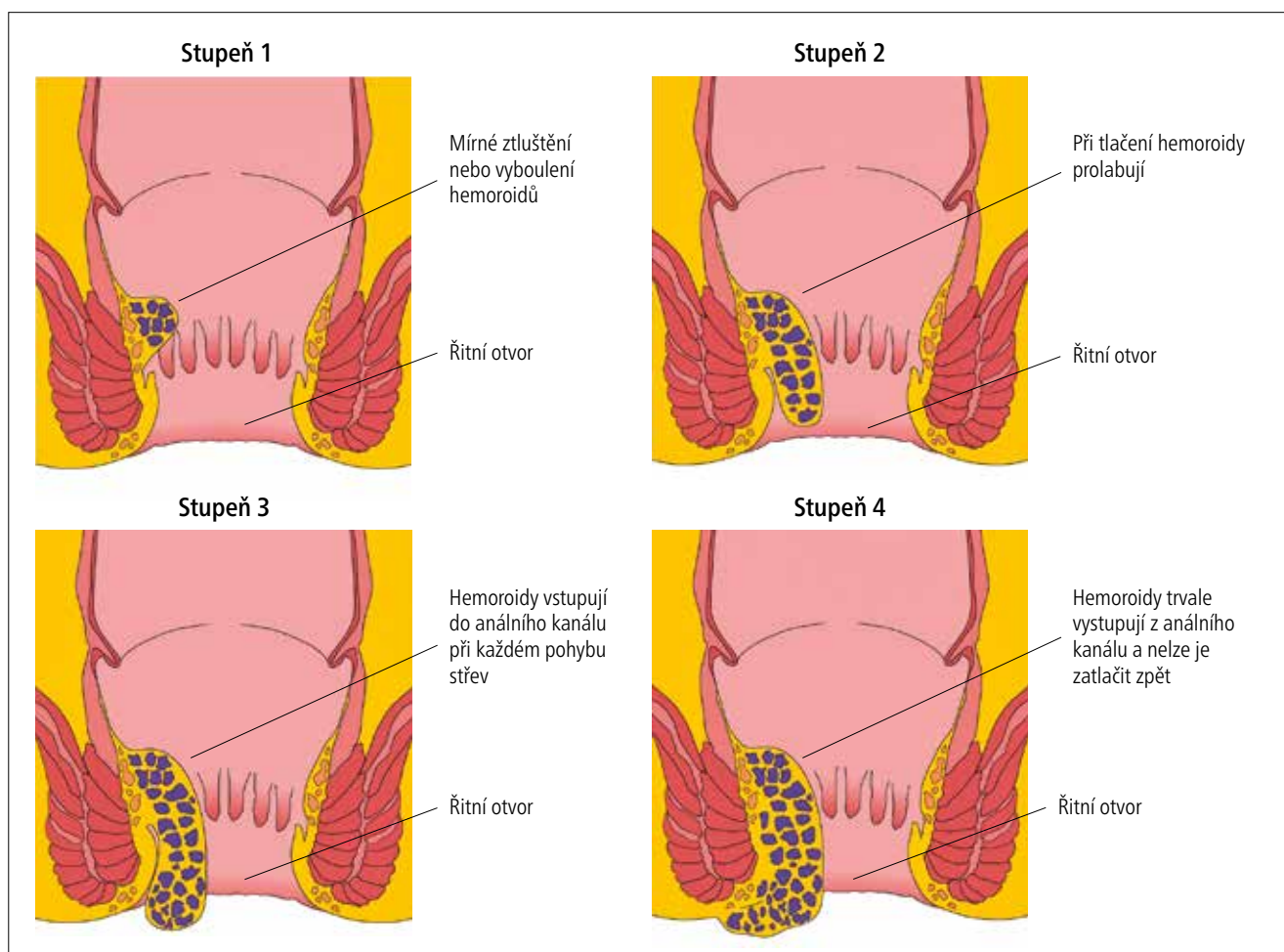
Hesperidin
50 mg

- ⊙ Bolavé nohy
- ⊙ Oteké nohy

- ⊙ Těžké nohy
- ⊙ Křečové žíly



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU — **Název a složení přípravku:** Devenal 500 mg potahované tablety. Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **Indikace:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění (hemoroidální krize). **Dávkování a způsob podání:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění: první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Devenal je indikován k léčbě dospělých. **Pediatrická populace:** použití u pediatrické populace nedoporučuje. **Pacienti s renální a/nebo hepatální insuficiencí:** Doposud nejsou k dispozici žádné údaje, které by poukazovaly na nutnost úpravy dávkování u těchto skupin pacientů. Starší populace: Není nutná úprava dávkování. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečnicku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Při léčbě chronické žilní insuficience je lepší výsledků dosaženo, pokud je léčba doplněna vhodným životním stylem. **Klinicky významné interakce:** nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Devenal během těhotenství a kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ovšem s ohledem k obecnému bezpečnostnímu profilu Devenal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. **Vzácné:** bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinělý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 60, 180 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. Registrační číslo: 85/515/18-C 9. **Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 180 tbl. je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 60 tbl. není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku (SPC).**



Obr. 2 – Klasifikace vnitřních hemoroidů. [Upraveno podle: American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids]

při stolici (defekaci). Zácpa může ztěžovat vyprazdňování, a přispívat tak k rozvoji hemoroidálního onemocnění. Často může být zácpa důsledkem medikace (Tab. 1). Vnější hemoroidy tvoří bulku na konečníku. Když se vytvoří sraženina (trombotizovaný zevní hemoroid), je bulka větší, bolestivější a otéká ještě více než netrombotizovaný hemoroid.

Tab. 1 – Léky často vedoucí k zácpě a tím i k možnému zhoršení hemoroidálního onemocnění

- Analgetika (opioidní)
- Anticholinergika
- Antihistaminika
- Antidepresiva
- Antipsychotika
- Preparáty s obsahem železa
- Hliník (antacida, sukralfát)
- Baryum
- Antihypertenziva (např. verapamil)
- Vinca alkaloidy
- Blokátory kalciových kanálů
- Antagonisté 5HT₃/setrony

Klinický obraz

Vnitřní hemoroidy často nezpůsobují viditelnou bulku ani bolest, ale mohou krváčet. Krvácení z vnitřních hemoroidů se obvykle objevuje při stolici, což má za následek krvavé pruhy stolice nebo stopy krve na toaletním papíru, popřípadě i zbarvení vody v toaletě dočervena. Množství krve je však obvykle malé a hemoroidy zřídka způsobují závažnou ztrátu krve nebo anemii. Proto se nelze při objasňování anemie spokojit s hemoroidálním onemocněním jako s možnou příčinou, navíc nadpoloviční většina pacientů s kolorektálním karcinomem současně trpí hemoroidálním onemocněním.

Ve vzácnějších případech hemoroidy vedou k tvorbě hľenu a vyvolávají pocit nedokonalého vyprazdňování. Svědění konečníku (pruritus ani) obvykle není příznakem nekomplikovaných hemoroidů. Svědění se však může objevit, pokud hemoroidy ztěžují řádné čištění

anální oblasti. Další projevy nastávají, pokud se hemoroidy zanítí nebo trombotizují.

Diagnostika

K diagnostice se používají následující postupy:

- klinické vyšetření,
- anoskopie,
- eventuálně sigmoideoskopie nebo kolonoskopie.

Vyšetření anoskopem (krátká rigidní trubice sloužící k prohlídce konečníku) se provádí u nebolestivých a krvácejících hemoroidů. U osob, které krvácejí z konečníku, je třeba provést totální kolonoskopii, aby se vyloučily závažnější stavy, jako je například nádor či divertikulární nemoc.

Jako alternativu lze zvažovat CT kolonografii, např. v situaci, kdy u pacienta nemohlo být provedeno klasické kolonoskopické vyšetření nebo nebylo z různých důvodů dokončeno.

Terapie

Při terapii hemoroidů máme následující možnosti:

- **Venofarmaka.** Existují kvalitní důkazy, že venotonika (mikronizované flavonoidy [léčivé přípravky ATC skupiny C05CA53 s účinnou látkou diosmin, kombinace], hydroxyethylrutosid, dobesilát vápenatý) mohou zlepšit příznaky pokročilejších hemoroidů, jako je svědění a krvácení.
- **Změkčovače stolice** (např. parafín) a sedací koupele, úprava životního stylu – navýšení příjmu vlákniny a tekutin s cílem změkčení stolice, úzkostlivá perianální hygiena, čípky a masti (krátkodobý efekt). Výběr těchto adjuvantních preparátů se řídí spíše marketingem a vnímáním pacienty než skutečnými důkazy.
- U vnějších trombotizovaných hemoroidů **incize a evakuace trombu** – po infiltraci anestetikem se trombotizovaná část hemoroidů exciduje a defekt se uzavře vstřebatelným stehem.
- U vnitřních hemoroidů injekční **skleroterapie**, např. polidokanolem, elastická ligatura podle Barrona nebo infračervená fotokoagulace.
- Eventuálně **chirurgické řešení**.

Konzervativní léčba

Pacienti by se měli zdržet namáhání nebo zdržování (např. čtení) na toaletě a měli by vykonávat pravidelnou fyzickou aktivitu. Pokud je to možné, je lépe eliminovat léky vedoucí k zácpě (viz Tab. 1) nebo i průjmu. Je třeba omezit příjem tučných jídel a alkoholu, které mohou zácpu zhoršovat. Konzumace pálivých jídel (např. červených pálivých papriček) neměla v kontrolované studii žádný vliv na příznaky hemoroidů, jako je podráždění a pruritus, přesto je omezení pikantních jídel často doporučováno.

Hemoroidy obvykle není třeba léčit, pokud nezpůsobují nepříjemné pocity. Užívání přípravků na změkčení stolice nebo rostlinné vlákniny (např. slupek psyllia) může usnadnit odchod stolice. Příznaky hemoroidů lze někdy zmírnit ponořením konečníku do teplé vody, tzv. sedací koupelí. Řítní otvor lze namočit posazením do napůl naplněné vany nebo do nádoby naplněné teplou (nikoli horkou) vodou na asi 15 minut. K symptomatické léčbě akutní ataky hemoroidálního onemocnění (hemoroidální krize) jsou vhodné mikronizované flavonoidy – léčiva z ATC skupiny C05CA53 diosmin, kombinace. Krátkodobě se užívají

ve vyšších dávkách, poté je vhodné přejít na udržovací léčbu (blíže viz SPC jednotlivých přípravků ATC skupiny C05CA53 diosmin, kombinace).

Kdy referovat ke specialistovi

Hemoroidy jsou běžným problémem, který obvykle diagnostikují a léčí praktičtí lékaři. Většina pacientů s vnitřními hemoroidy nízkého stupně (I nebo II) příznivě reaguje na konzervativní léčbu. Tito pacienti nevyžadují žádnou další léčbu. Důvodem pro odeslání pacientů ke specialistovi jsou refrakterní nebo komplikované hemoroidy pro případný zákrok a krvácení z konečníku pro případnou kolonoskopii.

Odeslání k zákroku – pacienti by měli být odesláni ke kolorektálnímu nebo všeobecnému chirurgovi pro:

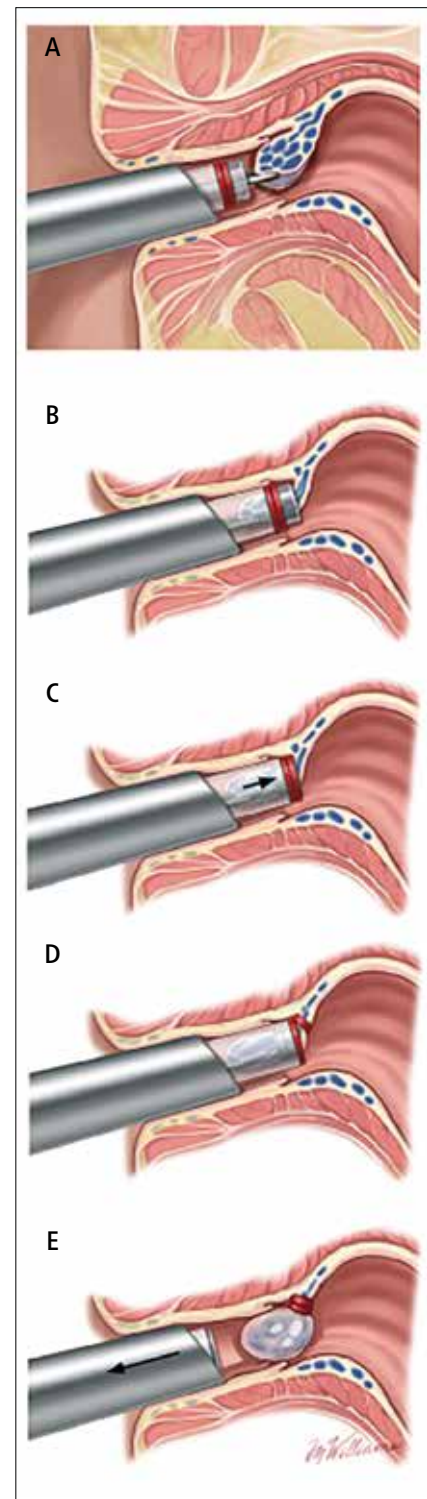
- symptomatické vnitřní hemoroidy nízkého stupně (I nebo II) refrakterní na šest až osm týdnů medikamentózní léčby,
- symptomatické vnitřní hemoroidy vysokého stupně (III nebo IV),
- trombotizované hemoroidy.

Invazivní terapie

Pacienti s vnitřními hemoroidy I. a II. stupně a někteří pacienti s vnitřními hemoroidy III. stupně (Obr. 2), kteří nereagují na symptomatickou léčbu, mohou být indikováni k následujícím zákrokům (viz také doporučení pro klinickou praxi ASCRS).

K léčbě vnitřních hemoroidů lze použít **injekční skleroterapii polidokanolem** nebo jinými sklerotizačními látkami. Komplikace skleroterapie jsou neobvyklé, nejčastěji se jedná o drobné nepříjemné pocity nebo krvácení. Rektouretrální píštěle, perforace konečníku a nekrotizující fasciitida jsou vzácné komplikace, ale mohou se vyskytnout při nesprávné aplikaci substance.

Elastická ligatura podle Barrona (Obr. 3) se používá u větších vyhřezlých vnitřních hemoroidů, krvácejících vnitřních hemoroidů nebo při selhání konzervativní léčby. U smíšených vnitřních a vnějších hemoroidů se podvazováním gumičkou léčí pouze vnitřní složka. Vnitřní hemoroid se uchopí a protáhne nataženou gumičkou o průměru 0,5 cm, která po uvolnění hemoroid podvazuje a způsobí jeho nekrózu a odloučení. Někdy je třeba opakovaných sezení, kdy se hemoroidy podvazují každé dva týdny; celkem může být zapotřebí 3–6 sezení. Podvaz více hemoroidů způsobuje větší bolesti, zevní hemoroidy nelze léčit ligationou (riziko silné bolesti).



Obr. 3 – Technika použití elastické ligatury k léčbě vnitřních hemoroidů. [Upraveno podle: UpToDate] (A) kleště, kterými se uchopí hemoroid. (B) je boční pohled na kleště uchopující hemoroid. (C) ukazuje vtažení kleští a hemoroidu do ligátoru. (D) ukazuje hemoroid protažený bubínkem a gumičku přiloženou na bázi hemoroidu. Kleštěmi je hemoroid jemně tažen, aby byl zajištěn, zatímco je páska uvolněna z ligátoru. Na obrázku (E) je znázorněn podvázaný hemoroid.

Poznámky k invazivní terapii

- Ve srovnání s elastickou ligaturou je infračervená koagulace spojena s větším počtem recidiv, ale s menším počtem komplikací a způsobuje menší nepohodlí bezprostředně po zákroku.
- Infračervená fotokoagulace byla úspěšná při ablaci neprolabujících, krvácejících vnitřních hemoroidů nebo hemoroidů, které nereagují na léčbu naložením ligatury.
- Chirurgická hemoroidektomie je nutná u pacientů, kteří nereagují na jiná terapeutická opatření, a u pacientů s vnitřními hemoroidy IV. stupně. Časté jsou výrazné pooperační bolesti, jako je retence moči a zácpa.
- Staplerová hemoroidektomie je alternativní postup pro léčbu cirkumferenčních hemoroidů, který je méně bolestivý, ale ve srovnání s konvenční chirurgickou hemoroidektomií má vyšší míru recidivy a komplikací.
- Dopplerovsky asistovaná arteriální ligace hemoroidů, která využívá rektální ultrazvukovou sondu k identifikaci cév k sešití ligatury, je slibným postupem, ale vyžaduje další studie k objasnění své celkové užitečnosti.
- Účinnost laserové terapie a kryoterapie při řešení hemoroidů se nepotvrdila.

Infračervená koagulace spočívá v přímé aplikaci infračervených světelných vln na hemoroidální tkáň. Kandidáty pro tento zákrok jsou pacienti s krvácejícími vnitřními hemoroidy I. nebo II. stupně. Infračervené světelné vlny se přeměňují na teplo, což vede k nekróze bílkovin v hemoroidu. To se projeví bílým, blanitým efektem na sliznici o šířce přibližně 3 mm a hloubce 3 mm. V průběhu jednoho až dvou týdnů dojde ke vtažení nadbytečné sliznice hemoroidu.

Zvláštní skupiny pacientů s přidruženými stavy

Těhotné pacientky

Prevalence symptomatického hemoroidálního onemocnění v těhotenství je vysoká, zejména v posledním trimestru těhotenství a bezprostředně po porodu. Vzhledem k tomu, že se příznaky po porodu obvykle zlepšují, je léčba během těhotenství především konzervativní s důrazem na úpravu stravy a životního stylu – Kegelovy cviky, ležení na levém boku a užívání mírných projímadel a změkčovadel stolice, aby se zabránilo zácpě. Lokální léky a perorální venotonika by měly být u těhotných pacientek používány

s opatrností, protože chybí údaje o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti. Chirurgická léčba (např. hemoroidektomie) je nutná jen zřídka a provádí se pouze u záškracených nebo rozsáhle trombozovaných hemoroidů nebo při neztišitelném krvácení.

Imunosuprimovaní pacienti

Hemoroidy u imunokompromitovaných hostitelů by měly být obecně řešeny konzervativně kvůli riziku sepse a špatného hojení ran spojeného s jakýmkoliv anorektálními zákroky. Pokud je to nezbytně nutné, je u této skupiny pacientů bezpečnějším řešením krvácejících hemoroidů skleroterapie než elastická ligace nebo hemoroidektomie.

Pacienti užívající antikoagulační nebo protidestičkové léky

U pacientů užívajících antikoagulantia nebo protidestičkové léky se často vyskytují krvácející hemoroidy. Případy krvácení jsou však obvykle samy o sobě omezené a nevyžadují ukončení či vysazení léků. Většina pacientů s hemoroidy nízkého stupně (I nebo II) reaguje na konzervativní léčbu. Ve vzácných případech u pacientů, u nichž krvácení přetrvává, lze použít skleroterapii. Podvaz

gumičkou je kontraindikován u pacientů, kteří užívají antikoagulační nebo antiagregační léky, a to z důvodu rizika značného krvácení z konečníku po odloučení nekrotických hmot. Pokud je u hemoroidů vysokého stupně nebo komplikovaných hemoroidů nutná ligace gumičkou nebo hemoroidektomie, je třeba tyto léky na pět až sedm dní před zákrokem vysadit.

Pacienti s portální hypertenzí

Pacienti s portální hypertenzí, nejčastěji v důsledku jaterní cirhózy, mají často krvácení z konečníku. Je třeba rozlišovat mezi krvácením z rektálních varixů a hemoroidálním krvácením. První z nich se léčí suturou, transjugulárním intrahepatálním portosystémovým shuntem (TIPS) nebo léky k redukci portální hypertenze.

Pacienti se zánětlivým onemocněním střev

Operace hemoroidů u pacientů se zánětlivým onemocněním střev jsou spojeny s vyššími riziky, jako je sepse, stenóza, píštěle, inkontinence stolice, nehojící se rány, a dokonce nutnost amputace rekta. Míra komplikací je také podstatně vyšší u Crohnovy choroby než u ulcerózní kolitidy.

Závěr

- Vnější hemoroidy mohou trombotizovat a být velmi bolestivé, ale zřídka krvácejí.
- Vnitřní hemoroidy často krvácejí, ale obvykle nejsou bolestivé.
- Vhodnou léčbou hemoroidů jsou obvykle prostředky na změkčení stolice, venotonika, lokální léčba a analgetika.
- Krvácející vnitřní hemoroidy mohou vyžadovat injekční skleroterapii, elastickou ligaturu nebo infračervenou fotokoagulaci.
- Chirurgický zákrok je definitivní možností.

Literatura

1. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology* 1994;45:574.
2. Jacobs D. Clinical practice. Hemorrhoids. *N Engl J Med* 2014;371:944.
3. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol* 2015;21:9245.
4. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994; 45:579.
5. Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB, et al. High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double-blind trial of Vi-Siblin. *Dis Colon Rectum* 1982;25:454.
6. Wadworth AN, Faulds D. Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs* 1992;44:1013.
7. Wehrmann T, Riphaut A, Feinstein J, et al. Hemorrhoidal elastic band ligation with flexible videoendoscopes: a prospective, randomized comparison with the conventional technique that uses rigid proctoscopes. *Gastrointest Endosc* 2004;60:191.

Chronická žilní insuficience jako podceňovaná diagnóza

MUDr. Kateřina Oulehle, MBA
Interní a hemodialyzační oddělení
Klatovské nemocnice a.s.

Již mnohokrát bylo zmíněno, že chronické žilní onemocnění je jedním z nejčastějších onemocnění a možná je dokonce i nejčastěji se vyskytujícím zdravotním postižením v populaci celosvětově. V průběhu života postihne nějaká forma chronického žilního onemocnění asi polovinu populace a je zodpovědná za nemalá procenta pracovních neschopností.

Chronické žilní onemocnění zahrnuje širokou škálu stavů od nezávažných, spíše kosmetických potíží až po závažné invalidizující stavy s trvalými následky, se kterými jsou spjaty nemalé náklady na léčbu a péči o takového pacienta. Přes to všechno je tato diagnóza stále podceňována jak odbornou, tak i laickou veřejností. Právě včasná diagnostika, a zejména včasné zahájení účinné léčby je rozhodující. Především praktičtí lékaři, ale i lékaři dalších odborností by měli cíleně pátrat po příznacích počínajícího chronického žilního onemocnění, neboť se jedná o progredující onemocnění. Nejčastější formou chronického žilního onemocnění jsou varixy dolních končetin.

Definice

Chronické žilní onemocnění je definováno jako jakákoliv morfologická nebo funkční abnormalita žilního systému chronického rázu, která se manifestuje charakteristickými symptomy nebo znaky.

Varixy jsou trvale dilatované, elongované žíly různé velikosti kalibru a zakřiveného průběhu s chronickými změnami struktury žilní stěny. Rozlišujeme primární (idiopatické) a sekundární varixy vznikající nejčastěji na podkladě posttrombotického syndromu. Podle kalibru postižených cév členíme varixy na intradermální – teleangiektazie postihující žíly dermální pleteně, jsou nejméně závažné. Retikulární varixy postihují podkožní žíly středního kalibru, často jsou lokalizované

na vnější straně stehna či v zákolenní. Nejzávažnější jsou kmenové varixy postihující hlavní končetinové žíly v. saphena magna, v. saphena parva a jejich větve (**Obr. 1**). Kmenové varixy se často komplikují trombózami, krvácením nebo vývojem chronické žilní nedostatečnosti. Dnes nejčastěji používanou klasifikací je komplexní klasifikace CEAP (C – klinika, E – etiologie, A – anatomie, P – patofyziologie). V praxi se používá zejména klinická klasifikace C0–C6.

Chronická žilní insuficience znamená chronické selhání funkce žilního systému na dolních končetinách, projevující se stázou (zpomalením průtoku krve) v žilách a chronicky zvýšeným žilním tlakem. Stav je charakteristický přítomností otoků v dolní části bérců a nártů zhoršujících se během dne. V klasifikaci CEAP se jedná o stadia C3–C6.

Epidemiologie

Zajímavostí je, že jednou z prvních epidemiologických prací na světě sledujících výskyt varixů byla studie pořádaná prof. Bobkem z Plzně v okrese Klatovy. Studie byla publikována v roce 1963 a udávala 11% prevalenci varixů v populaci. Současné práce udávají, že až 60 % populace trpí nějakou formou chronického žilního onemocnění.

Etiopatogeneze a rizikové faktory

V patogenezi primárních varixů se uplatňují zejména insuficience žilních

chlopní, abnormální složení žilní stěny (množství a typ svalových buněk, kolagenu, elastických vláken, lyzozomálních enzymů) a žilní hypertenze. Na vzniku žilní hypertenze se uplatňuje reflux, obstrukce (nejčastěji jako následek proběhlé flebotrombózy), selhání svalové pumpy u imobilních pacientů a pravostranná srdeční slabost. Vlivem žilní hypertenze dochází k dilataci kapilár s akumulací leukocytů. Leukocyty migrují do extravaskulárního prostoru, kde produkují zánětlivé působky a způsobují zánětlivé změny různého stupně a v konečné fázi vznik bércevého vředu. Při žilní stáze dochází k hypoxii, na kterou reagují endotelové buňky zvýšenou produkcí prostaglandinů a faktorů aktivujících destičky, dále dochází ke zvýšené aktivaci a adhezenci neutrofilů. Jako tradiční rizikové faktory vzniku varixů se uvádějí věk, genetická predispozice, ženské pohlaví a proběhlá těhotenství. Primární prevence není známa.

Symptomatologie

Již na úvod byla zmíněna variabilita symptomů. Může se jednat o ryze kosmetické potíže u teleangiektazií až po rozsáhlé bércevé vředy. Subjektivní příznaky počínající žilní nedostatečnosti jsou často nespecifické a mnohdy pacienta trápí ještě před vznikem viditelného varixu či otoku. Pacient často udává těžké nohy, neurčité bolesti, pocit napětí nebo noční křeče (od toho je odvozen lidový název křečové žíly). Potíže jsou

často sezonní a u žen vázané na menstruační cyklus.

Diagnostika

Základní vyšetření spočívá v inspekci stojícího pacienta. Všimáme si zabarvení kůže, přítomnosti pigmentací, indurací, ochlupení, teploty pokožky, otoků a žizev po bérkových vředech. Neměli bychom opomenout zhodnocení prokrvení a palpaci periferních tepen k vyloučení podílu ICHDK (ischemická choroba dolních končetin), a to zejména v přítomnosti kožních vředů (vředy při CVI bývají typicky lokalizovány na mediální straně

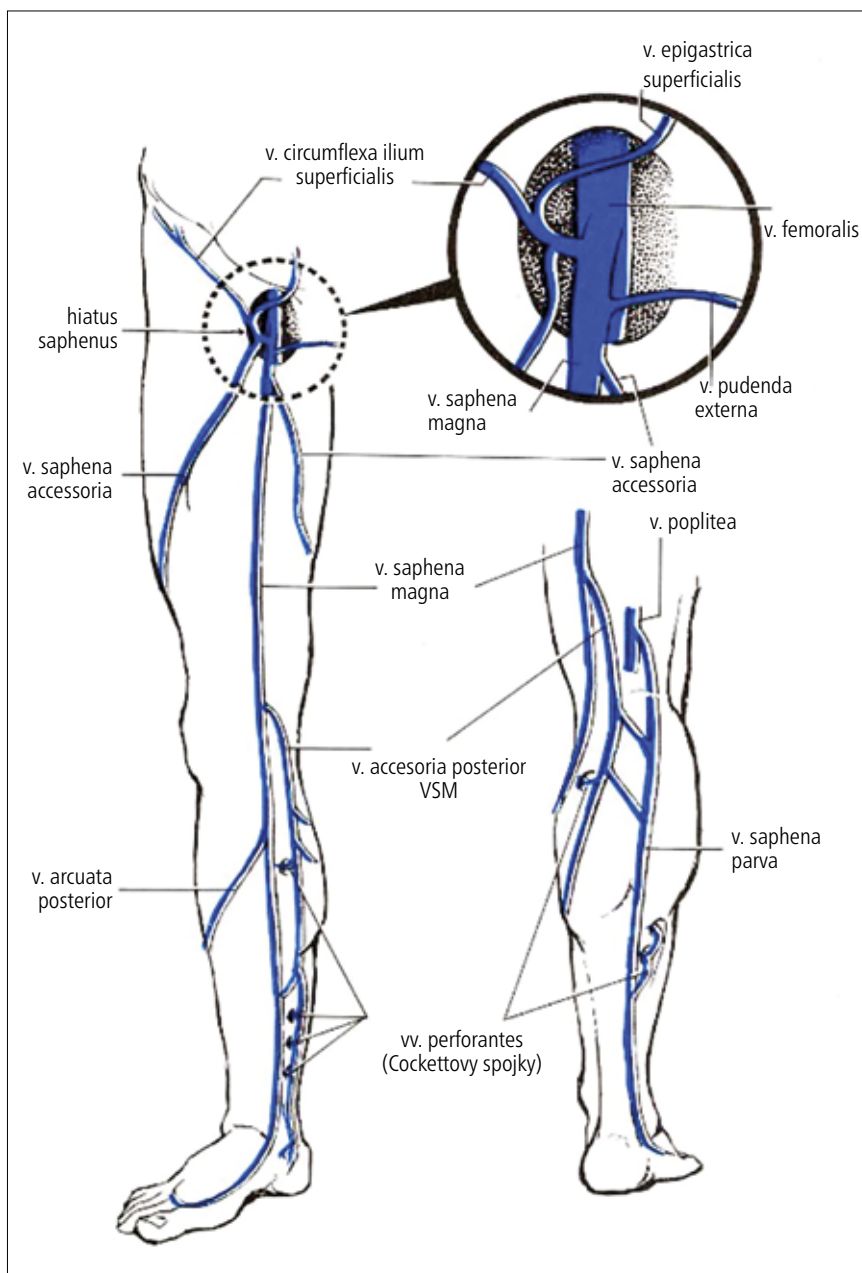
bérce v jeho dolní třetině nad vnitřním kotníkem, zatímco ischemické defekty typicky postihují akra končetin). Nápomocné nám může být zařízení k měření tzv. ischemického indexu (ABI – ancle brachial index), které se stává základním vybavením ordinací praktických lékařů. Diskriminační hodnota ABI u ICHDK je méně než 0,9. Duplexní sonografie je v současnosti zlatým standardem k vyšetření a posouzení insuficience žilních chlopní, perforátorů a průchodnosti hlubokého žilního systému a je nezbytná při indikaci k invazivní terapii varixů. Tíži nálezu nejčastěji klasifikujeme pomocí klinické klasifikace C0–C6 (Obr. 2):

- **Třída C0** – bez zřetelných znaků žilního onemocnění.
- **Třída C1** – teleangiektazie nebo retikulární žíly.
- **Třída C2** – kmenové varixy.
- **Třída C3** – přítomnost otoku.
- **Třída C4** – kožní změny (hemosiderinové pigmentace, zarudnutí, lipodermatoskleróza, stasis dermatitis).
- **Třída C5** – kožní změny se zhojeným bérkovým vředem.
- **Třída C6** – kožní změny s aktivním bérkovým vředem.

Terapie

Stejně jako u metabolických onemocnění jsou základem léčby varixů a chronické žilní insuficience režimová opatření – kompresivní léčby, elevace končetin, cviky k obnově funkce svalové pumpy, redukce nadváhy, omezení dlouhého stání. Další možností je farmakologická a invazivní terapie. **Kompresivní punčochy** jako základní léčebný prostředek se vyrábějí ve čtyřech kompresivních třídách, čím vyšší kompresivní třída, tím vyšší tlak punčocha vyvíjí na končetinu. Dnes je možné nechat vyrobit kompresivní punčochy na míru pacientovi a zvýšit tím účinnost i komfort léčby. Účinná komprese redukuje žilní náplň, zlepšuje tlakové poměry a zmenšuje otok končetiny. Pacienty bychom měli poučit, že je nutné punčochy navléci hned po probuzení ještě v posteli a sejmout je večer před spaním. Už navlékání kompresivních punčoch je však pro mnohé pacienty, zejména ty s omezenou hybností, velmi náročné nebo nemožné. Kontraindikací kompresivní léčby je těžší stupeň ischemické choroby dolních končetin, manifestní srdeční selhání a není vhodná u pacientů s aktivním vředem. Adherence k této, pro pacienty nekomfortní léčbě je však malá, a proto často selhává.

Chirurgická nebo endovaskulární léčba je jedinou možností, jak ovlivnit rozsah varixů, na rozdíl od kompresivní nebo farmakologické léčby, které mají vliv na subjektivní příznaky nebo klinické projevy žilní nedostatečnosti. V posledních letech endovaskulární techniky ponechávají žílu *in situ* téměř vytěsnily tradiční chirurgické metody. Endovaskulární techniky s aplikací laserového záření nebo radiofrekvenční energie posunuly chirurgickou léčbu z několikadenní hospitalizace do sféry ambulantních výkonů. Podrobnosti o jednotlivých invazivních metodách by přesáhly účel sdělení.



Obr. 1 – Anatomie žilního systému. [Upraveno podle Med Care Tips]

Flebazol[®]

diosminum micronisatum

Léčivý přípravek Flebazol pro léčbu chronického žilního onemocnění je **JAKO JEDINÝ** na českém trhu v síle **1000 mg** v jedné tabletě.^{1,2}



FLEBAZOL 1 000 mg

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Flebazol 1 000 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje diosminum micronisatum 1 000 mg. **Indikace:** U dospělých k léčbě příznaků a projevů chronického žilního onemocnění, jako jsou bolest, pocit těžkosti, únava nohou, neklidné nohy, noční křeče, edém nohou a trofické změny; k léčbě příznaků souvisejících s akutním hemoroidálním onemocněním. **Dávkování a způsob podání:** Chronické žilní onemocnění: Obvyklá denní dávka je 1 tableta. Léčba má pokračovat po dobu nejméně 4 až 5 týdnů. Akutní hemoroidální onemocnění: Během prvních 4 dnů léčby je denní dávka 3 tablety. Během následujících 3 dnů je doporučená denní dávka 2 tablety. Doporučená denní dávka pro dlouhodobou léčbu je 1 tableta. U této indikace je přípravek Flebazol určen pouze ke krátkodobému použití. Vzhledem k nedostatku údajů nemá být přípravek Flebazol u dětí a dospívajících používán. Tablety se podávají perorálně. Tablety je třeba užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Léčba akutního hemoroidálního onemocnění přípravkem Flebazol není náhradou za specifickou léčbu dalších onemocnění konečníku. Léčba má být pouze krátkodobá. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba má být přehodnocena. U pacientů s chronickými žilními onemocněními je léčba nejpřínosnější, pokud je doprovázen vyváženým životním stylem: je třeba se vyhnout expozici slunečnímu záření a dlouhodobému stání, má být udržována přiměřená hmotnost, nošení speciálních punčoch může u některých pacientů zlepšit oběh. Zvláštní péče se doporučuje, pokud se stav s léčbou zhorší. To se může projevit jako zánět kůže, zánět žíly, subkutánní indurace, silná bolest, vředy na kůži nebo atypické příznaky, např. náhlý otok jedné nebo obou nohou. Přípravek Flebazol není účinný při snižování otoků dolních končetin způsobených onemocněním srdce, jater nebo ledvin. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Z post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce diosminu a dalších léčivých přípravků hlášeny. **Těhotenství a kojení:** Při předepisování těhotným ženám je nutná opatrnost. Není známo, zda se diosmin vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto tento léčivý přípravek nemá být podáván během kojení. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s diosminem byla mírná a přechodného charakteru. Souvisely hlavně s gastrointestinálními poruchami (průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení). **Balení:** 30, 90 potahovaných tablet. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

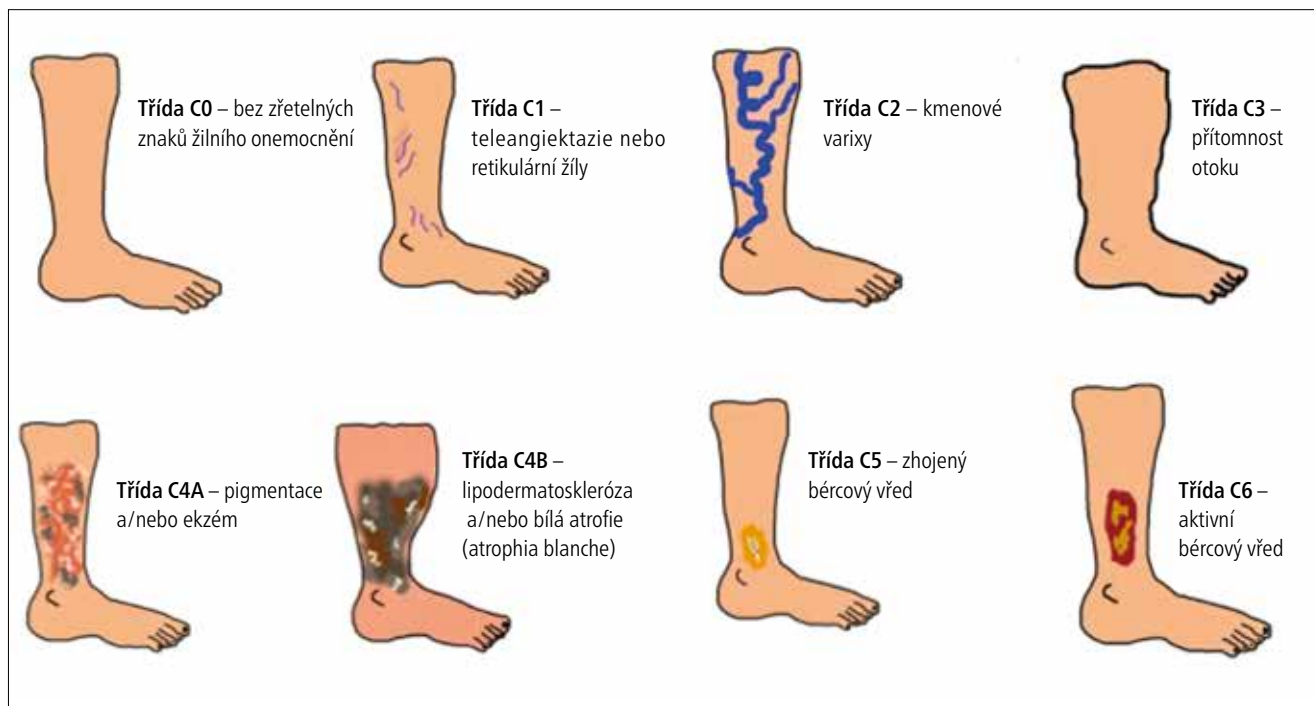
Datum poslední revize textu SPC: 26. 4. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka,d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 85/869/15-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze na indikaci léčba příznaků a projevů chronického žilního onemocnění. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/leciva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
186 00 Praha 8 – Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Literatura:
1. SPC Flebazol.
2. www.sukl.cz



STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ



Obr. 2 – Grafické znázornění jednotlivých tříd C0–C6 [Upraveno podle: elenaconde.com]

Farmakoterapie

Farmakoterapie (venofarmaka, venotonika, venoprotektiva) je zaručeně nejčastěji využívanou léčebnou metodou varixů a chronické žilní insuficience. Venoaktivní látky jsou heterogenní skupinou přírodního, syntetického a semi-syntetického původu. Hlavní účinek těchto látek se projevuje na úrovni mikrocirkulace. Snižují kapilární propustnost, fragilitu, viskozitu, působí protizánětlivě a zlepšují reologické vlastnosti krve. Pacientům zmírňují nebo odstraňují subjektivní potíže a snižují otoky končetin. Nejvíce používanou skupinou látek jsou **flavonoidy** (diosmin, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – MPFF, rutin, rutosid, aescin). Účinek těchto látek byl hodnocen v řadě kontrolovaných klinických studií, na jejichž základě byla prokázána účinnost diosminu, rutosidů a syntetického kalciumdobesilátu. Nejsilnější míru doporučení podle platných mezinárodních guidelineů má **mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce diosminu (MPFF)**. Diosmin jako takový se používá v léčbě CVI řadu let. Je přirozeným antioxidantem, zvyšuje napětí cévní stěny, snižuje její fragilitu a redukuje otoky. Působí protizánětlivě a také snižuje agregabilitu krevních destiček. Diosmin je jako flavonoidní frakce izolován z malých citrusových plodů. Hlavní složkou flavonoidní

frakce je hesperidin, který se dalším technologickým procesem přemění na diosmin. Výsledný přípravek obsahuje kromě diosminu i nepřeměněný hesperidin, jehož množství nesmí přesáhnout 4 % výsledné směsi. Pro zvýšení účinku je diosmin dalším výrobním procesem mikronizován. Proces mikronizace znamená zmenšení velikosti částic pomocí speciálních mlýnů a tím usnadnění absorpce v trávicím traktu. Právě MPFF diosminu s hesperidinem prokázala v klinických studiích efekt jak na subjektivní i objektivní známky CVI, tak i na zlepšení celkové kvality života. Pacienta je však potřeba poučit, že terapie venofarmaky nemá vliv na vzhled již vytvořených varixů. Tím můžeme předejít falešným očekáváním z léčby a snížit tak riziko ukončení léčby pacientem. Závěrem je důležité dodat, že terapie diuretiky u otoků žilního původu není indikována.

Akutní komplikace chronického žilního onemocnění

Akutní tromboflebitida je rutinní záležitost, kterou praktický lékař řeší ve své denní praxi. Jedná se o akutní komplikaci chronické žilní insuficience, kdy vznikne trombóza v rozšířeném žilním úseku varikózní vény. Přestože stav imponuje jako zánět, není indikována celková antibiotická terapie – jedná se o sterilní zánět.

Často se v léčbě této komplikace chybí. Léčba se odvíjí od lokalizace a délky postiženého úseku trombem. Varikoflebitida hlavního žilního kmene se léčí převážně lokálně aplikovanými nesteroidními antoflogistiky a heparinoidy. Nedílnou součástí je také účinná komprese. Při postižení delšího úseku safén, zejména v blízkosti junkcí (safenofemorální, safenopopliteální), je zapotřebí celková antikoagulační léčba ke snížení rizika přestupu trombózy do hlubokých žil. Antikoagulační terapii většinou podáváme po dobu 4–6 týdnů, v případě trombózy v junkci až po dobu 3 měsíců pro riziko embolizace. Obvykle podáváme nízkomolekulární hepariny, ale je možný i přechod na perorální antikoagulační léčbu.

Závěrem

Chronická žilní insuficience je globální problém ovlivňující kvalitu života mnoha lidí. Je zapotřebí nepodceňovat stesky našich pacientů, zejména v počínajících stadiích žilní nedostatečnosti, kdy ještě nejsou patrné objektivní známky žilního onemocnění. Včasně zahájenou léčbou můžeme předejít rozvoji vyšších stadií chronické žilní insuficience. Zahájení terapie venofarmaky má největší efekt právě v počátečních stadiích onemocnění. Venofarmaka podáváme buď kontinuálně, nebo v zátěžových situacích a vývoj stavu pravidelně monitorujeme

a vyhodnocujeme efekt léčby. Pacient s pokročilou žilní insuficiencí jistě patří do rukou angiologa, který popřípadě indikuje invazivní léčbu varixů. Pacienta motivujeme k léčbě, a pokud je to potřeba, opakovaně vysvětlujeme zásadní

efekt kompresivní léčby a důležitost režimových opatření, jako je např. redukce hmotnosti u obézních pacientů. I přes všechny znalosti, které o chronickém žilním onemocnění máme, je toto onemocnění stále podceňováno a tradičně

uváděno na samotném konci výčtu diagnóz našich pacientů. Mnohdy jsou ale potíže spjaté s chronickou žilní insuficiencí právě ty, které naše pacienty nejvíce trápí a nejvíce zhoršují kvalitu jejich života.

Literatura

1. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53:2S.
2. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's choice – management of chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678.
3. O'Donnell TF Jr, Passman MA. Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS) and the American Venous Forum (AVF) – Management of venous leg ulcers. Introduction. *J Vasc Surg* 2014;60:1S.
4. Zahariev T, Anastassov V, Girov K, et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol* 2009;28:303.
5. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, et al. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988;4:96.
6. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994;81:167.
7. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:149.
8. Criqui MH, Jamosmos M, Fronck A, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:448.
9. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, et al. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007;46:322.
10. Barwell JR, Taylor M, Deacon J, et al. Surgical correction of isolated superficial venous reflux reduces long-term recurrence rate in chronic venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:363.
11. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:313.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE S.T.O.
nakladatelství
lékařské literatury



Současná diagnostika a léčba chronického žilního onemocnění dolních končetin

MUDr. Libor Vlček

Chirurgické oddělení ON Příbram, a.s.

V souhrnném článku je nastíněn pohled na diagnostiku a soudobé možnosti zejména chirurgické léčby chronického žilního onemocnění (CVD) dolních končetin, včetně pokročilých stadií, jednoho z nejrozšířenějších současných onemocnění. Přestože je CVD prakticky nejrozšířenější civilizační onemocnění, často jí lékařskou veřejností bohužel není věnována pozornost, jakou by si zaslouhovala. Nejedná se sice o onemocnění maligní, za úvahu ale jistě stojí fakt, že jde o onemocnění, jehož terminální stadia mají významný vliv na kvalitu života nemocných. Nezanedbatelné je i ekonomické hledisko na léčbu: náklady na léčbu žilních bérceových vředů, započítávající zejména převazový materiál, jsou celosvětově velmi vysoké.

CVD je onemocnění žilního systému dolních končetin, které je charakterizováno vznikem patologických změn žilní stěny. Tyto změny vedou k valvulární insuficienci, refluxu a zvýšení nitrožilního tlaku. Ten potom prohlubuje strukturální patologické změny žilní stěny a zapříčiňuje oběhové změny funkční. Vývoj onemocnění pak spěje k trofickým kožním změnám bérce, které mohou vyústit ve vytvoření žilního bérceového vředu.

Epidemiologie

Prevalence u méně závažných stupňů onemocnění (stadium C1, C2) je ve vyspělých zemích 73,4–74,9 %, rozvinutá žilní insuficience, která je charakterizována trofickými kožními změnami (stadium C4–6), se objevuje u 3,6–8,6 % populace. Aktivní žilní bérceový vřed se vyskytuje u 0,5 % populace. Zhojený žilní bérceový vřed u 0,6–1,4 % populace.

Etiopatogeneze

Vznik onemocnění souvisí s patologickými změnami žilní stěny, které vedou



Obr. 1 – Chronické žilní onemocnění. [Foto: archiv autora]

k valvulární insuficienci a refluxu. Mezi významné faktory, které přispívají k těmto změnám, řadíme vyšší věk, pozitivní rodinnou anamnézu a počet těhotenství u žen. Mezi další rizikové faktory, jež mohou mít vliv na vznik a vývoj onemocnění, patří kouření, arteriální hypertenze, nízká

fyzická aktivita, chronická zácpa, dlouhodobé sezení a stání. V důsledku změn žilní stěny a valvulární insuficience vzniká žilní hypertenze. Dále stav insuficience prohlubuje následná obstrukce ve varikózně nebo pozánětlivě změněných žilách. Důsledkem žilní insuficience v makrocirkulaci jsou změny v mikrocirkulaci. Snižuje se přísun kyslíku a živin do tkání, což zhoršuje jejich trofiku. Stav trofiky tkáně navíc zhoršuje různý stupeň nasedajícího zánětu.

V případě postižení pouze žilní části řečiště lze hovořit o lehké formě onemocnění (v klasifikaci CEAP označena C1–C2, viz dále). Jestliže ale dojde k uvedenému zhoršení trofiky tkáně a chronický zánět poškodí kůži a podkoží a dojde k lipodermatofibróze, jedná se pak o chronickou žilní insuficienci (CEAP C4–C6).

Klinický obraz

Mezi subjektivními steskami pacienti uvádějí pocit tíhy a tlaku až bolesti v postižených končetinách, dále noční křeče a otok. V objektivním nálezu CVD můžeme vidět různou škálu postižení žil – od dilatovaných intradermálních žil, různých

flebektazií až po bizarně dilatované podkožní žíly (varixy). Klinický obraz doplňují otoky, které vznikají ponejvíce v oblasti úrovně hlezna. V pokročilejších stadiích onemocnění je otok kombinován s chronickým lymfatickým otokem, stav pak může vygradovat až v trofickou kožní lézi. Na podkladě těchto příznaků se zakládá klinické třídění CVD-CEAP klasifikace (přijata na 6. výroční schůzi Amerického žilního fóra v roce 1994, poslední revize z roku 2020). Jednotlivá písmena značí: C – klinická klasifikace, E – etiologická klasifikace (kongenitální, primární, sekundární), A – anatomická klasifikace (přesná anatomická lokalizace žilní insuficience) a P – patofyziologická klasifikace (reflux, obstrukce, reflux a obstrukce).

Praktický klinický význam má v podstatě zejména **C-klinická klasifikace**:

- **C0** – žádné viditelné změny na žilním systému
- **C1** – teleangiektazie nebo metličkové varixy
- **C2** – uzlovité varixy
- **C3** – předchozí stupeň a otok
- **C4** – předchozí stupeň a trofické kožní projevy – pigmentace, žilní ekzém
- **C5** – kožní změny a vyhojený bércový vřed
- **C6** – kožní změny a aktivní bércový vřed.



Obr. 2 – Varikozity bérce CEAP C3. [Foto: archiv autora]



Obr. 3 – Žilní bércový vřed CEAP C6. [Foto: archiv autora]

Diagnostika

Klinická diagnóza chronického žilního onemocnění vychází z anamnézy a objektivního vyšetření. Pro diagnózu a léčbu je v dnešní době zásadní duplexní ultrazvukové vyšetření (DUS, UZ), které zhodnotí anatomický rozsah a závažnost onemocnění. Na podkladě tohoto vyšetření je pak stanoven postup operační léčby. UZ by měl být proveden před jakoukoli intervenční léčbou žilního onemocnění, včetně sklerotizace.

Léčba

Podstatou všech léčebných metod je eliminace či snížení žilní hypertenze optimalizací hemodynamiky žilního řečiště. Léčba chronického žilního onemocnění je komplexní a využívá metody konzervativní i intervenční.

Konzervativní léčba a skleroterapie

Konzervativní léčba spočívá v elastické kompresivní bandáži, farmakoterapii a režimových opatřeních. **Kompresivní terapie** je základním stavebním kamenem léčby každého typu chronického žilního onemocnění. Lze ji provést aplikací elastických obinadel. Vzhledem k technické nedokonalosti aplikace bandáže pacienty je ale výhodnější použít elastické kompresivní punčochy. Úroveň

komprese lze kvantifikovat jednotlivými stupni komprese. V léčbě CVD je nejčastěji využíván II. kompresivní stupeň.

Režimová opatření – doporučujeme polohování končetin a dynamický pohyb.

Venofarmaka jsou využívána jako pomocná terapie. Slouží k symptomatické léčbě – potlačení pocitu tíhy, zmírnění křečovitých bolestí a zmenšení otoků. Jejich účinek je dán zlepšením žilního návratu. Tyto preparáty mají rovněž pozitivní vliv na mikrocirkulaci a reologické vlastnosti krve. Nejúčinnějšími a také nejčastěji podávanými venofarmaky jsou preparáty obsahující flavonoidy (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, MPFF), které jsou přírodním původu a mají minimum nežádoucích účinků. Podávání těchto preparátů by mělo být intermitentní. Užívání následované stejně dlouhou přestávkou by mělo trvat přibližně jeden měsíc.

Hlavní léčebnou metodou nižších stupňů chronického žilního onemocnění se v současné době jeví **skleroterapie**. Jedná se o injekční intravenózní aplikaci roztoku či pěny látky (aethoxysklerol), která způsobí trombózu a následnou fibrotizaci žilní stěny. Tím dojde k uzavření postižených žil. Při této metodě lze s úspěchem využít ultrasonografickou navigaci. I při správné technice dochází ale k častým recidivám. Skleroterapie je výhodně užívána k léčbě drobných intradermálních flebektazií, reziduálních varixů a drobných větví hlavních žilních kmenů. Krátkodobý efekt této metody je dobrý, z dlouhodobého hlediska se jeho význam snižuje.

Indikace a kontraindikace invazivní terapie

Chirurgická léčba a intervenční léčba by měla být vyhrazena pro varianty onemocnění s jednoznačně prokázaným refluxem. Klasické chirurgické metody lze úspěšně kombinovat s metodami intervenčními a skleroterapií. Indikace výkonu se opírá o klinické a ultrasonografické vyšetření. K výkonu indikujeme pokročilá stadia CVD, resp. výkon jako prevenci jejich vzniku. Dále je výkon indikován při subjektivních obtížích nemocného (otoky, křečovitě bolesti). Zohledněno má být v indikaci i kosmetické hledisko. Další indikací k výkonu je povrchní tromboflebitida – prevence ascenze trombu z povrchního do hlubokého žilního systému. Kontraindikovány jsou chirurgické výkony při akutní hluboké žilní trombóze, zánětlivé kožní afekci, graviditě, pokročilejších stupních ischemické choroby dolních končetin



Výrobky společnosti MAXIS a.s. jsou již od roku 2003 pravidelně certifikovány globálně uznávanou německou technickou normou pro zdravotní kompresivní punčochy **RAL-GZ 387**.



PROMAX STANDARD SOFT

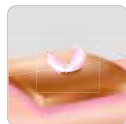


Odlehčené kompresivní punčochy v úpravě pololesk s antibakteriální aplikací **SOFT PROTECTION**.

CEAP: C1–C2



Odvod vlhkosti od těla



Vhodné pro citlivou pokožku



Jemnost

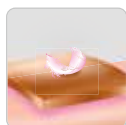


COTTON COMFORT



Bavlněné matné kompresivní punčochy s extraktem z Aloe Vera v kombinaci s mikrokapslemi s antibakteriálním účinkem.

CEAP: C1–C5



Vhodné pro citlivou pokožku



Vyvážená kombinace bavlny a mikrovlákna



BRILLANT



Moderní lesklé kompresivní punčochy s technologií High IQ zajišťující ještě větší odvod vlhkosti od těla.

CEAP: C1–C4



Elegantní lesk



Elasticita



Měkkost



MICRO

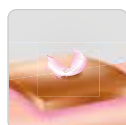


Elegantní matné kompresivní punčochy s antibakteriální a protiplísňovou úpravou **MICRO PROTECTION**.

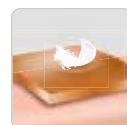
CEAP: C1–C5



Odvod vlhkosti od těla



Vhodné pro citlivou pokožku



Hebvábně měkký omak



Množstevní limit preskripce – 2 páry / 12 měsíců

Varianty s doplatkem i bez doplatku

MD Zdravotnický prostředek



(Fontain III, IV). Relativními kontraindikacemi jsou obezita, celková sešlost a polymorbidita pacienta a ischemická choroba dolních končetin nižšího stupně (Fontain I, II).

Klasické chirurgické metody

Klasický chirurgický výkon se sestává z několika fází. Předchází mu pečlivá předoperační příprava. Její nedílnou součástí je označení refluxních míst ultrasonograficky a označení jednotlivých varikozit nesmazatelnou tužkou. Iniciální fází výkonu je **crosssektomie**. Je indikována u refluxem postiženého ústí kmene velké safény (VSM). Řez je veden v třísle, jsou z něj přerušeny všechny větve oblasti ústí VSM. Obdobný postup, adekvátní crosssektomii, volíme z řezu v podkolení u kmene malé safény (VSP).

Další fází klasického operačního výkonu je **stripping kmene VSM**. V současné době by měla být užívána varianta parciálního invaginačního strippingu. Stripping je prováděn pomocí sondy. Jsou jím v ideálním případě zrušeny stehenní perforátory. Je prováděn do úrovně pod kolenním kloubem. Při distálnější variantě strippingu totiž ve zvýšené míře dochází k porušení nervus saphenus s následnými nežádoucími neurologickými příznaky.

Flebektomie menších varikozit se provádí z jednotlivých miniincizí, jsou k ní využívány různé typy instrumentářií. Pohledy na chirurgii insuficientních perforátorů se různí. Za všeobecně uznávané pravidlo platí, že chirurgicky by měl být zrušen perforátor s ultrasonograficky prokázaným refluxem. Lze tak učinit klasicky chirurgicky z incize nad označeným perforátorem, miniinvazivně, endoskopicky za pomoci metody SEPS (subfascial endoscopic perforator surgery) či ultrasonograficky navigovanou pěnovou skleroterapií.

Endovenózní miniinvazivní výkony

Z hlediska úspěšnosti léčby lze endovenózní metody, zejména metody endovenózní termální ablace (EVTA), a klasickou operaci považovat za rovnocenné.

Endovenózní termální ablace (EVTA)

Řadíme mezi ně endovenózní **laserovou ablaci (EVLA)** a **radiofrekvenční ablaci (RFA)**. Principiálně nejsou tyto metody odlišné od klasických chirurgických metod. Cíle je ale dosaženo působením tepelné energie na tkáň. Nitrožilně se pod ultrazvukovou kontrolou zavede pracovní část přístroje. Působením vysoké teploty pak dojde k termic-



Obr. 4 – Stripping velké safény – oblast vyvedení stripperu. [Foto: archiv autora]

kému poškození tkáně žíly, ve které se vytvoří trombóza a následně žíla zfibrotizuje. Žilní kmen se tedy na rozdíl od klasických chirurgických metod neodstraňuje. Tyto typy výkonů mají četné výhody. Hlavní výhodou endovenózních metod se jeví miniinvazivita a z toho plynoucí snížení zatížení pacienta výkonem. Další výhodou těchto metod je, že se nemusí provádět v celkové anestezii, provádějí se nejčastěji v perivenózní **tumescentní anestezii**. To je metoda, kdy se anestetikum aplikuje spolu s tumescenčním roztokem perivenózně. Tím je, kromě anestezie, zajištěno i oddálení kožního krytu nad intervenovanou žilou, tudíž nedochází k termickému poškození kůže.

Další endovenózní metody

Endovenózní mechanochemická ablace (Clarivein) je kombinací mechanického poškození intimy žíly a sklerotizace. Užití této metody je omezené na žilní kmene menšího průměru.

Dále je možné užití tkáňových lepidel. Nitrožilně se se stejným efektem jako předchozí typy výkonů aplikuje tkáňové lepidlo. Obdobně lze použít i horkou páru. Kvůli možným četným komplikacím ale tyto metody nedosahují všeobecného rozšíření. Zkoumanou metodou je echoterapie varixů, což je transkutánní termální okluze insuficientního žilního segmentu.

Komplikace chirurgické terapie

Tak jako každá jiná chirurgická metoda i operace žil přinášejí komplikace.

Díky četnosti provádění a propracovanosti jednotlivých metod jsou komplikace těchto výkonů malé. Mezi peroperační komplikace řadíme krvácení. Další možnou komplikací je poranění velkých cév. Je nezbytné, aby tato poranění byla ošetřena podle zásad cévní chirurgie. Klíčové se v prevenci závažných komplikací jeví provádění žilních výkonů chirurgy, nejlépe cévními. Obory nechirurgické by právě z důvodů možných komplikací na chirurgicko-intervenční léčbě žilního systému spíše neměly participovat.

Mezi pooperační komplikace řadíme hematomy, neurologické obtíže plynoucí z poranění nervových struktur, lymfatické píštěle, dehiscence rány, pigmentace, flebotrombózu, termické poškození kůže. Tyto komplikace jsou však méně časté. Rovněž jim lze čelit správně indikovanou jemnou operační technikou se správně zvoleným instrumentářiem a perioperační péčí.

Recidivy v žilní chirurgii

Recidiva postihuje přibližně 20–30 % pacientů operovaných pro varixy. Při dlouhodobém sledování je ale některými autory udávána recidiva až 80 %. Recidivy lze rozdělit na **recidivy nepravé**, což jsou v podstatě reziduální varikozity, a dále **recidivy pravé**, které plynou z nově vytvořeného místa refluxu. Recidivám varixů lze předcházet důsledným předoperačním vyšetřením pacienta včetně UZ a správnou operační technikou. I při řešení recidiv varixů lze kombinovat léčbu chirurgickou, metody endovaskulární a skleroterapii. Princip reoperací je totožný jako při primoooperacích. Je nutné diagnostikovat, vyhledat a správně ošetřit místa refluxu. Prosté odstranění varikozit bez správného ošetření refluxního místa má efekt pouze krátkodobý a vede k další časné recidivě.

Žilní bérkový vřed

Chirurgická léčba pokročilých stadií CVD se řídí stejnými principy jako v případě, že se ještě žilní bérkový vřed nerozvinul. Cílem léčby je i zde eliminace refluxu. Nutnou součástí léčby těchto stadií chronického žilního onemocnění je správně provedená **elastická kompresivní bandáž minimálně II. kompresivního stupně**, která musí být naložena trvale **celých 24 hodin**. Dalším faktorem, který se uplatňuje v léčbě žilního

vředu, je léčba komorbidit, jež se podílejí na perzistenci vředu. Je nutné zároveň adekvátně léčit zejména infekci, malnutrici, ischemickou chorobu dolních končetin, diabetickou mikroangiopatii

a eliminovat otok. V péči o defekty žilní etiologie hraje zásadní roli **lokální terapie**. Zde se řídíme zavedenými principy používání preparátů **vlhkého hojení**. Postupujeme **fázově** – stav hojení bér-

cového vředu dělíme do tří fází: fáze nekrózy, fáze granulace, fáze epitelizace. Jednotlivé preparáty pak podle jejich účinnosti aplikujeme racionálně, podle toho, v jaké fázi hojení se defekt nachází.

Literatura

1. Gloviczki P. Handbook of venous disorders. 3rd edition. Hodder Arnold, 2009.
2. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53(Suppl. 5):2S–48S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
3. Herman J, Duda M. Chronická venózní insuficience pohledem miniinvasivního chirurga. Prakt Flebol. 1999;8:49–666.
4. Hnátek L, Hnátková G. Mapování povrchního žilního systému před a po operaci varixů – literární souhrn specifických aspektů při vyšetřování duplexní sonografií. Rozhledy v chirurgii 2010;89(11):707–712.
5. Lurie F, et al. The 2020 update of CEAP classification system et reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2020;8(3):342–352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.

Inzerce



**Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.**

✉ czma@cls.cz
f [facebook](#)

www.cls.cz

Endotel a mikrocirkulace v klinické praxi

Redakčně zpracoval
Jiří Procházka

Ve dnech 2.–4. 3. 2023 se v hotelu Vienna House Diplomat v Praze v Dejvicích uskutečnilo setkání angiologické obce na již 48. angiologických dnech s mezinárodní účastí. Kongres byl rozdělen do 31 sekcí, ve kterých zaznělo celkem 89 odborných přednášek, a tří sekcí posterových obnášejících celkem 18 posterů. Jedna ze sekcí, které předsedala prezidentka kongresu a předsedkyně Angiologické společnosti ČLS JEP doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., nesla název Klinický význam glykokalyxu v léčbě pacientů s onemocněním cévního aparátu. V rámci této sekce připravené ve spolupráci se společností Alfasigma zazněly tři přednášky věnující se problematice mikrocirkulace, glykokalyxu, endotelu a léčebným možnostem sulodoxidu.

Úvodní téma Jaké možnosti má angiolog ve vyšetření mikrocirkulace přednesl MUDr. Jiří Matuška (Hodonín). Následovalo sdělení Glykokalyx – představení biologické struktury a jeho význam pro klinickou medicínu od doc. MUDr. Davida Astapenka, Ph.D. (Hradec Králové). Závěrečné téma sekce Endotel a klinická praxe, léčebné možnosti sulodoxidu přednesl MUDr. Martin Holý (České Budějovice). V následujícím textu přinášíme formou abstraktů nejdůležitější sdělení těchto přednášek.

Úvodní definice pojmů

Endotel je souvislá buněčná pokrývka vnitřního povrchu srdce a krevních cév, také cév lymfatických. Je největším a téměř všudypřítomným endokrinním orgánem lidského těla (s odhadovanou celkovou hmotností 1500–3000 g).

Mikrocirkulace je část krevního řečiště, která má rozhodující význam pro zajištění efektivní perfuze všech orgánů. Zajišťuje přísun kyslíku a látek potřebných k výstavbě a funkci metabolicky aktivních tkání, současně je také hlavním zprostředkovatelem výměny těchto látek za nepotřebné a škodlivé odpadové produkty metabolismu. Podílí se zásadním způsobem na udržení fyziologických reologických

vlastností krve a krevní srážlivosti, moduluje zánětlivé a imunitní pochody, udržuje v rovnováze přesuny tekutin mezi krví a intersticiálním prostorem. Při významném poškození mikrocirkulace dochází k dysfunkci nebo destrukci tkání, a to bez ohledu na stav velkých cév (makrocirkulace). O této nezastupitelné roli kapilární sítě (kapilár, arteriol a venul), a zejména pak endotelu (cévní výstelky) víme teoreticky velmi mnoho, ale v klinické angiologické praxi na ni zapomínáme. Jedním z důvodů je, že tyto mikroskopické a submikroskopické struktury nevidíme (na rozdíl od cév většího kalibru) na našich duplexních sonografických přístrojích a většina cévních lékařů nedisponuje žádnou z metod, které by jejich poškození přímo detekovaly (nejběžnějším a nejdostupnějším zobrazením je kapilaroskopie). Tedy „co oči nevidí, to srdce nebolí“. Druhým důvodem je pak ten, že nejsme ve skutečnosti příliš zvyklí uvažovat o mikrocirkulaci a endotelu jako o cílové struktuře našeho terapeutického působení.

Jaké možnosti má angiolog ve vyšetření mikrocirkulace

Že je mikrocirkulace předmětem intenzivního zkoumání, metody jejího

hodnocení se bouřlivě rozvíjí a pozvolna pronikají i do lékařských ambulancí, prezentoval dále odborník na tuto tematiku MUDr. Jiří Matuška.

Abstrakt

Mikrocirkulace je pro většinu angiologů 13. komnatou. Víme, že kapilární řečiště hraje důležitou roli v zásobení tkání i končetin. Zásadním problémem jsou omezené možnosti zobrazení terminální cirkulace v běžné denní praxi. Přístroje pro tuto modalitu běžný angiolog většinou nevlastní a jen okrajově tuší, jak je používat. Důvodem je jistě i fyzikální limit, daný mikroskopickými rozměry kapilár. Angiolog by měl ovládat základy pletysmografického vyšetření. Toto však poskytuje jen globální pohled na funkci periferní cirkulace, počítaje v ní i terminální části tepenného a žilního řečiště. Nepřímý přehled lze získat i experimentálními metodami, jako je flow-mediated dilatation, případně její kombinací s pletysmografií. O něco méně exotickou technikou je hodnocení transkutánní tenze kyslíku, které ale stále hodnotí periferní perfuzi jako celek.

Zásadně odlišný přístup k hodnocení představuje použití laserových metod. Hloubka průniku laserového paprsku vhodně zvolené vlnové délky odpovídá

selektivnímu hodnocení průtoku v kapilárách. Původní jednobodové měření bylo podstatně rozšířeno zavedením tzv. laser scanneru, tedy plošným hodnocením mikrocirkulace v rozsahu až do 100 cm² v reálném čase. Díky barevnému kódování tak získáme při tomto vyšetření dynamické mapy kapilární perfuze. Při vhodně zvolených zátěžových testech (např. postokluzivní reaktivní hyperemie, farmakologická iontoforéza) lze hodnotit další funkční parametry mikrocirkulace.

Přímé zobrazení kapilár umožňuje kapilaroskopie. Ta je používána zejména pro potvrzení revmatologických onemocnění, ev. s vaskulitickými projevy. Nově se objevují metody automatizovaného hodnocení, včetně prvků umělé inteligence.

Extrémní technologickou verzí je optoakustické zobrazení – laserem osvětlené kapiláry se rozkmitají v ultrazvukovém pásmu, detekovaném upraveným běžným sonografickým přístrojem. Značná část těchto metod je pro běžného angiologa dosti exotická. Jejich uplatnění v rutinní praxi je spíše hudbou budoucnosti.

Endoteliální glykokalyx – představení biologické struktury a role v klinické medicíně

Významným předělem bylo před poměrně nedávnou dobou objevení endoteliálního glykokalyxu, na který jsou zaměřené četné experimentální práce a publikace, u nás zejména výzkumy doc. MUDr. Davida Astapenka, Ph.D., který přednesl další přednášku.

Abstrakt

Endoteliální glykokalyx (EG) je submikroskopická struktura sacharidové povahy pokrývající endoluminální povrch cév (Obr. 1). EG je spjat s endoteliálními funkcemi v mikrocirkulaci a tkáňovým metabolismem. Svoji přítomností chrání endotel proti smykovému tření proudících krevních elementů, reguluje transkapilární přesuny tekutin a proteinů, reguluje průtok v mikrocirkulaci uvolňováním oxidu dusnatého (dříve tzv. *endothelial derived relaxing factor*, EDRF), interaguje s proteiny plazmy (snad nejvýznamnějším je albumin), působí antiokidačně, antiagregačně a též se podílí na imunitní signalizaci. EG je poničen (Obr. 2) v kritických stavech (stav po resuscitaci, sepse, polytrauma) a při chronických onemocněních (např. diabetes mellitus). Metody pro výzkum EG jsou

mikroskopické a biochemické. Mezi mikroskopické patří elektronová mikroskopie, fluorescenční mikroskopie a intravitální mikroskopie v temném poli (*side-stream dark field*, SDF), pro kterou existují automaticky hodnotící softwary. V biochemických metodách se považuje za zlatý standard stanovení koncentrace rozpadových produktů EG v plazmě (tzv. *shedding products*), zejména proteoglykan syndekan-1, dále pak heparansulfát a hyaluronan. Ke studiu chování EG v různých klinických stavech byly vyvinuty modely jak celotělového inzultu (např. náhlá zástava srdeční s resuscitací), tak izolovaného poškození přímo EG nitrožilním podáním specifických degradujících enzymů (heparanáza, hyaluronidáza). Mezi velmi slibné protektivní látky patří vodík (potentní antioxidant), albumin (zpevňuje EG nezávezbnými interakcemi a reguluje kapilární permeabilitu) a sulodexid (doplňuje přímo trojrozměrnou strukturu EG nezávezbnými interakcemi a podporuje jeho syntézu *de novo* endoteliálními buňkami). Potvrzení těchto hypotéz a mechanismů účinků zmíněných molekul je předmětem probíhajícího intenzivního výzkumu jak klinického, tak experimentálního.

Důležitým bodem, který propojuje teorii a experiment s každodenní léčebnou praxí, je poznání role sulodexidu v ochraně a reparaci této klíčové struktury.

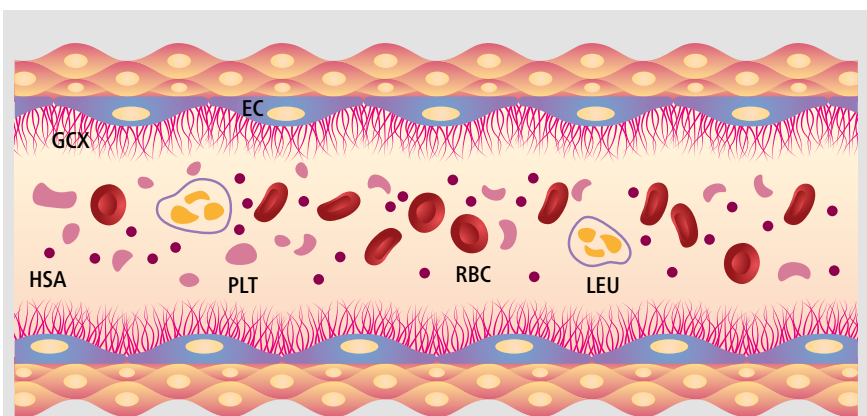
Léčebné možnosti sulodexidu

Endotelem a klinickou praxí a léčebnými možnostmi sulodexidu se ve své přednášce zabýval MUDr. Martin Holý.

Abstrakt

Sulodexid je přírodní (exogenní), vysoce purifikovaný a perorálně účinný glykosaminoglykan, který obsahuje směs středně molekulárního heparinu (80 %) a dermatansulfátu (20 %). Účinek tohoto léčivého přípravku je komplexní. Indikací k jeho podání jsou onemocnění tepen, žil a mikrocirkulace, ovlivňuje pozitivně tak rozdílné patologické stavy jako ischemické intermitentní klaudikace dolních končetin, posttrombotický syndrom, podporuje hojení sekundárních bérco-vých žilních ulcerací, má významné postavení v prevenci rekurence venózních tromboembolických příhod. Lze ho použít k léčbě nejen mikroangiopatických komplikací diabetu, ale i mikrocirkulačních poruch. Sulodexid inhibuje zevní, vnitřní i společnou cestu koagulace a současně spouští a akceleruje endogenní trombolýzu, respektive fibrinolýzu. Tento efekt je při perorálním podání nízkého stupně a není detekovatelný běžnými koagulačními testy, zato je však setrvalý. Díky tomu bývá sulodexid řazen mezi antitrombotika. Dobře dokumentovaný je pozitivní vliv na tokové vlastnosti krve (hemoreologii), prokázáno je významné snížení viskozity plné krve, plazmy i séra, což hraje patrně důležitou roli v jeho působení na intermitentní klaudikace dolních končetin.

Zásadní vlastností sulodexidu, která jistě přispívá k jeho dobré toleranci s minimálním výskytem nežádoucích účinků, je zjištění, že po perorálním podání má kinetiku endogenních glykosaminoglykanů, tedy látek tělu vlastních, organismem produkovaných. Po podání je detekovatelný 24–41 hodin, nemá tendenci se kumulovat, a to ani v případech



EC – endoteliální buňky; GCX – glykokalyx; RBC – erytrocyty; PLT – trombocyty; LEU – leukocyty; HSA – sérový albumin. [Upraveno podle: Cerny V, Astapenko D, Brettner F, et al. Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54(5):343–357.]

Obr. 1 – Zdravá kapilára: neporušená endoteliální bariéra, nepoškozená vrstva endoteliálního glykokalyxu.



VESSEL DUE F

SULODEXIDE

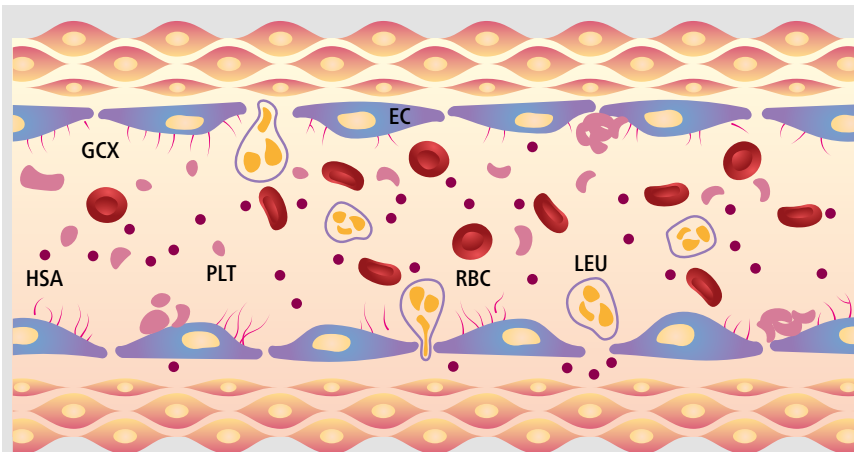
VESSEL DUE F 50 a 60 tob. je **PLNĚ HRAZEN**

V SEKUNDÁRNÍ PREVENCII TROMBOEMBOLICKÉ CHOROBY

po dobu 2 let u dospělých pacientů po 1. zdokumentované idiopatické proximální hluboké žilní tromboze nebo plicní embolii, u kterých není dále doporučováno pokračovat léčbou antikoagulancii

ALFASIGMA

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: **Vessel Due F 250 LSU měkké tobolky**, složení: 1 tobolka obsahuje sulodexidum 250 LSU (lipasemic unit), pomocné látky: sodná sůl lauroyl sarkosinu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, triacetin, želatina, glycerol, sodná sůl ethylparabenu, sodná sůl propylparabenu, oxid titaničitý, červený oxid železitý. **Vessel Due F 600 LSU injekční roztok**, složení: 1 ampule obsahuje sulodexidum 600 LSU, pomocné látky: chlorid sodný, voda pro injekci. **Indikace:** Vessel Due F je indikován k léčbě dospělých u chorob žilního systému (žilní tromboza a post-trombotický syndrom), chorob arteriálního systému (ischemická choroba srdeční, okluzivní onemocnění mozkových tepen, ischemická choroba dolních končetin), poruch mikrocirkulace (diabetická mikroangiopatie), diabetu (diabetická makroangiopatie, diabetická noha, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie), neurologických cévních poruch (senilní deteriorace, prevence cévní mozkové příhody), v oftalmologii (prevence okluze a trombozy vena centralis retinae, makulární degenerace), v kardiologii (dlouhodobá léčba po infarktu myokardu, prevence vzniku intrakardiálních trombů). **Dávkování:** léčbu je vhodné zahájit parenterálně 1 amp i.m. nebo i.v. /den po 10–30 dnů (není nutné při přechodu z antikoagulace, zde je nutná opatrnost a laboratorní kontrola k vyloučení potenciace účinků léčiv), dále p.o. 1–2 tobolky 2× denně po jídle. Možno i cyklicky 3–4 měsíce 2× ročně. **Upozornění:** renální a hepatální insuficience – není třeba redukovat dávku, nutno sledovat koagulační parametry a příp. dávku upravit. Nedoporučuje se podávat během těhotenství a kojícím ženám. U dětí a dospívajících nejsou k dispozici žádná data o bezpečnosti a účinnosti. Nemá žádný / nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku, na heparin a heparinové deriváty, hemoragická diatéza. **Upozornění:** při současném podávání přípravků s antikoagulačním účinkem je nutné sledovat koagulační parametry. Tobolky obsahují sodnou sůl propylparabenu a ethylparabenu, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné), obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tobolce – je v podstatě „bez sodíku“. Pro lepší sledovatelnost je třeba zaznamenat název a číslo šarže podávaného přípravku. **Interakce:** může zesilovat účinky heparinu a perorálních antikoagulancií. Účinek léčby může být zvyšován současným podáním léků ovlivňujících agregaci trombocytů. **Nežádoucí účinky:** klinické studie – časté: závrať, bolest v nadbříšku, průjem, bolesti žaludku, nevolnost, vyrážka; postmarketingové zkušenosti – tobolky: anémie, porucha metabolismu plazmatické bílkoviny, bolest břicha, gastrointestinální obtíže, meléna, angioedém, ekchymóza, edém genitálu, erytém genitálií, polymenorrhoea; postmarketingové zkušenosti – injekce: derealizace, křeče, třes, poruchy zraku, palpitace, návaly horka, hemoptýza, svědění, purpura, generalizovaný erytém, stenóza hrdla močového měchýře, dysurie, bolest na hrudi, bolest, pálení v místě vpichu. **Předávkování:** může vést ke krvácení; léčba: podání protamin sulfátu. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alfasigma S.p.A., Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Boloña (BO), Itálie; **Datum revize textu:** 7. 1. 2021; Výdej vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím se prosím seznamte s plným zněním SPC. Kód: CZ.V2F.2023.02.02



EC – endoteliální buňky; GCX – glykokalyx; RBC – erytrocyty; PLT – trombocyty; LEU – leukocyty; HSA – sérový albumin. [Upraveno podle: Cerny V, Astapenko D, Brettner F, et al. Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. Crit Rev Clin Lab Sci 2017;54(5):343–357.]

Obř. 2 – Poškozená kapilára: poškozený endoteliální glykokalyx, narušená endotelová bariéra s diapedézou leukocytů, prosakování plazmy, intersticiální edém a trombóza.

renální nebo jaterní dysfunkce. Vrcholu plazmatické aktivity dosahuje za 1–2 hodiny a poté mezi 4.–6. hodinou, po 12. hodině je z plazmy téměř kompletně odstraněn a zpracován endotelem.

Místem, kde sulodexid především působí, je mikrocirkulace. Chrání a reparuje kapiláry, arterioly i venuly, brání jejich mikrotrombotizaci a zvyšuje funkční kapilární denzitu. Vlastní cílovou strukturou je endotel. Na základě nejnovějších výzkumů je dokladován protektivní vliv právě na endoteliální glykokalyx, kdy nejspíše inhibiční enzymu heparanázy zamezuje její degradaci a současně (jako glykosaminoglykan) slouží jako jeden ze stavebních kamenů k její obnově.

Jak již bylo výše zmíněno, **endotel** je rozhodující pro fyziologické funkce makrocirkulace, zcela klíčový vliv má na funkci a strukturu mikrocirkulace a tím i na udržení adekvátní perfuze tkání. Endotel je branou do cévního systému, čímž je myšleno, že prakticky jakýkoliv škodlivý nebo prospěšný vliv na cévní řečiště je zprostředkován právě endoteliálními buňkami. Je rozhraním mezi krví (lymfou) a cévní stěnou a okolní tkání. Na jedné straně zasahuje do reologických vlastností krve, krevní srážlivosti, imunitních a zánětlivých pochodů a cévní reaktivity, na straně druhé chrání integritu cévní stěny, reguluje její propustnost, také se podílí na tkáňové homeo-

stáze a reparaci, případně na neovaskularizaci. Jak důležitá je správná funkce endotelu a jak potenciálně ohrožující je generalizovaná i lokální endoteliální dysfunkce, nám důrazně připomnělo onemocnění COVID-19. Infekce virem SARS-CoV-2, která se typicky manifestovala zánětem plic, byla nepochybně také (a podle mnohých především) onemocněním endotelu, přímo jeho prototypem. Klinicky jsme u pacientů s tímto onemocněním pozorovali stavy dříve téměř nevidané, jako například extenzivní trombózy makroskopicky intaktních velkých tepen, včetně aorty. Dokumentovány byly prakticky všechny typy akutních ischemických příhod, od mozkových a srdečních, přes viscerální ischemie ke končetinovým, a to i u pacientů bez jejich aterosklerotického či jiného morfologického postižení. Současně byla zjišťována extenzivní trombotická postižení mikrocirkulace, která byla příčinou orgánových dysfunkcí. Vyskytly se také poruchy trombo-hemoragické a vazomotorické. Neobvykle vysoká byla četnost komplikujícího žilního tromboembolismu. COVID-19 jako příčina závažné systémové dysfunkce endotelu je snad již za námi, ale ostatní nejen zůstávají, ale narůstají. Známe je pod označením hlavní **kardiovaskulární rizikové faktory**, tedy: kouření cigaret, diabetes 2. typu, obezita, fyzická inaktivita, dys-

lipidemie, nealkoholové tukové onemocnění jater a arteriální hypertenze. Nejen metabolický syndrom narušuje funkci endotelu, ale také chronické prozánětlivé stavy a choroby autoimunitní, revmatické a maligní. Mezi typické lokální inzulty, které poškozují endotel, patří ischemie a žilní hypertenze, ale také vlivy fyzikální jako biochemická zátěž, vibrace a expozice chladu/mrazu. Degradace glykokalyxu byla prokázána jako důsledek prakticky všech výše uvedených rizikových faktorů a chorob.

Léčebně můžeme ovlivnit endoteliální dysfunkci několika způsoby. Zcela dominuje cesta nepřímá (či převážně nepřímá), kdy se snažíme odstranit/korigovat její vyvolávající faktory a vyléčit/kompenzovat v pozadí stojící choroby. Z druhé strany, samostatně nebo současně, cílíme na odstranění důsledků selhávajícího endotelu, nejčastěji trombózy/embolie. Na této cestě máme k dispozici široké portfolio léčivých postupů a přípravků, z nich naprostá většina sice nepůsobí bezprostředně na endoteliální buňky, ale jejich pozitivní vliv je nezpochybnitelný. Z nefarmakologických opatření jde především o ukončení kouření cigaret, zvýšení fyzické aktivity (například trénink chůzí u ICHDK) nebo prostředky graduované komprese dolních končetin v terapii chronických žilních onemocnění a revaskularizační procedury při končetinových a orgánových ischemiích. Z farmakotakto účinkují hypolipidemika, antidiabetika (s prokázanou kardiovaskulární protekcí) a antihypertenziva, ale také specifické léky k terapii chronických prozánětlivých nemocí nebo některá venofarmaka. Protrombotické stavy provázející dysfunkci endotelu řešíme trombolitiky, antikoagulancii a protidestičkovými léky. Hypoperfuzi tkání můžeme zlepšit alprostadilem. Odlišnou cestou je snaha přímo zasáhnout do funkce či struktury endotelu. Identifikována byla řada látek, které se jeví v experimentu velmi nadějně. V praxi je však rutinně užívaným preparátem s přímým vlivem na endotel sulodexid. Právě ochrana glykokalyxu před degradací a její reparace může vysvětlit komplexní působení sulodexidu na mnohočetné cévní patologie a tím i jeho neobvykle široké indikační pole v léčbě cévních chorob.

Současnost chirurgie štítné žlázy

*Omnia mutantur – všechno se vyvíjí.
(Ovidius, Proměny)*

MUDr. Svatopluk Smutný
Chirurgické oddělení
Oblastní nemocnice v Příbrami

I všechny medicínské obory a podobory se stále vyvíjejí. Jak v pohledu na diagnostiku, ať laboratorní, nebo zobrazovací, tak v pohledu na léčbu – medikamentózní (důsledná substituce chybějící nebo málofunkční žlázy) či operační. Tedy léčbu (= operaci) dostatečně smysluplně radikálně v otázce odstranění nemocné žlázy. Za důležité považuji snižování počtu pooperačních komplikací za prvé vybrušováním operační techniky, za druhé technickými vymoženostmi. To vše je dáno nárůstem teoretických znalostí, rozšiřováním praxe (více výkonů) a zaváděním nových technik. Nejinak tomu je u chirurgie štítné žlázy. Na počátku 21. století sice nelze očekávat takový vývojový skok, jakým byl prudký pokles smrtelných komplikací ze 40 % na 4 % operovaných na štítné žláze jako za života Kochera (Theodor Kocher, 1841–1917, švýcarský chirurg, „otec chirurgie štítné žlázy“, nositel Nobelovy ceny za medicínu 1909), přesto jsou i v posledních letech jasné změny patrné.

Zásadním úkolem současné chirurgie při léčení nemocí štítné žlázy je odstranění přebytečné hmoty štítné žlázy, která může vykonávat tlak na okolní orgány (zejména průdušnici), jindy odstranění tkáně produkující nadbytečné množství hormonů, které pak působí toxicky na ostatní organismus. V popředí zájmu je, tak jako u jiných orgánů, odstranění zhoubných nádorů štítné žlázy nebo metastaticky postižených uzlin. Ve střední Evropě (na rozdíl od Spojených států) nebývá chirurg vyhledáván pro kosmetické důvody při zvětšené žláze.

Tohoto úkolu (bezchybné odstranění žlázy) se musí chirurg zhostit tak, aby zabránil:

1. možné recidivě onemocnění a/nebo
 2. typickým pooperačním komplikacím, které jsou s operacemi na štítné žláze (a příštítných tělískách) historicky spojovány – hypokalcemii z poranění příštítných tělísek a poruchám fonace z poranění zvrátneho nervu.
- Obecně chirurgické komplikace (např. pooperační krvácení, poruchy hojení

operační rány) se po operacích na štítné žláze vyskytují málo.

Nárůst počtu operací

Počty provedených operací na štítnici v posledních desetiletích narostly. Důvodů je několik:

1. Od posledních desetiletí 20. století narůstá množství pacientů s thyreopatiemi, zejména ve dvou diagnostických skupinách – jednak s diferencovaným karcinomem štítné žlázy a jednak s chronickým zánětem štítné žlázy na podkladě autoimunity.
2. Endokrinologové nabyli koncem minulého století jistoty, že hospitalizační a operační zátěž pacienta se strumou nepřevyší obtíže vyplývající z onemocnění štítné žlázy, a tak se stále zvyšují počty pacientů, kteří jsou doporučováni k operační léčbě.
3. Farmaceutický trh nabízí dostatečné množství preparátů nahrazujících hormony štítné žlázy, a tak mohly být opuštěny operační výkony, které se často násilně a přes morfoloicky jasné

(destrukční) postižení štítnice snažily zachovat část parenchymové tkáně k produkci hormonů.

Hormony štítné žlázy jsou pro život nezbytné! Operativa na štítnici se stala radikálnější, ale tím také později ustoupily počty recidiv onemocnění štítné žlázy. Dále je věcí diskuse, zda také stouply, nebo nestouply počty komplikací (po radikálnějších výkonech). Celosvětově se jednotlivá chirurgická pracoviště v této otázce liší.

Typy chirurgických zákroků napříč historií

Štítná žláza je (ve srovnání s jinými tělesnými orgány) malá, ale lze na ní provést řadu chirurgických zákroků. V posledních 150 letech byly prováděny: podvazy cév, aplikace destruuujících látek (alkoholu, karbolu), (jenom) protěti isthmu, enukleace malých uzlů, menší či větší resekcce parenchymové tkáně, neúplné nebo úplné odstranění laloku štítné žlázy nebo celé žlázy.

Všechny tyto zásahy mohou být provázeny chirurgickými komplikacemi, ne

všechny však vedou k dosažení výše popsaných záměrů (bezezbytkové odstranění nemocné tkáně). Navíc menší výkon neznamená menší množství komplikací, přestože se tak operatéri celá leta domnívali! U mnohých z těchto výkonů (enukleace, malé resekce) byly zaznamenány časté recidivy onemocnění. Prakticky všechny zásahy mohou být komplikovány krvácením (enukleace a resekce častěji).

Proto se tyto zákroky už povětšinou nedělají, vyskytovaly se po nich chirurgické komplikace, a navíc nedokázaly tyto operace zcela vyléčit onemocnění štítnice.

Chirurgické zákroky v současnosti

Soubor pravidelně prováděných výkonů se zúžil na 2–3 zásahy: úplné odstranění jednoho laloku štítné žlázy (lobektomie), odstranění celé štítné žlázy (thyreoidektomie) a ve výjimečných případech na protěti nebo resekci isthmu štítné žlázy.

Současné chirurgické indikační spektrum nemocí štítnice zahrnuje záněty, zejména chronické autoimunitní (pro jejich útlak průdušnice nebo spojení s orbitopatií), akutní záněty bývají zvládnuty konzervativně antibiotiky a jsou indikovány k operaci jen výjimečně (konzervativně neovládnutelný absces), uzlovou přestavbu žlázy a nádory. Difúzní, jodopenické zvětšení štítnice bývá doporučeno k chirurgovi u našich německých sousedů, u nás vzácně, neboť se u nás také mnohem méně často vyskytuje.

Od časů profesora Charváta je české obyvatelstvo lépe zásobeno jodem než lidé v německých oblastech.

Celosvětově nejčastějším endokrinním onemocněním bývá většinou autorů označováno **mnohouzlové zvětšení štítnice**. Toto postižení bývá doporučováno k operaci pro útlak průdušnice nebo jícnu, u nás méně často pro podezření na nádorové onemocnění, v posledních letech také preventivně před klinickým vyjádřením některé z těchto obtíží. Méně často bývá operován pacient se solitárním benigním uzlem jednoho laloku štítné žlázy, nejspíše v případě, že nebyla úspěšná supresní léčba. Narůstají počty nemocných operovaných pro toxickou nadprodukci hormonů (při uzlovém i difúzním postižení žlázy).

I když víme, že někteří autoři v případech thyreotoxikózy jednoznačně upřednostňují farmakologické nebo nukleárně-medicínské postupy, sami stále doporučujeme operační cestu právě tam, kde záleží (pro výsledek léčby) na dokonalém odstranění štítnice.

S narůstajícím počtem diferencovaných **karcinomů štítnice** se zvětšuje význam chirurgické léčby tohoto onemocnění, neboť základem léčby diferencovaného nádoru je spolehlivé odstranění makroskopicky dostupné tkáně žlázy a blízkých i vzdálených lymfatických uzlin a následně léčebné podání I^{131} – radioaktivního jodu. I přes výborné výsledky kombinované léčby (operace + radiojod) jsou typickou příčinou brzké recidivy ponechané zbytky žlázy nebo uzlin, které mohly být, ale nebyly odstraněny již při prvním výkonu (Kaufer, Neumann). Nediferencované karcinomy štítné žlázy jsou zastoupeny stále méně, ale úplně nemizí. Pozitivní se jeví dlouhodobá jodizace v ČR, ale také zlepšení dostupnosti péče a informovanosti nemocných, kteří přijdou včas k vyšetření. Ze zkušeností našeho pracoviště vyplývá, že nediferencovaný karcinom se nejspíš manifestuje ve štítnici, která je dlouhé roky mnohouzlově přestavěná.

Už jsem uvedl, že výběr doporučovaných operačních výkonů se zúžil. Protože výkony menšího rozsahu byly také zatíženy komplikacemi, ale především častými recidivami, a protože stoupá počet karcinomů štítné žlázy a endokrinních orbitopatií, u nichž při odstraňování celé žlázy uvažujeme o odstranění vyvolávajícího antigenu, bývají prováděny radikálnější zásahy. Především úplné odstranění štítné žlázy (totální thyreoidektomie – TTE) a úplné odstranění jednoho z laloků štítné žlázy (totální lobektomie – LT). Ostatní výkony jsou v menšině (na autorově pracovišti 75 % TTE, 24 % LT, 1 % ostatních zásahů).

Předoperační příprava

Příprava k operaci se zaměřuje na obecná kritéria přípravy kardiopulmonálního aparátu pacienta na operační zátěž. Jedinou zvláštností je příprava nemocných s thyreotoxikózou. Osvědčilo se medikamentózně převést hyperthyreózního nemocného do úplné euthyreózy (normální funkce štítnice). Přestože se lze setkat v literatuře s názory (Hermann), které dokládají dostatečnou přípravu k operaci u toxicky nemocných vysokými dávkami betablokátorů, což je symptomatická, nikoliv kauzální léčba, autor tohoto sdělení je zastáncem euthyreózy v době operačního výkonu. Je to výhodné jak pro činnost kardiopulmonálního aparátu během operace, a tedy pro práci anesteziologa, tak pro morfologické změny na samotné žláze po toxikóze, což může být problematické pro

operujícího chirurga. Euthyreóza, po klinickém a laboratorním navození, tak musí trvat dostatečně dlouho (několik týdnů), než je pacient vhodně připraven k operaci také lokálně. Výsledky operací našeho pracoviště tento názor podporují.

Anestezie

Anestezie během operace na štítné žláze rovněž prošla vývojem. Povrchní éterová anestezie a dlouho užívaná lokální anestezie byly nahrazeny v poslední třetině 20. století celkovou anestézií, kombinovanou intravenózní a inhalační. Bývají podávána hypnotika, analgetika a myorelaxancia, dýchání bývá proto zajištěno endotracheální intubací. Ta usnadňuje vedení anestezie, přispívá však k přechodným pooperačním obtížím pacienta (kašel, nevolnost až zvracení, poruchy mluvení).

Vlastní chirurgický zákrok

Provedení chirurgického zákroku se řídí léta vypracovanými postupy. Mezi ně patří Kocherův kožní límcový řez, vypreparování podkožních laloků kranialně a kaudálně, dostatečně dlouhé podélné (snadnější přístup) protěti předního listu krční fascie spolu se sternohyoidním a vzápětí i sternothyroidním svalem.

Patří sem preparace těsně na žláze mezi pravou, tzv. anatomickou kapsulou štítnice (popsána v učebnicích anatomie a embryologie) a tzv. nepravou, chirurgickou kapsulou, kterou chirurg vytvoří při operaci svou preparací, patří sem podvazy cév přímo na žláze (a tedy ve větvích cév) a pečlivá ochrana zvrtných nervů a příštítných tělísek. Nutno konstatovat, že se některé chirurgické školy v těchto postupech (například podvazováním cév v kmenech dále od žlázy) mohou lišit.

Pooperační péče

Pooperační péče po výkonech na štítné žláze se příliš neliší od běžných chirurgických zvyklostí. V prvních hodinách bývá kontrolován klinický stav, stav vědomí, oběhové parametry, bývají podávána analgetika, tekutiny zprvu intravenózně, brzo i perorálně.

Zvýšenou pozornost je nutno věnovat obvodu a dýchání nemocného, neboť prosáknutím obvodu krví a náhle, s odstupem od operace, zhoršeným dýcháním se projevuje pooperační krvácení, které přichází v necelém 1 % případů (zejména u nemocných s thyreotoxikózou nebo zánětem). Již první pooperační den bývá nemocný mobilizován, operaci na štítnici obvykle dobře snáší

WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC

30. 10. – 2. 11. 2024



WWW.WCIM2024.COM



i nemocní na hranici 9. decennia (samo- zřejmě v závislosti na předchozí funkci vitálně důležitých orgánů). Potřeba podat analgetika bývá první dva pooperační dny.

Každá operace může být následována **chirurgickou komplikací**. Tyto komplikace dělíme na obecné (krvácení, poruchy hojení rány) nebo orgánově specifické (poranění hlasivkového nervu a poškození funkce příštítných tělísek).

Rána po límcovém řezu se hojí dobře, ranné komplikace jsou výjimkou. Zvláštní kapitolou jsou komplikace tzv. orgánově specifické – poranění zvrtného nervu a poranění příštítných tělísek.

Poranění nervu laryngeus recurrens bývá učebnicemi uváděné asi v 1–2 %, ale je známější a obávanější, přestože obvykle lépe snášené než poškození příštítných tělísek a z něj vyplývající hypokalcemie, tato bývá uváděna u 2–3 % ope- rovaných. Nutno zdůraznit, že tato čísla jsou trvalá poškození (permanentní), ale nemocníci opouští obvykle 5–10× (liší se jednotlivá chirurgická pracoviště) více nemocných s tzv. přechodnou (tranzientní) poruchou, která obvykle během 2–3 měsíců spontánně odeznívá. Výjimečně bývají poškozeny oba nervy a situace si mnohdy v takovém případě vyžádá provedení tracheostomie. V případě opakovaných operací (reoperací) na štítné žláze je nutno počítat s větším procentovým zastoupením komplikací a bylo by vhodné takové nemocné soustřeďovat do center s endokrinochirurgickou erudicí.

Následné kontroly

Nutné jsou **pooperační odborné kontroly** – opakovaná kontrola laboratoře (kalcemie) a kontrola na ORL (funkce hlasivek).

Nesouhlasíme s názorem švédských kolegů (Jarhult a spol.), kteří konstatují, že zkušený chirurg pozná sluchem, kdy byl nerv poraněn. Podle jejich názoru nejsou ORL pooperační kontroly nutné. Na našem pracovišti kontrolujeme nemocné pravidelně a zjistili jsme, že je v souboru stejně zastoupení pacientů

s poruchou fonace, u kterých byl prokázána **paréza** (přechodná paréza) nervu, a je tedy nutno hledat chybu v operačním poli, a těch, kde došlo ke zhmoždění přímo hlasivek a jedná se zřejmě o poranění intubační.

Pokud čteme v literatuře o parézách rekurentu, pak bývá obvykle uváděno, že přechodných paréz je asi 10× více než paréz trvalých. Z rozboru nemocných za poslední roky vyplývá, že tento poměr se zmenšuje. Zejména na specializovaných pracovištích ve světě se zmenšuje počet přechodných paréz (asi na polovinu). U nás tento poměr v minulém roce činil 1 : 4,5.

Další typickou komplikací po operaci na štítné žláze je **hypoparathyreóza**. Zde je nutno napravit nepřesnost tradovanou ze starých učebnic. Obvykle mezi lékaři ze vzdálených oborů nebo u laické veřejnosti bývá při operaci na štítnici obava z parézy zvrtného nervu. Porucha fonace je samozřejmě závažná, ale shodně pohledem do zahraniční literatury i do sestav naší kliniky zjistíme, že více je hypoparathyreóz. Endokrinologové zabývající se ve větší míře poruchami štítnic (Neradilová 97,99) pak dokládají, že hypoparathyreóza, především u žen ve fertilmím věku, je klinicky závažnější než paréza jednoho nervu, zejména když víme, že mnoho žen podstupuje operaci na štítnici před těhotenstvím, během něhož jsou substituce a udržení normální hladiny kalcia obtížné, a naopak kdy lze v případě jednostranné parézy nervu očekávat, že za půl roku dojde k normalizaci hlasu reedukací druhostranné hlasivky.

Samořejmě je nutno kontrolovat hladinu hormonů štítné žlázy, protože odebranou žlázu (její produkt) je nutno nahradit substitucí. Nedostatečná substituce v minulosti (Škácha) byla mnohdy příčinou recidivy po první, neradikální, operaci na štítnici.

Novinky v operativě

V posledních letech o sobě dalo vědět několik extracervikálních videoendo-

skopických přístupů ke štítné žláze, které jsou určeny výhradně k zamezení jizvení krku. Vyvinuly se přístupy transaxilárně-transmamární (ABBA), retroaurikulární (Endocats) nebo transorální (TOVAT), které s sebou nesou větší plochu rány než přímý Kocherův řez v oblasti štítné žlázy z důvodu vzdáleného přístupu. Zatímco laparoskopická minimálně invazivní chirurgie v oblasti břicha přinesla rozhodující výhody, neboť dříve byl poměr kožního řezu ve srovnání s operačním polem v oblasti břicha (např. nadledviny nebo žlučníku) neúměrně velký, při videoendoskopickém přístupu ke štítné žláze je výsledek přesně opačný (větší plocha rány, větší mobilizace tkáně). Proto se tato technika ve střední Evropě zásadnějším způsobem neprosadila. Zklamalo nás, že není po těchto výkonech menší počet poranění zvrtného nervu, který jsme si přáli!

Tyto přístupové cesty vedly také ke komplikacím, které byly dříve pro chirurgický zákrok na štítnici netypické, což lze přičíst jak extraanatomické přístupové cestě, tak polohování pacienta, které je k tomu nutné.

Další novinkou v odstraňování štítné žlázy je **radiofrekvenční ablace**. Provádí se výhradně pomocí tepelné koagulace a větší studie musí nejprve prokázat, že kvalita výsledků těchto zákroků může držet krok se zavedenou chirurgickou technikou. To se týká jak radikality zákroku, tak nízké míry komplikací.

Pokud jde o alternativu radiofrekvenční ablace, radiofrekvenční ablaci lze zvážit u některých chirurgických indikací, jako jsou cysty a autonomní adenomy, benigní uzliny s lokálními symptomy nebo v případě kontraindikace operace. Je však třeba mít na paměti, že uzly nelze zcela odstranit, ale pouze zmenšit jejich velikost.

Závěr

S rozmyslem a pečlivě provedená operace na štítné žláze je základem zlepšení zdravotního stavu nemocného s thyroepatií, u níž přichází operace v úvahu.

Literatura

- Hermann M, et al. Reoperation as treatment of relapse after subtotal thyroidectomy in Graves' disease. *Surgery* 1999;125:522–528.
- Hermann M, et al. Wien. Moderne Schilddrüsenchirurgie – das endokrinochirurgische Verständnis des Operateurs und seine Verantwortung für Resektionsausmaß und Komplikationsrate. *Med. Wochenschr* 2020;170(15):379–391.
- Käufer C, Rühmann O, Scheidt A. Darf die Rezidivstruma doppelseitig operiert werden? Stellenwert und Ergebnisse der intraoperativen Laryngoskopie. *Zentralbl Chir* 1995;120:37–42.
- Neumann J, Dvořák J, Smutný S. *Rozhl Chir* 1998;77:321–4.
- Smutný S, et al. c DMEV 2001;Suppl. 3.
- Smutný S. *Současná chirurgie štítné žlázy*. Sanquis 2005;40:34.
- Škácha M. 2022, osobní sdělení.

Cholecystolitiáza, komplikace a aktuální pohled z hlediska chirurgie

MUDr. Jiří Svoboda
Chirurgické oddělení
Oblastní nemocnice Příbram

Cholecystolitiáza je v České republice časté onemocnění a cholecystektomie je na některých chirurgických pracovištích nejčastější operace. Narůstá incidence akutní cholecystitidy, která vyžaduje ve většině případů akutní operační řešení. Jiné komplikace cholecystolitiázy se stávají stále více předmětem zájmu endoskopické gastroenterologie. Žlučovými kameny trpí, podle různých údajů, v ČR přibližně 10–15 % populace. Řada pacientů je asymptomatických. Další skupina má jen malé obtíže, ale velká skupina nemocných má obtíže významné nebo je dokonce postižena některou z komplikací cholecystolitiázy. Některé komplikace mohou být i život ohrožující.

Zlatým standardem v léčbě cholecystolitiázy je **laparoskopická cholecystektomie (LCHE)**, která znamenala revoluční změnu v operativě žlučníku a byla zavedena do klinické praxe zkrájí 90. let minulého století. Indikací je symptomatická cholecystolitiáza, nález zvětšujících se polypů žlučníku a prodělaná biliární pankreatitida. U asymptomatických pacientů chirurgové někdy doporučují operaci i u zjištěné mnohočetné drobné litiázy, s vědomím častějších komplikací, které vznikají vycestováním konkrémentů do žlučovýchodů s následkem obstrukčního ikteru či biliární pankreatitidy.

Diagnostika

Zde je namísto jasně říci, že **diferenciální diagnostika ikterů včetně obstrukčních, jednoznačně patří do rukou gastroenterologa**. Ten provádí vyšetření žlučových cest a většinou i léčbu. Přesto jsou z terénu na chirurgii stále posíláni pacienti s ikterem, třeba pravděpodobně i obstrukčním, ale to je chybně. Vyšetření ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie),

léčbu choledocholitiázy, cholangioitidy a biliární pankreatitidy vede internista – gastroenterolog. Že má pacient s cholangioitidou bolesti břicha, je jasné, ale není to důvod jej směřovat na chirurgii, protože chirurg pro něj nemůže v první fázi onemocnění mnoho udělat.

Příčina obstrukčního ikteru může být i jiná než choledocholitiáza, např. maligní stenózy při tumoru hlavy pankreatu, vzácné nádory žlučových cest a další. I zde však nejdříve probíhá diagnostika a následně event. operace. Operabilita nádorů podjaterní krajiny je obecně velice nízká, proto je chirurg využíván jen velmi málo. Otevřená revize žlučových cest, která byla před zavedením ERCP do běžné praxe relativně častou operací, protože asi 14 % pacientů s cholecystolitiázou má choledocholitiázu, je v dnešní době operací naprosto raritní. Tedy role chirurga je významně upozaděna. Časné vyšetření endoskopickou ultrasonografií (EUS), MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) a následně ERCP a sanace žlučových cest jsou prioritní. U sonograficky zjištěných polypů žlučníku je třeba poznamenat, že nejméně polovina ultrasonografických

nálezů neodpovídá nálezu peroperačnímu. Často se nejedná o polypy, ale o přisedlé cholesterolové konkrémenty.

Laparoskopická cholecystektomie

Kromě indikace k laparoskopické cholecystektomii je třeba znát i **kontraindikace**. Jde především o vysoké podezření na tumor žlučníku a dále všechny hemoragické diatézy, protože možnost zástavy krvácení při laparoskopickém přístupu je omezená. Hlavní skupinou pacientů s kontraindikací laparoskopické operace jsou pacienti s portální hypertenzí, tedy převážně pacienti s pokročilou jaterní cirhózou. Další kontraindikací LCHE je nešetřená blokáda žlučových cest. Relativní kontraindikace k LCHE, např. srůsty po předchozích operacích, akutní cholecystitida, jsou již považovány za překonané.

Význam chirurgie vzrůstá při **řešení komplikací cholecystolitiázy**. Nejčastější komplikací je akutní cholecystitida. Komplikace spojené s choledocholitiázou, jak bylo uvedeno, řeší primárně gastroenterolog. Další komplikace, které jsou periprocedurální, např.

periampulární perforace při ERCP, jsou velmi vzácné. Stejně tak biliární ileus. Zde je však role chirurga nezastupitelná.

Pacienti po úspěšné operaci biliárního ileu jsou předmětem kontroverze a diskuse nejen v chirurgické společnosti, ale i v ordinacích praktických lékařů. První sporný moment přichází v okamžiku akutní operace pro střevní obstrukci způsobenou objemným konkrementem, vycestovaným cholecystoduodenální píštělí do tenkého střeva. Otázka zní, zda současně vyřešit střevní obstrukci a patologický nález v oblasti žlučníku, tedy incidentálně provést cholecystektomii. Vzhledem k většinovému vysokému věku pacientů s tímto problémem je bezpečnější cesta vyřešit jen střevní obstrukci enterotomií a extrakcí biliárního konkrémentu, bez snahy o svízelnou cholecystektomii s nutným řešením defektu duodena při široké cholecystoduodenální píštěli. Další otázkou je indikace těchto pacientů k cholecystektomii s odstupem. Většina studií hovoří jasně ve prospěch konzervativního postupu. Převážná část těchto pacientů je asymptomatická, a především jde o věkovité a rizikové osoby.

Akutní cholecystitida je závažné onemocnění s narůstající incidencí, ne vzácně jako první projev dosud asymptomatické cholecystolitiázy. Do nedávné

doby přezívající názor o vhodnosti konzervativního přístupu a operování s odstupem, který měl v oporu ve vyšším procentu ranných i intraabdominálních komplikací po akutní cholecystektomii, je nutno považovat za překonaný a v mnoha případech přímo ohrožující život pacienta. Argumentace pro aktivní přístup je pádná.

Jednak je to schopnost chirurga bezpečně a s minimem komplikací provést laparoskopickou cholecystektomii i u **pokročilé cholecystitidy**. Dále je to **vzrůstající rezistence bakterií na antibiotickou terapii**, stoupající počet imunokompromitovaných pacientů, zejména diabetiků, u kterých probíhá akutní cholecystitida velmi závažně. Narůstá počet pacientů po endoskopické sanaci žlučových cest při ERCP, se stentáží a zavlečením infektu do žlučníku s rychlým rozvojem cholecystitidy. Dále se zvyšuje výskyt akalkulózní cholecystitidy, kde často dochází k okluzi cystické tepny s následným rozvojem gangrény žlučníku.

Navíc je třeba konstatovat, že konzervativní terapií akutního zánětu žlučníku dochází často k přechodu do chronického empyému žlučníku a rozvoji těžkého fibroproduktivního zánětu, který odložený výkon zásadně ztěžuje pro nepřehlednost preparace. **Punkční cholecystostomie** je vyhrazena jen pro

pacienty v závažném stavu, s vysokým rizikem perioperačního úmrtí, a proto se provádí velmi vzácně.

Zcela zvláštní kapitolou, která přesahuje rozsah tohoto sdělení, je obávaná komplikace provedené cholecystektomie, ať klasicky, či laparoskopicky, a to je iatrogenní poranění magistralních žlučových cest.

Závěr

Přestože roli chirurga v určitých oblastech řešení cholecystolitiázy a jejích komplikací již převzala endoskopie, význam aktivního chirurgického přístupu v terapii cholecystolitiázy i jejích komplikací je nezastupitelný. Moderním přístupem je laparoskopická cholecystektomie u elektivních výkonů, časný výkon, nejčastěji též laparoskopicky u akutní cholecystitidy, stejně tak po proběhlé biliární pankreatitidě a sanaci žlučových cest. To vše zkracuje hospitalizaci i celkovou dobu nemoci a vrací pacienty do plnohodnotného života. V pooperačním období lze považovat za překonaný požadavek na přísnou žlučnickovou dietu. Je třeba si uvědomit, že pacient operací přichází o nefunkční orgán, proto může být realimentace rychlá a drtivá většina pacientů po LCHE vůbec nedrží dietu s malým odstupem po operaci.

Literatura

1. Hoch J, Leffler J, et al. Speciální chirurgie. Praha, 2003.
2. Jurka M, et al. Laparoskopická cholecystektomie. Brno, 1993.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE s. r. o.
nakladatelství
lékařské literatury



NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
 SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
 tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz



Eozinofilní ezofagitida

MUDr. Marie Vanková

Interní oddělení, Klatovská nemocnice a.s.

MUDr. Jiří Klozar

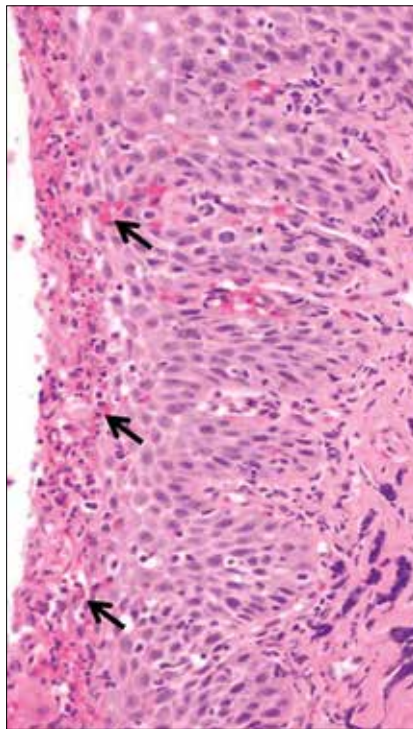
Oddělení TRN, Klatovská nemocnice a.s.

Eozinofilní ezofagitida je onemocnění jícnu, které nebylo známo příliš dlouho. Teprve na počátku 90. let 20. století ji poprvé nezávisle na sobě popsali dva lékaři, profesor Stephen Attwood z Anglie a Alex Straumann ze Švýcarska. Od té doby se v celém průmyslovém světě objevilo mnoho případů eozinofilní ezofagitidy – a trend je stoupající. Jde o chronické autoimunitní onemocnění jícnu, které vede k zánětu jícnu s převahou eozinofilů a může způsobovat příznaky podobné refluxu, dysfagii a uvíznutí sousta. Výzkum stále probíhá a pravděpodobně povede k revizi diagnostiky a léčby eozinofilní ezofagitidy. Diagnóza se stanoví endoskopicky pomocí biopsie. Léčba zahrnuje inhibitory protonové pumpy, lokální kortikosteroidy, změnu stravy a někdy i pneumickou dilataci jícnu.

Eozinofilní ezofagitida je stále častěji diagnostikovaným onemocněním, které může začít kdykoli v dětství až mladé dospělosti; příležitostně se projevuje i u starších dospělých. Nazývá se také „jícnové astma“. Častěji se vyskytuje u mužů. Podle kvalifikovaných odhadů trpí eozinofilní ezofagitidou přibližně jeden člověk z každých 2500 až 4000 obyvatel. Počet nehlášených případů je však pravděpodobně ještě vyšší, protože ne u každého člověka postiženého eozinofilní ezofagitidou je stanovena diagnóza.

Předpokládá se, že příčinou eozinofilní ezofagitidy je imunitní reakce na potravinové antigeny u pacientů s genetickou náchylností, ale roli mohou hrát i alergeny z prostředí. Neléčený chronický zánět jícnu může nakonec vést ke stenóze jícnu. Jde o stav považovaný za pozdní projev tzv. alergického pochodu, tj. procesu, který má počátek v důsledku výskytu alergických onemocnění v časném dětském věku, obvykle do prvních pěti let. Typicky se nejprve objeví kožní alergie jako atopická dermatitida, následovaná potravinovou alergií a respirační alergií jako například astmatem. Eozinofilní ezofagitida je také popsána jako možná komplikace perorální imunoterapie podávané v léčbě potravinových aler-

gií nebo sublingvální imunoterapie aplikované při léčbě astmatu či alergické rýmy.



Obr. 1 – Histologický snímek eozinofilní ezofagitidy – nediferencované T-buňky, ve sliznici jícnu. [Foto: archiv autorů]

Výchozím bodem onemocnění jsou nediferencované T-buňky, které se nacházejí ve sliznici jícnu (Obr. 1). Ty jsou u postižených jedinců přítomny ve (značně) zvýšeném počtu. Když antigeny jako potravinové alergeny, alergeny z prostředí nebo imunogenní noxy zasáhnou sliznici, aktivují se antigen prezentující buňky.

Skutečnost, že je tato interakce možná, je pravděpodobně způsobena změnami vlastností propustnosti jícnového epitelu. Antigen prezentující buňky vylučují zejména IL-1, a tím aktivují klidové T-lymfocyty, které proliferují v pomocné T-lymfocyty. Ty vylučují IL-4, IL-5 a IL-13, čímž přitahují eozinofilní granulocyty, bazofilní granulocyty a žírné buňky. Kromě toho IL-4 a IL-13 zajišťují prodloužené přežívání T-buněk a snadnější migraci eozinofilních granulocytů do sliznice.

Migrující buňky nepocházejí z jícnu, ale z CD34 pozitivních prekurzorových buněk kostní dřeně. Jícen je ve fyziologickém stavu bez eozinofilních granulocytů. Uvolnění eozinofilních granulocytů má různé důsledky: Za prvé samy vylučují cytokiny, které přitahují další eozinofilní granulocyty. Tento mechanismus je zprostředkován MAdCAM-1 (adhezivní molekula 1 slizničních vaskulárních

POLYKACÍ OBTÍŽE

eozinofilní ezofagitida



Jorveza® – pro indukční a udržovací léčbu EoE

Inovativní tablety dispergovatelné v ústech s efervescentními vlastnostmi pro působení v celém jícnu.^{1,2}

- Klinická a histologická remise u **85 % pacientů** již po 12 týdnech.³
- **Udržení remise u 75 % pacientů** po dobu 48 týdnů.⁴
- Přes 80 % pacientů si během dalších **96 týdnů udrželo klinickou remisi.**⁵

BUDESONID
Jorveza® 1 mg
ORODISPERGOVATELNÉ TABLETY

1. Lucendo A.J., et al. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335–58. 2. Miehke S., et al. Gut. 2016; 65(3): 390–399. 3. Lucendo A.J., et al. Gastroenterology 2019; 157(1): 74–86.e15. 4. Straumann A., et al. Gastroenterology 2020; 159(5): 1672–1685. 5. SmPC Jorveza®, datum poslední revize textu: 10. 11. 2022.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: Jorveza 1 mg tablety dispergovatelné v ústech. **Složení:** *Léčivá látka:* jedna tableta obsahuje budesonidum 1 mg; *pomocná látka se známým účinkem:* sodík. **Indikace:** Léčba eozinofilní ezofagitidy (EoE) u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** *Navození remise:* Jedna tableta ráno a jedna večer, obvykle po dobu 6 týdnů, u pacientů s nedostatečnou odpovědí až 12 týdnů; *Udržení remise:* u pacientů s dlouhodobým onemocněním nebo velkým rozsahem zánětu 1 tableta 2x denně; tabletu nechat rozpadnout v ústech a polykat po troškách se slinami, nepapíjet; užívat min. 30 min před/po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. **Zvláštní upozornění:** Zvyšujeímavost organismu k infekcím a jejich závažnost, symptomy infekce mohou být atypické nebo skryté. Varicella, herpes zoster a spalničky mohou mít závažnější průběh. Je třeba se vyvarovat současného podávání živých vakcín. Zvláštní opatrnosti je třeba u nemocných s tuberkulózou, hypertenzí, diabetem, osteoporózou, peptickým vředem, glaukodem, kataraktem nebo výskytem diabetu, glaukomu v rodinné anamnéze. Nevhodné pro pacienty s poruchou funkce jater. ACTH stimulační test může vykazovat falešné výsledky. Byly hlášeny případy angioedému, pokud jsou pozorovány jeho známky, ihned ukončit léčbu. **Interakce:** Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A a užívání estrogenů nebo perorální antikoncepce může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace budesonidu. Účinky glykosidů mohou být potencovány. Souběžné užívání diuretik může vést k hypokalemii. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Ezofageální kandidóza, orální a/nebo orofaryngeální kandidóza. *Časté:* Porucha spánku, bolest hlavy, dysgeuzie, suché oko, refluxní choroba jícnu, nauzea, orální parestezie, dyspepsie, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech, glycosidnie, poruchy jazyka, herpes úst, únava, snížená hladina kortizolu v krvi. **Uchovávání:** V původním obalu při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Velikost balení:** 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Německo. **Způsob výdeje a úhrada:** Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 10. 11. 2022. **Před předepsáním přípravku Jorveza si přečtete Souhrn údajů o přípravku.**

ewopharma

Ewopharma, spol. s r. o.
Burzovní palác | Rybná 682/14 | 110 05 Praha 1
Tel.: +420 267 311613 | info@ewopharma.cz | www.ewopharma.cz

DrFalk

JOR-EWO-CZE-0011
Schváleno: JUN 2023

adhezivních buněk)*. Za druhé se uvolňuje TGF- β , což vede k fibróze a remodelaci tkáně. Tato permanentní zánětlivá reakce vede k remodelaci, která v důsledku změny morfologie způsobuje dysfagii. U kojenců a dětí se může objevit odmítání potravy, zvracení, úbytek hmotnosti, bolesti břicha a/nebo bolesti na hrudi. U dospělých je občas prvním projevem uvíznutí potravy v jícnu a většina pacientů má dysfagii. Mohou se objevit příznaky gastroezofageální refluxní choroby (GERD). Pacienti mají často projevy dalších atopických onemocnění (např. astma, ekzém, alergická rýma).

Typický pacient s eozinofilní ezofagitidou má dysfagii při příjmu pevné potravy a v anamnéze atopii. O diagnóze eozinofilní ezofagitidy se uvažuje také tehdy, když se refluxní příznaky nezlepší při inhibici sekrece kyseliny. Mělo by se o ní uvažovat také u dospělých s projevy jícnové impakce potravy nebo u dospělých s nekardiální bolestí na hrudi.

Diagnostika

Ústřední roli v diagnóze zaujímají endoskopie s biopsií. Pro stanovení diagnózy je nutná endoskopie s biopsií prokazující eozinofilní infiltraci (≥ 15 eozinofilů/zorné pole). Přestože při endoskopii mohou být patrné viditelné změny (např. lineární brázdy, striktury, naskládané kruhové prstence, ztráta cévních značek, bílé exsudáty) (**Obr. 2**), makroskopický vzhled může být normální, proto je biopsie nezbytná. Vzhledem k tomu, že GERD může způsobovat také eozinofilní infiltráty, měly by být u pa-



Obr. 2 – Endoskopický snímek eozinofilní ezofagitidy. [Foto: archiv autorů]

cientů s dominancí refluxní symptomatologie vzorky z proximálního a středního jícnu zpracovávají odděleně od vzorků z distálního jícnu.

V případě jícnové dysfagie je prvním diagnostickým krokem horní endoskopie. Biopsie jícnu by měla být odebrána u všech osob s dysfagií, i když se endoskopie jeví bez pozoruhodností. Vzhledem k tomu, že eozinofilní zánět je často nerovnoměrný, doporučuje se odebrat alespoň tři biopsie z distálního jícnu a tři biopsie z proximálního jícnu – nejlépe z oblastí s lézemi typickými pro eozinofilní ezofagitidu. Při této strategii biopsie je pravděpodobnost odhalení EoE až 95 %. V rámci endoskopie při počáteční diagnóze by měly být odebrány také biopsie ze žaludku a duodena, které by měly být vyšetřeny na přítomnost eozinofilní infiltrace, *Helicobacter pylori* a celiakie. Vzhledem k tomu, že eozinofilní infiltrace sama o sobě je nespecifická, měly by být zvažovány i následující stavy: gastroezofageální refluxní choroba, infekce jícnu (Candida, herpes simplex), celiakie, achalázie, postižení jícnu v souvislosti s Crohnovou chorobou a parazitózy.

V klinické praxi je důležité zejména odlišit od gastroezofageální refluxní choroby (GERD). GERD je nejen velmi častá a spojená s alespoň částečně se překrývajícím klinickým obrazem, ale je pravděpodobně zdaleka nejdůležitější příčinou a diferenciální diagnózou vysoké hustoty eozinofilů v biopsiích jícnu. Proto ne každé zvýšení eozinofilů lze ztotožňovat s eozinofilní ezofagitidou. Zejména v případě distálně zvýrazněné eozinofilie ve spojení s typickým klinickým fenotypem pro GERD je tato diagnóza pravděpodobnější. Situaci dále komplikuje skutečnost, že EoE a GERD se nevyklučují a nezřídka se mohou vyskytovat jako souběžné stavy. Přestože endoskopické změny jsou často působivé, nejsou zatím součástí diagnostických kritérií. **Pro EoE jsou však typické následující endoskopické příznaky:**

- edém sliznice (snížené cévní označení),
- kruhové prstence („trachealizace“),
- bílé exsudáty (mikroskopicky odpovídají granulocytárním infiltrátům a nesmí být zaměňovány se soorem),
- protáhlé brázdy,
- striktury.

Laboratorní analýzy mají v diagnostice EoE pouze podružný význam – v zásadě nejsou pro stanovení diagnózy ani nezbytné: diferenciální rozpočet ukazuje mírnou eozinofilii asi v 50 % případů a celková hladina IgE je zvýšená v důsledku alergických komorbidit asi u 70 % postižených. Zobrazovací vyšetření (např. výpočetní tomografie, pasáž jícnem) a funkční vyšetření (např. manometrie, pH-metrie, měření distenzibility) jsou indikována pouze v případech nejasné diagnózy a v rámci studií.

Terapeutické možnosti

V léčbě EoE existují dva důležité terapeutické cíle:

- kontrola příznaků, a tím zlepšení kvality života,
- kontrola zánětu s prevencí komplikací a remodelace.

K dosažení těchto cílů jsou k dispozici tři hlavní terapeutické pilíře:

1. léky:
 - lokální kortikosteroidy,
 - inhibitory protonové pumpy (u mírnějších forem),
 - biologika,
2. dieta – jako kauzální terapeutický přístup,
3. „dilatace“ (rozšíření jícnu) – v případě striktur.

EoE lze obvykle úspěšně léčit oběma výše uvedenými léky a dietami. Obojí představuje základní terapii EoE. Dilatace je další možností terapie v pokročilém stadiu onemocnění se strikturami, pokud příznaky přetrvávají i přes úspěšnou protizánětlivou léčbu léky nebo dietou. Která z metod by měla být použita, záleží na přání a možnostech postiženého a jeho ošetřujícího lékaře. Podrobné informace, společné rozhodnutí o terapii a dobrý vztah mezi lékařem a pacientem jsou základními předpoklady úspěchu dlouhodobé terapie, která je obvykle nezbytná.

Kortikosteroidy

Lokálně působící kortikosteroidy se ukázaly být nejučinnějšími léky pro léčbu eozinofilního zánětu. Pomocí těchto přípravků lze velmi spolehlivě léčit příznaky, zánět i dlouhodobé komplikace EoE. I přes svůj status off-label jsou proto lokálně působící kortikoidní přípravky již několik let léky první volby

* U zánětlivých střevních onemocnění může být MAdCAM-1 zvýšeně exprimován na endoteliálních buňkách střevní sliznice a střevní lymfatické tkáni, což vede k nadměrnému zánětu ve střevě. Potenciálním terapeutickým cílem pro léčbu těchto onemocnění by mohly být molekuly MAdCAM-1, které jsou exprimovány na těchto buňkách a přivádějí lymfocyty. Jedním z příkladů potenciální terapie je plně humánní monoklonální protilátka ontamalimab, která se zaměřuje na MAdCAM-1 a váže se na něj, čímž mu brání v interakci s integriny na povrchu lymfocytů.

pro léčbu EoE. Jako účinné se v léčbě EoE ukázaly jak polykaný flutikason-propionát (500–1000 µg/den), tak perorální viskózní budesonid (1000 až 2000 µg/den). Tyto čistě lokálně působící kortikoidní preparáty jsou našťástí přinejmenším stejně účinné jako klasické perorální kortikosteroidy, ale mají výrazně méně nežádoucích účinků.

Prvním a zatím jediným schváleným lokálně působícím přípravkem pro léčbu EoE na světě je **budesonid ve formě dispergovatelných tablet** (schválen pro užívání od 18 let věku). Má speciální galeniku a byl vyvinut speciálně pro léčbu EoE u dospělých. Tající tableta se rozpouští v ústech a šumivé částice, které obsahuje, stimulují tok slin. Sliny se svými mucinovými složkami mají adhezivní vlastnosti, a jsou tak ideálním prostředkem pro účinnou látku, která může rozvinout svůj léčebný účinek na sliznici jícnu. Díky této nové formě podání lze dosáhnout vysoké míry remise – až 90 % při indukční léčbě a 75–80 % při udržovací léčbě. Stejně jako u všech lokálně aplikovaných kortikoidních přípravků by se po dobu nejméně 30 minut po podání neměly přijímat žádné tekutiny ani potrava. Pokud je však lokální léčba léky po dosažení cílů terapie přerušena, obvykle dojde během několika týdnů až měsíců k relapsu. Je proto třeba plánovat dlouhodobou léčbu. Naštěstí zatím nic nenasvědčuje tomu, že by lokálně účinné kortikosteroidy po letech užívání ztrácely svůj účinek nebo vedly k systémovým nežádoucím účinkům, jako je potlačení osy nadledvin nebo osteoporóza. Na tyto nežádoucí účinky je však třeba se speciálně zaměřit u zranitelných postižených jedinců, jako jsou děti ve fázi růstu, a také při dlouhodobém užívání vysokých dávek. Hlavním nežádoucím účinkem, s četností asi 15 % případů, je soor.

Inhibitory protonové pumpy

Přibližně třetina všech pacientů s EoE také klinicky i histologicky reaguje na léčbu inhibitory protonové pumpy (PPI). Vzhledem k tomu, že neexistují studie, ve kterých by byla tato léčba porovnávána s placebem, nelze se přesněji vyjádřit k účinnosti při dlouhodobé léčbě. IPP jsou schváleny jako antisekretorika, ale nikoliv pro terapii EoE. Přesto lze PPI u EoE používat díky jejich příznivému bezpečnostnímu profilu a účinnosti, ale v případě absence účinnosti nebo nedostatečné účinnosti je třeba

přejít na spolehlivější terapeutické možnosti.

Biologika

Vzhledem k tomu, že malou část osob s EoE nelze uspokojivě léčit výše uvedenými konvenčními léky, hledají se další nekortikoidní léky. Nejslibnější výsledky zatím vykazuje blokování působků, jako jsou interleukin-13 (IL-13) a interleukin-4 (IL-4), které hrají klíčovou roli při rozvoji eozinofilního zánětu, pomocí monoklonálních protilátek (biologik), např. dupilumabu (protilátka proti IL-4/anti-IL-13), cendakimabu (protilátka proti IL-13).

Diety

Dietní léčba EoE je teoreticky atraktivní, protože je kauzální a dosahuje dvou terapeutických cílů – kontroly symptomů a omezení zánětu bez léků.

Elementární strava – zcela bezbílkovinná dieta s použitím vyvážených roztoků aminokyselin je velmi účinnou léčbou EoE s dobrou 90% mírou remise. Tento léčebný přístup poskytuje důkaz, že EoE je v naprosté většině případů vyvolána bílkovinami z potravy. Bohužel tyto nutriční roztoky nejsou právě chutné a jsou také drahé. Elementární diety se proto používají především u těžkých forem EoE. Vzhledem k tomu, že dlouhodobé užívání je obtížné, jakmile je EoE pod kontrolou, podává se následně kontrovaná dieta.

Eliminační dieta založená na alergologickém testu

Pokud jde o eliminační diety založené na alergologických testech, jak bylo uvedeno výše, v současné době bohužel nemáme k dispozici žádné spolehlivé alergologické testy, které by umožnily identifikovat vyvolávající alergeny. Proto se v současné době alergologické testy před plánovanou dietou nedoporučují.

Empirická eliminační dieta

Při empirické eliminační dietě se vynechávají hlavní alergizující potraviny, aniž by pacient nejprve podstoupil alergologické vyšetření. Na základě studií víme, že nejčastějšími spouštěči EoE jsou mléko (bílkoviny) (60 %), pšenice/lepek (50 %), ořechy (10 %), vejce (10 %) a méně často sója a ryby/mořské plody. Pokud se všech šest těchto kategorií potravin vynechá, nazývá se dieta 6-FED (six-food elimination diet), tato dieta má dobrou 70% úspěšnost u dětí i dospělých. Pokud je EoE touto relativně náročnou dietou úspěšně vyléčena, je následně učiněn po-

kus o opětovné zavedení jednotlivých kategorií potravin pod endoskopickou kontrolou. Tímto principem step-down se nakonec podaří identifikovat alergizující potraviny. Tento postup je však časově náročný a vyžaduje opakované endoskopie. Další možností je často upřednostňovaný princip step-up, při kterém se vynechává pouze jedna nebo dvě kategorie potravin (1-FED, resp. 2-FED), přičemž se vybírají nejčastěji alergizující potraviny (mléko nebo pšenice). Studie ukazují, že účinnost 1-FED a 2-FED se pohybuje mezi 20 a 50 %.

Vzhledem k tomu, že kritickými potravinami jsou většinou základní potraviny, je dietní léčba EoE pro nemocné i lékaře náročná. Měla by se proto zavádět pouze vyškolenými dietology u zvláště motivovaných jedinců. Doporučuje se vhodné sledování účinnosti pomocí endoskopických a histologických metod. EoE bohužel nelze vyléčit ani pomocí diety, protože k recidivám pravidelně dochází během několika dní po požití vyvolávající potraviny.

Endoskopická dilatační léčba

Neléčená EoE často časem vede k zúžení jícnu (striktuře). Pokud příznaky přetrvávají i přes protizánětlivou léčbu léky nebo dietou, lze jícnem během endoskopie opatrně rozšířit pomocí bougie nebo balonku. Zánětlivý proces obvykle postihuje celou délku jícnu, dilatace musí být prováděna s opatrností a ve více sezeních. Dilatační léčba by však měla být vždy kombinována se základní protizánětlivou léčbou.

Dlouhodobá léčba a compliance

EoE zatím nelze vyléčit ani léky, ani dietou. Bohužel pokud se protizánětlivá terapie přeruší, zánět se obvykle po několika dnech až týdnech znovu objeví s následnými potížemi. Po úspěšné indukční léčbě je proto nutná udržovací léčba. Korelace mezi příznaky a histologickou/endoskopickou aktivitou je špatná, takže i asymptomatictí pacienti s EoE vyžadují pravidelné endoskopické sledování. Po potvrzení remise by měla být endoskopická kontrola prováděna každý jeden až dva roky.

Závěr

Eozinofilní ezofagitida je vzácnou, ale velmi pravděpodobně i poddiagnostikovanou skupinou onemocnění. Zejména

u pacientů s atopickými projevy (astma, atopický ekzém, senná rýma, potravinové alergie) je třeba vždy pomýšlet na tuto diagnózu, dále i u pacientů se zvažovanou diagnózou GERD bez reakce na podávání PPI.

I výrazná dysfagie může zpočátku zůstat skrytá kvůli adaptačním strategiím (vyhýbání se špatně tolerovaným potravinám, zvýšené pití při jídle, dlouhé žvýkání) a individuálním návykům. Velký význam má proto pečlivá anam-

néza s cíleným dotazováním. Endoskopické nálezy jsou často nespecifické, a proto mohou být přehlédnuty! Při podezření na eozinofilní ezofagitidu u lékaře, který není endoskopista, je třeba zjistit, zda při předchozích gastroskopiích byla odebrána biopsie jícnu. Pokud klinické podezření přetrvává, je třeba zvážit reendoskopii se specifickým dotazem na eozinofilní ezofagitidu (EoE). Přítomnost eozinofilní ezofagitidy by měla být zvážena také v případě

nejasných retrosternálních příznaků (křeče, tlak, bolest, pálení), které obvykle souvisejí s jídlem a zřídka s námahou, ale vyskytují se i v klidu, zejména u osob trpících atopií.

Jedinci s typickou anamnézou dysfagie, ale bez histologického průkazu eozinofilie nebo jiných organických příčin dysfagie (např. achalázie), by měli být odesláni do specializovaného centra se zkušeností v diagnostice imunitně zprostředkované ezofagitidy.

Literatura

1. Attwells SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):109–116. doi: 10.1007/BF01296781.
2. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(1):3–15.
3. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis – a complex disease entity. *Am J Med* 1979;67:1097–1104.
4. Children's Hospital of Philadelphia. „Children with existing allergies should be screened for an emerging, severe chronic food allergy: Eosinophilic esophagitis joins the ‚allergic march‘ of early childhood.“ *ScienceDaily*. ScienceDaily, 25 June 2018. Dostupné na: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/06/180625122431.htm>.
5. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:36–42.
6. Kinoshita Y, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases – Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allerg Int* 2019;68:420–429.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;124:205064061668952.
8. Menclová A, et al. Nové možnosti léčby eozinofilní ezofagitidy pomocí magistraliter připravovaného léčiva. *Prakt Lékáren* 2016;12(1):26–28. doi: 10.36290/lek.2016.006.
9. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(1):41–7.
10. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940–941.
11. Safroneeva E, Saner C, Rossel JB, et al.; Swiss EoE Cohort Study Group. Cohort Profile: The Swiss Eosinophilic Esophagitis Cohort Study (SEECs). *Inflamm Intest Dis* 2018;2(3):163–70.
12. Spergel JM, Book WM, Mays E, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:300–306.
13. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154(2):346–59.
14. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159(5):1672–85.e5.
15. Votto M, De Filippo M, Caminiti L, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(5):814–823. doi: 10.1111/pai.13458. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33503273. Dostupné na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503273/>

Chronická pankreatitida

MUDr. Marie Vanková
Interní oddělení, Klatovská nemocnice, a.s.

MUDr. Markéta Votavová
Interní oddělení, Klatovská nemocnice a.s.

Chronická pankreatitida je progresivní zánětlivé onemocnění slinivky břišní, které postihuje jak exokrinní, tak endokrinní funkce slinivky. Mezi příčiny chronické pankreatitidy patří abúzus alkoholu, obstrukce vývodů (malignita, kameny, úraz), genetická zátěž (cystická fibróza, dědičná pankreatitida), chemoterapie a autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE) nebo autoimunitní pankreatitida. Zdá se, že s onemocněním může souviset nedostatek některých vitaminů a antioxidantů.

Při postižení exokrinní funkce se u pacientů projeví pankreatická insuficience, steatorea a úbytek hmotnosti. Pankreatická insuficience vzniká, pokud je poškozeno více než 90 % orgánu. Její výskyt závisí na závažnosti onemocnění a u těžké chronické pankreatitidy může dosahovat až 85 %. Poškození endokrinní funkce slinivky břišní nakonec vyústí v pankreatoprivní diabetes (diabetes typu 3c). Chronická pankreatitida rovněž představuje nezávislý rizikový faktor vzniku karcinomu pankreatu.

Chronická pankreatitida je přetrvávající zánět slinivky břišní. Dysfunkce související se zánětem vede k postupující ztrátě exokrinních a endokrinních žláz (pankreatická nedostatečnost).

Incidence chronické pankreatitidy v České republice je podobná jako ve většině zemí západní Evropy a je uváděna 8/100 000 s převahou mužského pohlaví.

Příčiny vzniku

Nejčastější příčinou chronické pankreatitidy je konzumace alkoholu (asi 80 %). Alkohol zvyšuje sekreci proteinů z acinózních buněk, což způsobuje vznik viskózní tekutiny, která vede k obstrukci vývodů, acinární fibróze a atrofii. Pankreatitida se však vyvine u méně než 10 % alkoholiků, což svědčí pro účast i dalších mechanismů na její patogenezi.

Mezi další příčiny chronické pankreatitidy patří:

- další vlivy toxicko-metabolické (hyperkalcemie, hypertriglyceridemie, některé léky – např. azathioprin, kyselina valproová, merkaptopurin, mesalamin, estrogeny, opiáty, tetracyklin, cytarabin,

steroidy, trimetoprim/sulfametoxazol, sulfasalazin, furosemid),

- genetické vlivy (mutace genu *CFTR*, *SPINK1*, *PRSSI*, deficit alfa₁-antitrypsinu),
- stavy po akutní pankreatitidě, iradiaci, postnekrotické stavy,
- obstrukce vývodu (vrozená nebo získaná),
- autoimunitní onemocnění (IgG4 nemoc; chronická pankreatitida asociovaná s IBD – idiopatický střevní zánět).

Patogeneze

Zdá se, že patogeneze chronické pankreatitidy zahrnuje genetické faktory a faktory prostředí. Studie identifikovaly geny náchylnosti k pankreatitidě spojené se ztrátou funkčních mutací. Existují dvě hlavní teorie o patogenezi chronického onemocnění pankreatu. Jednou z nich je teorie o poruše sekrece bikarbonátu, která nemůže reagovat na zvýšenou sekreci pankreatických proteinů. Tyto hojné proteiny se následně konjugují a vytvářejí zátky v lalúčcích a kanálcích. To vede ke kalcifikaci a tvorbě kamenů. Druhá teorie zahr-

nuje intraparenchymovou aktivaci trávicích enzymů v pankreatu (zřejmě v důsledku genetiky nebo vnějších vlivů, jako je alkohol). Jedna z nedávných studií postuluje, že alkohol snižuje schopnost buňky reagovat na signalizaci vápníkovými kationty. To mění mechanismus zpětné vazby a podporuje cyklus vedoucí k buněčné smrti.

Pacienti s chronickou pankreatitidou mohou být v počátečních stádiích onemocnění po dlouhou dobu bez příznaků, ale u 90 % nemocných je dominujícím symptomem recidivující bolest trvající více hodin, někdy dní až týdnů (algická forma). Bolest je lokalizována do epigastria a může se propagovat do zad, případně do levého hypogastria, retrosternálně nebo do levého ramene. V rámci diferenciální diagnostiky je zásadní zjistit okolnosti bolesti. Tato se typicky projevuje v intervalu 12–48 hodin po větším příjmu alkoholu či dietní chybě. Během akutního záchvatu může pacient přitahovat kolena k hrudníku, aby si ulevil od bolesti. Někdy lze nahmatat útvar svědčící o přítomnosti pseudocysty. U dlouhotrvajících případů jsou běžné známky podvýživy.

Dalšími možnými projevy mohou být intolerace tučných jídel a maldigestce s váhovým úbytkem, steatoreou (mastná, zapáchající a obtížně splachovatelná stolice), meteorismem a průjmy. Tyto projevy se vyskytnou při snížení exokrinní funkce pankreatu pod 10 %. U třetiny nemocných se objeví pankreatoprivní diabetes, někdy se může vyskytnout recidivující ikterus způsobený kompresí ductus hepatocholedochus.

Diagnostika

Při hodnocení tíže exokrinní nedostatečnosti **rolišujeme lehkou, středně těžkou a těžkou formu:**

- lehká forma – snížené vylučování jednoho nebo dvou pankreatických enzymů (amyláza, lipáza), sekrece a koncentrace bikarbonátů je normální, obsah tuku ve stolici je normální,
- středně těžká forma – je spojena se snížením sekrece pankreatických enzymů i bikarbonátů, množství tuku ve stolici je ale ještě normální,
- těžká forma – se projevuje steatoreou, tedy exokrinní pankreatická sekrece je snížena pod 10 % normy.

Komplikacemi jsou zejména pseudocysty pankreatu (asi 20 %), někdy se zakrvácením a hemobilií a tvorbou abscesů. Při trombóze lienální a portální žíly může dojít ke vzniku portální hypertenze. K přetlaku v intraduktálním systému vede tvorba stenóz a intraduktální konkrementy (pankreatikolitiáza), závažnou komplikací je vznik píštělí. Především u kuřáků a u hereditárních forem hrozí rozvoj karcinomu pankreatu.

V diagnostice je zřetelný posun od hodnocení laboratorních parametrů a kvantifikace exokrinní funkce k sofistikovaným zobrazovacím metodám.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření obsahují kromě základní laboratoře (včetně pankreatických enzymů amylázy i lipázy) i stanovení fekální elastázy-1. Hladiny lipázy a amylázy mohou být zvýšené, ale obvykle jsou normální sekundárně v důsledku významného zjizvení a fibrózy pankreatu. Proto by neměly být považovány za diagnostické ani prognostické a **normální hladiny pankreatických enzymů nijak chronickou pankreatitidu nevyplňují.**

Pro kvantifikaci steatorey bylo zlatým standardem 72hodinové kvantitativní vyšetření tuku ve stolici (přičemž hodnoty vyšší než 7 g denně jsou potvrzu-

jící), tyto metody ale mají již jen historický význam. V současnosti lze z jednoho náhodného vzorku stolice získat **hladinu fekální elastázy-1**, která pomůže vyhodnotit pankreatickou insuficienci. Jedná se o nejcitlivější a nejspecifičtější dostupnou alternativu ke kvalitativnímu testu fekálního tuku, který již byl opuštěn.

U pacientů mladších 20 let je třeba vyloučit hereditární formu (odeslat do centra, zejména u dětí je třeba provést genetické vyšetření – CFTR). Při suspekci na abúzus alkoholu lze v nejasných případech vyšetřit etylglukuronid v moči nebo karbohydrát deficientní transferin v séru (CDT).

Zobrazovací metody

Pro vlastní diagnostiku

Ultrazukové vyšetření (UZ) je dostupné, nezatěžující, ale málo přínosné v diagnostice časnějších stadií chronické pankreatitidy. Je vhodné k posouzení solidních i cystických změn, kalcifikací pankreatického parenchymu a změn šíře pankreatického vývodu, tudíž pozdních změn. Jako kontrastní ultrazvuk (contrast-enhanced ultrasound – CEUS) je spojeno s vyšší přesností v diagnostice cystických a solidních změn, ale nikoli difuzních.

Vyšetření výpočetní tomografií (CT) je obvykle po UZ iniciálním vyšetřením pro zobrazení břicha a posouzení morfologie pankreatu, prokáže kalcifikace a může také pomoci vyloučit jinou patologii. Je však třeba znát limity CT vyšetření v diagnostice karcinomu pankreatu – bohužel někdy převládá ještě přesvědčení, že pacient s negativním CT nemá karcinomu pankreatu, CT však v této situaci není dostatečně senzitivní. Nevýhodou je radiační zátěž.

Endosonografie je indikována k posouzení duktálních a parenchymových změn v časně fázi onemocnění. Jde i o nejpřesnější metodu pro diagnostiku solidních lézí s prakticky stoprocentní senzitivitou. Je využívána k provedení cílené biopsie pankreatu. Nevýhodou jsou vysoké nároky na erudici a zkušenosti endoskopisty.

K posouzení morfologických změn

K posouzení morfologických změn se užívá i magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie, endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie a pankreatikoskopie.

Magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie (MRCP) je hlavním

diagnostickým zobrazovacím vyšetřením, protože může odhalit kalcifikace (charakteristický znak), zvětšení pankreatu, obstrukci nebo dilataci vývodů. MRCP má vyšší senzitivitu a specifitu pro chronickou pankreatitidu než transabdominální ultrazvuk nebo prosté snímky (ačkoli oba mohou odhalit kalcifikace). Výtežnost zobrazení a hodnocení změn pankreatického vývodného systému při vyšetření magnetickou rezonancí lze zvýšit stimulací pankreatu sekretinem.

K hodnocení stenózy choledochu je indikována MRCP či **endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP)** – předpokládáme-li terapeutický endoskopický výkon, je ERCP nenahraditelná. Při suspekci na stenózu duodena je indikována horní endoskopie či vyšetření pasáže, k zobrazení pseudocyst pak endosonografie či CT.

Při sondáži lze aspirovat pankreatický sekret a následně jej vyšetřit na koncentraci bikarbonátů.

Verifikace diagnózy

K dispozici jsou různé skórovací systémy k verifikaci diagnózy (např. M-ANNHEIM, Büchler, Lüneburg).

Histopatologie odhalí výrazné zvětšení pojivové tkáně kolem lalůčků a kanálků. Architektura acinů je často narušená a v pozdějších stadiích je běžná fibróza. Ve vývodech mohou být rovněž patrné zbytky vysrážených bílkovin. Deformace duktálního systému může vést k tomu, že se na CT snímku objeví „řetěz jezer“.

Terapie

Při léčbě pankreatitidy se využívá následujících postupů a opatření:

- **Eliminace vyvolávajících či rizikových faktorů** – alkohol, kouření.
- **Dietní opatření** – pacienti by měli dodržovat dietu s nízkým obsahem tuku (< 25 g/den) (ke snížení sekrece pankreatických enzymů).
- **Substituce pankreatických enzymů** – nutná je adaptace na jídla a také volba vhodné lékové formy. Optimální formou jsou kapsle s obsahem mikročásteček, které se promíchají s žaludeční tráveninou a v duodenu se z nich uvolní trávicí enzymy. Toto imituje fyziologické poměry.
- **Substituce vitaminů rozpustných v tucích** (A, D, E, K). Častou chybou je poddávkování enzymové substituce a nevhodné doporučení (např. 3 × 1 cps.).

Dávka by měla být přizpůsobena obsahu tuku v hlavním jídle, obvyklá dávka je 25–50 tisíc IU, případně i více (2000 IU lipázy na jeden gram tuku v jídle).

- **Analgetika a ev. tzv. koanalgetika** (např. gabapentin).
- **Endoskopická léčba** – je zaměřena na dekompresi pankreatického vývodu ucpaného strikturami, kameny nebo obojím a u pečlivě vybraných pacientů s vhodnou anatomíí vývodu může přinést úlevu od bolesti. V případě výrazné papilární striktury nebo stenózy v distálním pankreatickém vývodu může být účinná endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) s papilotomií, zavedením stentu nebo dilatací. Pseudocysty mohou způsobovat chronickou bolest. Některé pseudocysty lze řešit endoskopicky.
- K léčbě velkých nebo postižených pankreatických kamenů je obvykle nutná **litotrypse** (extrakorporální litotrypse rázovou vlnou nebo intraduktální litotrypse).
- **Perkutánní nebo endoskopická ultrazvukem vedená nervová blokáda**

celiakálního plexu s kortikosteroidem a dlouhodobě působícím anestetikem může u některých pacientů s chronickou pankreatitidou přinést krátkodobou úlevu od bolesti.

- **Chirurgická léčba – drenážní výkony** (pankreatikojejunostomie, choledochojejunostomie, cystojejunostomie); **resekční výkony** – standardní metodou je v současnosti duodenum šetřící resekce hlavy pankreatu (DPPHR, Begerova operace) a od ní odvozené modifikace s lokální resekcí hlavy a podélnou pankreatikojejunoanastomózou (Freyova operace).
- **Neuromodulace** – akupunktura, transkutánní elektrická stimulace nervu apod.
- **Terapie pankreatoprivního diabetu** malými dávkami prandiálního inzulínu.
- **Glukokortikoidy** lze použít k léčbě autoimunitní pankreatitidy.

Závěr

Chronické recidivující záněty vedou k progresivní fibrotické přestavbě pankreatické tkáně. **Hlavním symptomem**

je bolest. **Možnými důsledky** jsou striktury vývodů, pankreatické kameny, pseudocysty, zánětlivý otok (pseudotumor) hlavy pankreatu a hypertrofie autonomních nervů. **Cílem terapie** je zmírnění příznaků a léčba komplikací. Konzervativní terapie zahrnuje léčbu bolesti podle schématu WHO, výživu, substituci enzymů a suplementaci vitaminů rozpustných v tucích. Díky pokrokům v endoskopických intervenčních možnostech mnoho pacientů není primárně sledováno chirurgem.

Zásadní je však **včasná mezioborová koncepce terapie**, protože i přes časté endoskopické reintervence vyžaduje většina pacientů chirurgickou léčbu. Endoskopická terapie je zvažována u inoperabilních pacientů a jako primární terapie stenózy jediného vývodu a pseudocysty. Chirurgická terapie je dobrou volbou v případech, kdy endoskopická terapie neodpovídá nejspíše po jednom roce, u stenóz žlučových cest a dvanáctníku, infikovaných pseudocyst se solidními částmi, pseudotumorů, podezření na tumor a obstrukčních kalcifikací v hlavě pankreatu.

Literatura

1. Addeo G, Beccani D, Cozzi D, et al. Groove pancreatitis: a challenging imaging diagnosis. *Gland Surg* 2019;8:5178–5187. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.04.06>.
2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020;396:499–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0).
3. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselerkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022;60(3):419–521.
4. Gupte A, et al. Chronic pancreatitis. *BMJ* 2018;361:k2126. doi: 10.1136/bmj.k2126.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(3):175–184.
6. Yadav D, Gawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009;169:1035–1045. doi: 10.1001/archinternmed.2009.125. (Aktualizace – oprava chyb v obrázku 3B. *Arch Intern Med* 171(7):710, 2011. doi:10.1001/archinternmed.2011.124).

Postavení léčivého přípravku Gaspan v léčbě gastrointestinálních obtíží

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

Léčivý přípravek Gaspan, v České republice dostupný ve formě enterosolventních měkkých tobolek, obsahuje fixní kombinaci 90 mg silice máty peprné (*Mentha x piperita L., aetheroleum*) a 50 mg kmínové silice (*Carum carvi L., aetheroleum*). Využíván je primárně u dyspeptických obtíží, výrazně se uplatňuje též v léčbě symptomů dráždivého tračníku, a to s odkazem na mnohá zahraniční léčebná doporučení.

V následujícím textu je uveden lékový profil přípravku Gaspan, klinické zkušenosti s tímto přípravkem a v neposlední řadě i to, jak se klinická pozorování promítají do terapeutických guidelines zabývajících se syndromem dráždivého tračníku.

Farmakologické vlastnosti

Mechanismus účinku a farmakodynamika

V preklinických studiích bylo prokázáno, že složky přípravku mají relaxační účinek na hladkou svalovinu střeva, modulují střevní motilitu, mají analgetické vlastnosti, snižují viscerální hypersenzitivitu, snižují tvorbu střevních plynů a pěny a stimulují sekreci žluči.

V mátové silici dominující mentol (pozn.: dále obsahuje menthon, menthylacetát, menthofuran, cineol, jasmon, pulegon, carvon... a tríslovinu typické pro čeleď *Lamiaceae* – hluchavkovité, tj. zejména kyselinu rozmarýnovou a flavonoidy) je selektivní modulátor kanálů přechodného receptorového potenciálu

melastatinu-8 (TRPM8) a je také vazoaktivní sloučeninou; působí též stimulačně na nociceptory a navozuje jejich desenzitizaci. Jako topické činidlo působí jako protidráždidlo tím, že poskytuje chladivý účinek a zpočátku stimuluje nociceptory a poté je znecitlivuje; stejným mechanismem působí spasmolyticky.^{1,2}

Účinky samotné mátové silice lze shrnout do následujících bodů:³

Ovlivnění motility:

- blokáda influxu Ca²⁺ v hladkých buňkách ilea = relaxace střeva;
- mírnější kontraktilní reakce taeniae coli na acetylcholin, histamin, serotonin či substanci P;
- zpomaluje orocekální tranzit;
- snižuje peristaltiku a spasmy tlustého střeva.

Ovlivnění viscerální senzitivity:

- může zmírnit viscerální bolest;
- snížení pozánětlivé viscerální hyperalgie u potkanů, pravděpodobně prostřednictvím receptoru TRPM8 a/nebo TRPA1.

Ovlivnění činnosti jícnu a senzitivity žaludku:

- snižuje tonus jícnu, včetně distálního jícnového svěrače (LES);
- potlačení spasmů žaludku, pokles intragastrického tlaku či indexu gastrické motility.

Psychologické účinky:

- mírné anxiolytické účinky modulací dopaminových drah;
- příznivý vliv na náladu => příznivé ovlivnění osy mozek–střevo v rámci patofyziologie funkčních poruch GIT.

Hlavní komponenty uváděné v semelech *Carum carvi* jsou limonen, karvakrol, karvon, karvenon, γ -terpinen, α -pinen, linalol a p-cymen. Literárně jsou popisovány jeho protizánětlivé, spasmolytické, antimikrobiální, antioxidační, karminativní, antimeteorické a imunomodulační vlastnosti.⁴

Farmakokinetické vlastnosti

Dostupná farmakokinetická data jsou velmi omezená. Mentol a další terpenové složky mátové silice jsou liposolubní a rychle se vstřebávají v proximální části tenkého střeva. Metabolismus je

Studie nebo podskupina	Mentacarín			Placebo			Váha	Std. střední rozdíl, IV, náhodný, 95% CI
	Průměr	SD	Celkem	Průměr	SD	Celkem		
May 1996	2,5	1,3	19	1,4	1,6	20	23,9 %	0,74 [0,09, 1,39]
May 2000	2,6	2,4	48	1,5	1,8	48	37,7 %	0,51 [0,11, 0,92]
Rich 2017	3,9	2,6	58	1,1	2,3	55	38,3 %	1,13 [0,73, 1,53]
Celkem (95% CI)			125			123	100,0 %	0,80 [0,39, 1,21]

Heterogenita: tau² = 0,07; χ^2 = 4,57, df = 2 (p = 0,10); I² = 56%
Test na celkový účinek; Z = 3,84 (p = 0,0001)

Obř. 1 – Vliv léčby na intenzitu bolesti. SD – standardní odchylka; IV – vážený průměrný rozdíl; CI – interval spolehlivosti. [Upraveno podle 6]

Nadýmání? Bolest? Diskomfort?

Gaspan[®]

Cíleně se
uvolňuje až
ve střevě



- ✓ vysoké dávky silic máty
peprné a kmínu
- ✓ v enterosolventních
tobolkách
- ✓ k léčbě funkčních poruch
trávicího traktu



Souhrn údajů o přípravku Gaspan enterosolventní měkké tobolky

Složení: Jedna enterosolventní měkká tobolka obsahuje: 90 mg Mentha x piperita L., aetheroleum (silice máty peprné) a 50 mg Carum carvi L., aetheroleum (kmínová silice).
Indikace: Rostlinný léčivý přípravek k léčbě gastrointestinálních obtíží, spojených zejména s mírnými křečemi, plynatostí, pocitem plnosti a bolestí břicha. Přípravek Gaspan je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let. **Dávkování a způsob podání** Dospívající od 12 let, dospělí a starší osoby: jedna enterosolventní tobolka dvakrát denně. Porucha funkce ledvin/jater: Nejsou k dispozici údaje týkající se dávkování v případě poruchy funkce ledvin nebo jater. Způsob podání: Perorální podání. Tobolky se užívají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutin (např. jedna sklenice vody). Užívají se minimálně 30 minut před jídlem (nejlépe ráno a v poledne), jelikož enterosolventní obal by se mohl rozpuštět předčasně, pokud by byla potrava přijímána současně. Tobolky je třeba polknout vcelku: nesmí se před spolknutím kousat, drtit nebo dělit, aby se léčivá látka neuvolňovala předčasně. Délka léčby: Tobolky se mají užívat do ústupu obtíží, obvykle po dobu 2 až 4 týdnů. Pokud příznaky přetrvávají po 2 týdnech léčby nebo se zhoršují, vyhledejte lékařskou pomoc. Pokud příznaky přetrvávají déle, je možné pokračovat v užívání enterosolventních tobolek po dobu až 3 měsíců. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na mentol nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s onemocněním jater, cholangitidou, achlorhydrií, žlučovými kameny a jiným biliárním onemocněním. Děti mladší než 8 let, vzhledem k bezpečnostním rizikům (obsah pulegonu a menthofuranu). **Zvláštní upozornění:** Tobolky se mají polykat vcelku, tzn. nerozdělené, ani se nemají kousat, protože by se mohla uvolnit mátová silice předčasně a způsobit tak lokální podráždění úst a jícnu. U pacientů, kteří již trpí pálením žáhy nebo mají hiátovou hernii, může dojít po užití mátové silice k exacerbaci tohoto příznaku. V takovém případě má být léčba přerušena. V případě, že nevyšvitelná bolest břicha přetrvává déle než dva týdny nebo se zhoršuje, nebo se objevuje společně s příznaky jako jsou horečka, žloutenka, zvracení nebo krev ve stolici, má pacient okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. **Pediatrická populace:** Použití u dětí od 8 do 11 let nebylo stanoveno vzhledem k nedostatku adekvátních údajů. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento přípravek obsahuje maximálně 11 mg sorbitolu v jedné tobolce. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Léčivé přípravky užívané ke snížení acidity žaludeční šťávy, jako jsou H2 blokátory, inhibitory protonové pumpy nebo antacida, mohou způsobit předčasně rozpuštění enterosolventního obalu, což by pravděpodobně vedlo k erukcaci s typickým oděrem, anebo k žaludečnímu podráždění. Z tohoto důvodu se současné užívání těchto léků nedoporučuje. Pokud je současné užití z lékařského hlediska nevyhnutelné, má se přípravek Gaspan užívat alespoň 2 hodiny před užitím antacid nebo dalších léčivých přípravků ke snížení žaludeční acidity. Fertilita, těhotenství a kojení: Podávání v těhotenství a během kojení se vzhledem k nedostatku dostatečných údajů nedoporučuje. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Pyróza, nauzea, eruktace, perianální pálení. Alergické reakce (např. zarudnutí, otok, svědění). Frekvence není známa. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227, Karlsruhe, Německo. **Datum revize textu:** 30. 4. 2020. Volně prodejný léčivý přípravek. Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



**Schwabe
Czech**
From Nature. For Health.

Schwabe Czech s.r.o.
Pod Klikovkou 1917/4, 150 00 Praha 5 - Smíchov
tel.: +420 241 740 447, e-mail: info@schwabe.cz, www.gaspan.cz

Studie nebo podskupina	Menthacarin		Placebo		Váha	Std. střední rozdíl, IV, náhodný, 95% CI	Poměr rizik M-H, náhodný, 95% CI
	Příhod	Celkem	Příhod	Celkem			
May 1996	13	19	8	20	28,4 %	1,71 [0,92, 3,17]	
May 2000	32	48	10	48	30,6 %	3,20 [1,78, 5,75]	
Rich 2017	45	58	14	56	41,0 %	3,10 [1,93, 4,99]	
Celkem (95% CI)		125		124	100,0 %	2,65 [1,81, 3,87]	
Celkem událostí	90		32				

Heterogenita: $\tau^2 = 0,03$; $\chi^2 = 2,82$, $df = 2$ ($p = 0,24$); $I^2 = 29\%$
 Test na celkový účinek; $Z = 5,02$ ($p = 0,0001$)

Obr. 2 – Vliv léčby na CGI skóre. SD – standardní odchylka; IV – vážený průměrný rozdíl; CI – interval spolehlivosti; M-H – Mantel-Haenszelův test. [Upraveno podle 6]

realizován především glukuronidací a exkrece zejména močí.⁵

Indikace

Léčba gastrointestinálních obtíží spojených hlavně s mírnými křečemi, plynatostí, pocitem plnosti a bolestí břicha u osob starších 12 let.

Dávkování

Přípravek je obvykle užíván v dávkovacím režimu 1 tobolka 2× denně per os. Nejsou k dispozici údaje týkající se dávkování v případě poruchy funkce ledvin nebo jater. Tobolky se mají užívat do ústupu obtíží, obvykle po dobu 2 až 4 týdnů. Pacient má být poučen, aby vyhledal lékařskou pomoc, pokud příznaky přetrvávají po 2 týdnech léčby nebo se zhoršují. Pokud příznaky přetrvávají déle, je možné pokračovat v užívání enterosolventních tobolek po dobu až 3 měsíců.

Kontraindikace

Vedle známé přecitlivělosti na kteroukoliv ze složek léčivého přípravku nesmí být podáván pacientům s onemocněním jater, cholangitidou, achlorhydrií, žlučovými kameny a jiným biliárním onemoc-

něním. Vyložene kontraindikován je též u dětí mladších 8 let.

Těhotenství a laktace

Vzhledem k nedostatku relevantních údajů se podávání u těhotných ani kojících žen nedoporučuje.

Klinické zkušenosti

Terapeutický přínos mátové silice a/nebo její kombinace s kmínovou silicí označovanou jako menthacarin byl předmětem hodnocení v řadě randomizovaných klinických studií (délka trvání 2 až 8 týdnů) zahrnujících nemocné s různě vyjádřenou funkční dyspepsií (FD) či syndromem dráždivého tračníku.³ Nejnověji byl kriticky hodnocen v rámci metaanalýzy⁶ celkem pěti randomizovaných klinických studií zahrnujících 580 nemocných trpících FD, kde byl signifikantně lepší než placebo nebo srovnatelný s aktivním komparátorem. Sedm dalších studií uvedlo příznivé výsledky menthacarinu u pacientů s FD a současnou infekcí *Helicobacter pylori*, u syndromu dráždivého tračníku (IBS), a to ve smyslu úlevy od bolesti (Obr. 1) i zlepšení CGI skóre (Obr. 2).

Výsledky 12měsíční studie⁷ naznačují, že menthacarin je cennou léčebnou možností u pacientů s FD, kteří vyžadují sympto-

matickou léčbu i v dlouhodobém horizontu po dobu až 12 měsíců, a menthacarin tedy lze považovat za lék první volby v krátkodobé nebo dlouhodobé léčbě pacientů s FD kteréhokoli podtypu.⁷

Uvedená klinická pozorování se promítají i do řady zahraničních terapeutických guidelines zabývajících se IBS – amerických,⁸ belgických⁹ či např. španělských¹⁰ a samozřejmě i Světové gastroenterologické organizace (WGO).¹¹

Bezpečnost a snášenlivost

Užívání pojednáváné fixní kombinace mátové a kmínové silice je nemocnými obvykle velmi dobře snášeno. Nicméně nelze vyloučit možný výskyt doprovodných gastrointestinálních poruch (pyróza, nauzea, eruktace, perianální pálení) či alergické reakce (zarudnutí, otok, svědění).

Lékové interakce

Léčivé přípravky užívané ke snížení acidity žaludeční šťávy mohou způsobit předčasné rozpuštění enterosolventního obalu, což by mohlo vést k eruktaci s typickým oděrem anebo k žaludečnímu podráždění. Současné užívání s takovými přípravky se proto nedoporučuje, případně by měl být přípravek Gaspan podán nejméně 2 hodiny před jejich aplikací.

Literatura

- Patel T, Ishiui Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):873–8.
- Kabbani N. Not so cool? Menthol's discovered actions on the nicotinic receptor and its implications for nicotine addiction. *Front Pharmacol* 2013;4:95.
- Kim YS, Kim JW, Ha NY, et al. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry* 2020;11:601.
- Keshavarz A, Minaiyan M, Ghannadi A, et al. Effects of Carum carvi L. (Caraway) extract and essential oil on TNBS-induced colitis in rats. *Res Pharm Sci* 2013;8(1):1–8.
- Gaspan. SPC. Dostupné na: www.sukl.cz (poslední přístup: 14/06/2023).
- Madisch A, Frieling T, Zimmermann A, et al. Menthacarin, a proprietary peppermint oil and Caraway oil combination, improves multiple complaints

- patients with functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis* 2023;41(3):522–532.
- Storr M, Stracke B. Menthacarin for long-term treatment of functional dyspepsia – Results from a clinical trial follow-up. *Z Gastroenterol* 2023;61(03):257–267.
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116(1):17–44.
- Kindt S, Louis H, De Schepper H, et al. Belgian consensus on irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2022;85(2):360–382.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. [Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2)]. *Aten Primaria* 2017;49(3):177–194.
- Irritable bowel syndrome: a global perspective. Dostupné na: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf> (poslední přístup: 14/06/2023).

Ultrazvuk plic

při akutních stavech – kazuistiky

MUDr. Igor Romanko

Urgentní příjem – SPIN,
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Restrial s.r.o., Praha
Váš praktik Ládvi s.r.o.

MUDr. Zdeněk Hess, Ph.D.

Fakulta zdravotnických studií
Západočeské univerzity
Ordinace všeobecného praktického
lékařství s.r.o.

Ultrazvukové vyšetření plic je neinvazivní vyšetření, které může ulehčit diagnostiku a léčbu akutní, ale i chronické dušnosti. Při dostupnosti přístroje ho lze využít k vyšetření u lůžka oběhové a ventilačně nestabilních pacientů. Přínosné může být pro primární péči i urgentní medicínu. V článku prezentujeme několik krátkých kazuistik, na kterých demonstrujeme použití pro diagnostiku i léčbu.

Ultrazvukové vyšetření (UZ) plic představuje rychlou metodu pro diagnostiku pacienta, zejména s akutní dušností. Její provedení vyžaduje určitou zkušenost, ale v současnosti je již dostupný dostatek odborné literatury a kurzů, které umožní zájemci získat potřebné odborné znalosti. Dostupnost metody závisí také na ultrazvukovém přístroji. Tím bývají obvykle vybavena pracoviště urgentního příjmu, ale také ambulance specialistů a v současnosti i některých praktických lékařů a posádek záchranné služby. Ultrazvuk může významně pomoci při diagnostice a rozhodování jak v přednemocniční, tak nemocniční péči.

V tomto článku se nebudeme podrobně věnovat patologickým obrazům ani technice vyšetření nebo interpretaci nálezů. Tuto problematiku lze nalézt v odborné literatuře. Na několika kazuistikách bychom chtěli ukázat, jak může UZ plic urychlit diagnostiku a cílenou léčbu pacienta již na urgentním příjmu.

Velmi cennou pomůckou může být v případech ventilační a oběhové nestability pacienta, který není schopný podstoupit rtg hrudníku. Vyšetření je proveditelné u lůžka a takto lze vyšetřit i ortopnoického pacienta. Na některých pracovištích může rtg vyšetření vyžadovat sekundární transport pacienta na radiologické oddělení a zobrazovací vyšetření u lůžka pak představuje významnou úsporu času.

Základní orientace v UZ plic

K vyšetření lze použít lineární, konvexní i sektorovou sondu (používá se hlavně pro echokardiografii). Protokol BLUE, vytvořený původně pro účely UZ plic u pacientů v intenzivní péči, zahrnoval vyšetření ve třech bodech na každé straně hrudníku.^{1,2} V současnosti již někteří autoři rozdělují u ležícího pacienta každou stranu hrudníku na čtyři pole (asi 2. a 6. mezižebří, pod axilou a laterálně

v úrovni bránice), u sedícího se pak přidávají další oblasti na zádech.³ Před vyšetřením není nutná žádná zvláštní příprava pacienta.

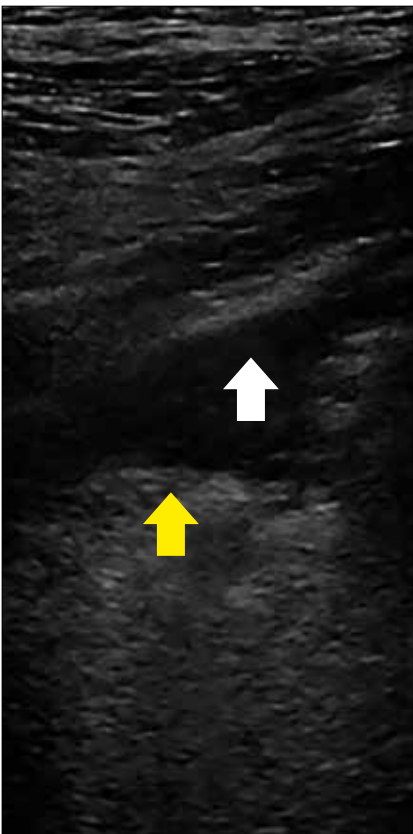
Při zobrazení hledáme pleurální linii a pleurální „sliding“ (klouzání parietální a viscerální pleury, které vytváří charakteristický obraz). V případě obleněného slidingu nám může napomoci plicní pulz, k čemuž využíváme zobrazení v M módu. Absence slidingu a plicního pulzu spolu s nálezem tzv. lung pointu



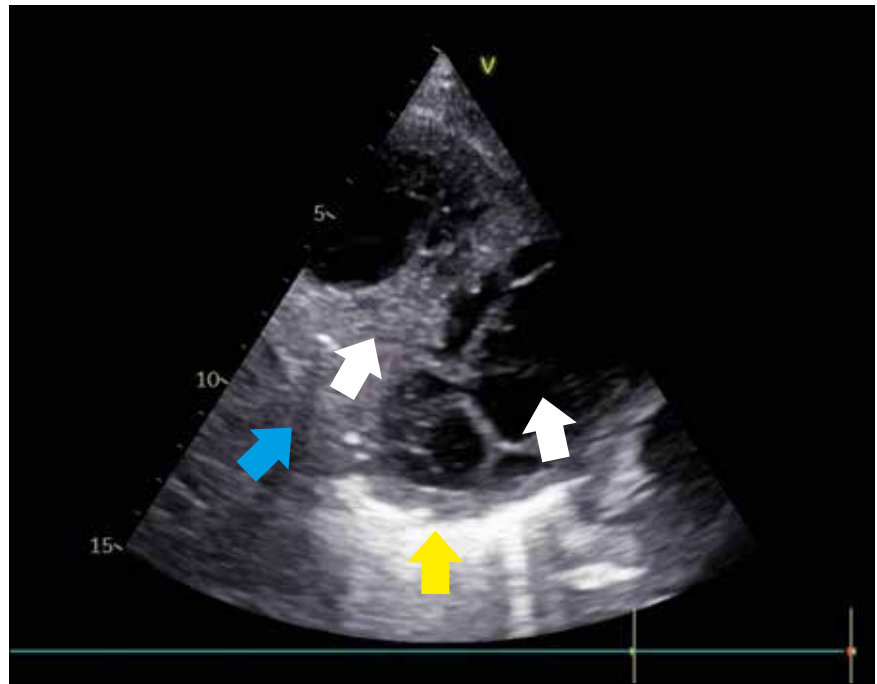
Obr. 1 – Normální UZ obraz plic. Žlutá šipka označuje horizontální A linii. Použita byla konvexní sonda. [Zdroj: archiv autorů]



Obr. 2 – B linie, označeny šipkami. Použita byla lineární sonda. [Zdroj: archiv autorů]



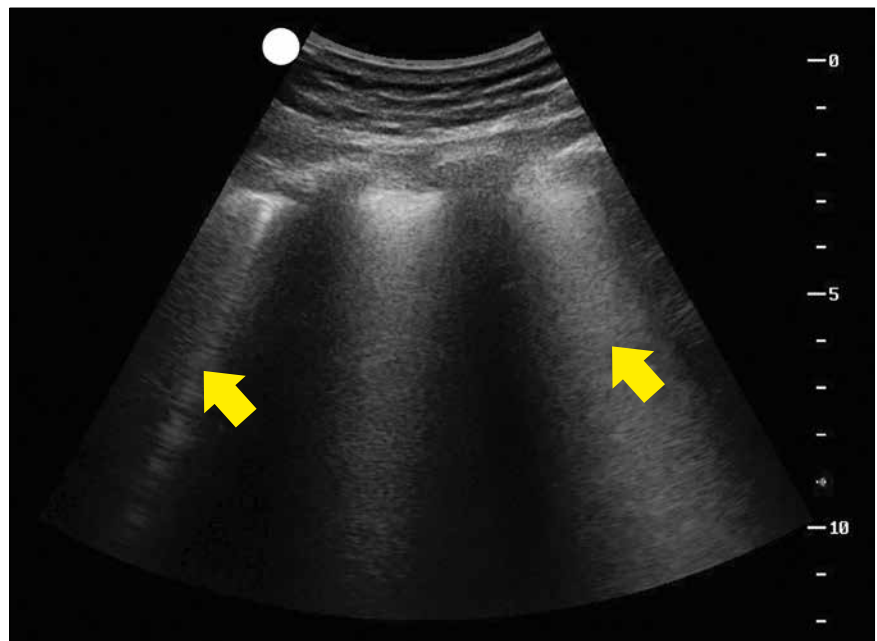
Obr. 3 – Konsolidace plicní tkáně. Žlutá šipka označuje konsolidovaný parenchym. Bílá šipka označuje hypoechogenní ztlustění pleury, které bývá typické pro zánětlivé konsolidace. Použita byla lineární sonda. Obrázek zároveň dokumentuje kazuistiku 3. [Zdroj: archiv autorů]



Obr. 4 – Komplikovaný výpotek při empyému. Bílé šipky označují nehomogenní tekutinovou kolekci, která je septovaná a místy echogenní. Žlutá šipka označuje konsolidovanou plicní tkáň. Modrá šipka označuje brániční linii. Použita byla sektorová sonda. [Zdroj: archiv autorů]

svědčí pro pneumothorax a má v M módu charakteristický obraz.⁴ Dále hledáme horizontální A linie (představují normální nález, **Obr. 1**), vertikální B linie (**Obr. 2**), konsolidace plicní tkáně (**Obr. 3**), pleurální výpotky.⁴ Výpotek se zobrazí jako anechogenní separace pleury. Nacházíme ho vždy bazálně, v závislosti na objemu může zasahovat krani-

álně, rozsáhlé výpotky až apikálně. V případě komplikovaného výpotku (např. empyém, hemothorax, maligní výpotek) může být obsah echogenní a/nebo septovaný (**Obr. 4**). B linie jsou patologickým nálezem, pokud vidíme více než tři ve vyšetřovaném poli nebo v případě splývacích B linií (**Obr. 5**). Objevují se v důsledku prosáknutí plicního intersticia,

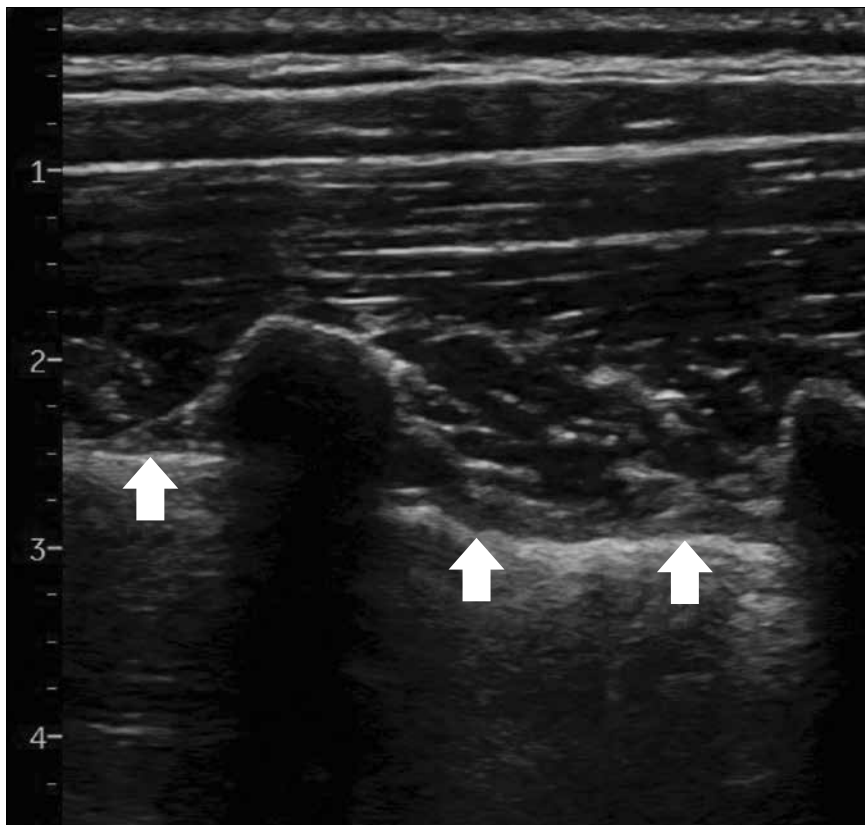


Obr. 5 – Splývavé B linie. Žluté šipky označují splývavé B linie, které zcela překrývají A linie. Typické komety nejsou patrné. Použita byla konvexní sonda. [Zdroj: archiv autorů]

a tento obraz se označuje jako intersticiální syndrom.⁴ Je možné všimnout si také případných nerovností, nodozit nebo ztlustění pleurální linie (**Obr. 6**).⁵⁻⁶ Hodnotíme pravou i levou plíci zvlášť.

Nález je vždy nutné hodnotit v kontextu s klinickým obrazem pacienta a dalšími pomocnými metodami, protože UZ obraz nemusí být specifický pro konkrétní diagnózu a může být zavádějící. Velmi podobně mohou na UZ vypadat různá onemocnění se zcela odlišnou léčbou (plicní edém, závažná pneumonie, ARDS).⁴ UZ nemusí vždy korelovat s klinickým stavem pacienta, např. B linie lze také nalézt u některých pacientů s chronickým srdečním selháním ve zcela stabilizovaném stavu. Samotná zobrazovací metoda proto pro stanovení diagnózy nestačí.^{4,7}

Přehled možných nálezů a s tím související diferenciální diagnostika je nad rámec toho sdělení, podrobněji se tomu věnuje příslušná literatura. Přehledně například v článku publikovaném v časopise Practicus v čísle 8/2021.⁸ Další informace včetně obrazové dokumentace patologií může čtenář najít například v odborných publikacích^{4,9} nebo na stránkách České společnosti pro ultrazvuk v medicíně (www.csum.cz).



Obr. 6 – Pleuritida. Bílé šipky označují zesílenou a nepravidelnou pleuru. Použita byla lineární sonda. Obrázek zároveň dokumentuje kazuistiku 6. [Zdroj: archiv autorů]

Kazuistiky

Kazuistika 1

80letý muž, s anamnézou fibrilace síní, restriktivní ventilační poruchou, arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční a dyslipidemií. Byl přivezen zdravotnickou záchrannou službou (ZZS) na urgentní příjem (ÚP) pro dušnost. Několik dní ortopnoický, netoleroval horizontálu, bez bolestí na hrudi. Vstupně TK 170/120 mmHg, P 80/min, saturace 88 % nativně, na 7 litrech kyslíku 90–91 %, tachypnoe 30/min, ortopnoický. Na EKG fibrilace síní s klidnou komorovou odpovědí. Z fyzikálního nálezu jsou významné chrůpky na plicích, otoky dolních končetin nad kolena s otokem genitálu.

UZ plic u lůžka s obrazem splývacích B linií bilaterálně ve všech oblastech, pleurální výpotky bilaterálně se separací 4 cm. Bilaterální intersticiální syndrom s výpotky společně s klinickým obrazem svědčí pro dekompenzované srdeční selhání. Diuretická terapie nasazena již na ÚP, pacient je pro respirační insuficienci a anasarku přijat na JIP. Rtg s nálezem městnání v malém oběhu provedeno až na oddělení. Na diuretické terapii se stav zlepšuje, následně přeložen na standardní oddělení a poté dimitovaný.

Kazuistika 2

79letá žena s anamnézou CHOPN, paroxysmální fibrilace síní, ischemické choroby srdeční, dyslipidemií, s arteriální hypertenzí, syndromem neklidných nohou. Byla přivezena ZZS pro dušnost. Několik dní zvýšená produkce sputa a zhoršení chronické dušnosti. Léčena ambulantně klaritromycinem, protože doporučenou hospitalizaci si nepřála. Stav ale progredoval až do klidové dušnosti, nemohla spát, progredoval také produktivní kašel. Bez bolestí na hrudi. Vstupně TK 160/90 mmHg, P 84/min, saturace nativně 95–100 %, tachypnoe 25/min, sarkopenická, prodloužené expirium, inspirační chropy vpravo v dolní polovině, vlevo oslabené dýchání, chronický asymetrický otok LDK. Na EKG je sinusový rytmus bez akutních ischemických změn. UZ plic u lůžka s nálezem B linií se subpleurálními konsolidacemi apikálně, dále laterálně a posterolaterálně. Ventrálně a také laterálně-axilárně obraz A linií. Pleurální výpotky nebyly patrné. Ložiskový intersticiální syndrom a malé konsolidace spolu s klinickým obrazem svědčí pro pneumonii. Leukocyty 13,74; NT-proBNP 901; CRP 97,9. Přijata na standardní oddělení. Rtg hrudníku s nálezem suspektní atelektázy pro střední lalok vpravo. Nasazena léčba pneumonie kombinací antibiotik, na kterých dochází k úpravě stavu a pacientka je dimitovaná.

Kazuistika 3

80letý muž s anamnézou CHOPN 3. stupně, těsné aortální stenózy, ischemické choroby srdeční, bronchogenního karcinomu, atelektázou středního laloku plic vpravo, diabetes mellitus, chronického onemocnění ledvin, monoklonální gamapatie. Přivezen ZZS na ÚP pro dušnost a náhle vzniklou bolest na hrudi. Vstupně TK 140/69 mmHg, saturace nativně 88 %, tachypnoe, afebrilní. Poslechově expirační vrzoty, oslabené dýchání. Na EKG sinusový rytmus. UZ hrudníku s nálezem konsolidace vpravo bazálně, jinak obraz A linií ve všech projekcích. CRP 75, leukocytóza 26,71, troponin I negativní. Nález jednostranné konsolidace (**Obr. 3**) v klinickém kontextu svědčí pro pravostrannou pneumonii a exacerbaci CHOPN při infekci. Na rtg možné zánětlivé změny a fluidothorax vpravo. Přijat na standardní oddělení. Po cílené ATB terapii pacient zlepšen a dimitován.

Kazuistika 4

74letý muž s anamnézou fibrilace síní, ischemické choroby srdeční, lehké

restriktivnĹ ventilacnĹ poruchy, diabetes mellitus. PŘivezen ZZS pro tĹzkou klidovou dušnost. VstupnĹ tachypnoickĹ, ortopnoickĹ, obtĹznĹ komunikace. TK 125/73 mmHg, P 87/min, Saturace 77 % nativnĹ, DF 35/min. PoslechovĹ oslabenĹ dĹchĹnĹ, chrĹpky v dolnĹch polĹch, expiraalnĹ pĹskoty, dĹle otok dolnĹch konĹetin nad kotnĹky. Na EKG fibrilace sĹnĹ a blok levĹho ramĹnka Tawarova. UZ plic u lĹzka s nĹlezem ĹetnĹch B liniĹ difuznĹ, mĹsty splĹvajĹcĹ, bilateralnĹ drobnĹ vĹpotky. NĹlez v klinickĹm kontextu svĹdĹcĹ pro mĹstnĹnĹ v malĹm obĹhu aĹ plicnĹ edĹm. Diuretika nasazena jĹz na ŰP. Pacient pŘijat na koronĹrnĹ jednotku pro respiraalnĹ insuficienci pŘi srdeĹnĹm selhĹnĹ. Na rtg byl obraz plicnĹho edĹmu.

Kazuistika 5

42letĹ muž bez komorbidit pŘichĹzĹ na ŰP pro silnou ůnavu, subfebrilie a bolesti v pravĹm boku (od hypochondria po lumbalnĹ oblast). TK 140/83 mmHg, P 58/min, saturace 97 % nativnĹ, teplota 37,1 °C. FyzikalnĹ nĹlez bez pozoruhodnostĹ. Na EKG sinusovĹ rytmus, bez

akutnĹch ischemickĹch zmĹn. CRP 58. USG bŘicha s pŘimĹřenĹm nĹlezem. Proveden takĹ UZ plic, kde posterolateralnĹ vpravo, v ůrovnĹ IX–X. Źebra okrsek konsolidovanĹho parenchymu, subpleuralnĹ hypoechogenity. NĹlez svĹdĹcĹ pro loŹiskovou zĹnĹtlivou infiltraci. Rtg hrudnĹku bez patologickĹch zmĹn. Pacient lĹčen ambulantnĹ klaritromycinem. Na pneumologickĹ kontrole po antibiotickĹ lĹĹbĹ normalizace nĹlezu a ůprava stavu. DoplnĹn takĹ ventilacnĹ-perfuznĹ sken, kterĹ vylouĹil plicnĹ embolii.

Kazuistika 6

43letĹ muž, bez komorbidit, doporuĹen na urgentnĹ pŘĹjem z urologickĹ ambulance k dalšĹmu vyšetŘenĹ. NĹkolik dnĹ febrilnĹ, s bolestmi pod levou lopatkou. Na urologii vylouĹena uroinfekce. VstupnĹ TK 139/84 mmHg, P 88/min. Saturace 97 %, febrilnĹ 38,5 °C. FyzikalnĹ nĹlez bez pozoruhodnostĹ. Na EKG sinusovĹ rytmus bez ischemickĹch zmĹn. Rtg s normĹlnĹm nĹlezem, bez leukocytózy, CRP nĹzkĹ, jinak laboratornĹ nĹlez bez pozoruhodnostĹ. Provedeno UZ plic, kde

v obvyklĹch zónach normĹlnĹ nĹlez. DoplnĹno ještĹ zobrazenĹ mĹsta referovanĹ bolestivosti, kde mĹrnĹ zesĹlenĹ pleuralnĹ linie se zhrubĹlou echostrukturou (**Obr. 6**). V klinickĹm kontextu pravdĹpodobnĹ parainfekalnĹ pleuritida. Pacient zalĹĹen ambulantnĹ ibuprofenem.

ShrnutĹ

UltrazvukovĹ vyšetŘenĹ plic mĹze bĹt cennou pomŹckou v diagnostice akutnĹch stavŹ. ZejmĹna u akutnĹ dušnosti a respiraalnĹ insuficienci, ale takĹ u jinĹch onemocnĹnĹ, jak ukazujeme v prezentovanĹch kazuistikach. Je to metoda vhodnĹ pro zĹchranou sluŹbu, urgentnĹ pŘĹjmy i terĹnnĹ ambulance primĹrnĹ pĹĹe. Proto je jĹstĹ pŘĹnosnĹ pořadat na toto tĹma vzdĹlavacĹ aktivity pro odbornou veŘejnost. Na druhou stranu musĹme poznamenat, Źe se pořad jednĹ o pomocnou zobrazovacĹ metodu. PŘi diagnostickĹm rozhodovanĹ bychom mĹli vychĹzet z klinickĹho obrazu, fyzikalnĹho nĹlezu a dostupnĹch komplementĹrnĹch vyšetŘenĹ.

Literatura

1. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):315–22. doi: 10.1097/MCC.000000000000096. PMID: 24758984.
2. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659–1670. doi: 10.1378/chest.14-1313. PMID: 26033127.
3. LĹ MP, Jozwiak M, Laghlan D. Current advances in lung ultrasound in COVID-19 critically ill patients: a narrative review. *J Clin Med* 2022;11:5001. <https://doi.org/10.3390/jcm11175001>.
4. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill: the BLUE Protocol. Cham: Springer, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-1537-1.
5. Ciurba BE, SĹrkőzi HK, Szabó IA, et al. Advantages of lung ultrasound in triage, diagnosis and monitoring COVID-19 patients: review. *Acta Mariensis – Seria Medica* 2021;67(2):73–76. <https://doi.org/10.2478/amma-2021-0019>.
6. Gehmacher O, Kopf A, Scheier M, et al. Ist eine Pleuritis sonographisch darstellbar? [Can pleurisy be detected with ultrasound?]. *Ultraschall Med* 1997;18(5):214–9. German. doi: 10.1055/s-2007-1000428. PMID: 9441389.
7. Corradi F, Via G, Forfori F, et al. Lung ultrasound and B-lines quantification inaccuracy: B sure to have the right solution. *Intensive Care Med* 2020;46(5):1081–1083. doi: 10.1007/s00134-020-06005-6. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32189008; PMCID: PMC7087507.
8. Škulec R, et al. Terminologie a struktura popisu zĹkladnĹho POCUS hrudnĹku. *Practicus* 2021;20(8):32–35. Available at: <http://www.practicus.eu/archiv>.
9. Fox J (ed.). *Atlas of emergency ultrasound*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. doi: 10.1017/CBO9780511997129.

Rimegepant v léčbě migrenózních stavů

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Migréna je chronické záchvatovité onemocnění charakterizované atakami pulzující bolesti hlavy střední nebo těžké intenzity. Farmakologickou léčbu lze rozdělit na léčbu akutní a profylaktickou, kdy cílem profylaktické léčby je snížení počtu záchvatů i intenzity záchvatů o více než 50 %. Léčebné možnosti migrény nově rozšířil rimegepant, který se užívá k akutní léčbě migrény a profylaxi epizodické migrény u dospělých.

Migréna patří mezi primární bolesti hlavy. Jedná se o typ bolesti hlavy, kdy nezjistíme žádnou vyvolávající příčinu či onemocnění, které by bylo s bolestí hlavy v přímé souvislosti. Migréna sice neohrožuje život pacientů, významně však může snižovat kvalitu života. Celosvětově trpí tímto onemocněním přibližně 1 miliarda lidí.¹ Migréna je celosvětově druhým nejvíce zneschopňujícím zdravotním problémem a je nejčastější příčinou invalidity u lidí ve věku 15–49 let.^{1,2} Lidé s migrénou častěji než lidé bez migrény udávají potíže s depresí, generalizovanou úzkostnou poruchou či dlouhodobou neschopností.³ Postihuje podle různých statistik od 6 do 20 % dospělé populace.⁴ V dětství je postiženo více chlapců, od období puberty již převažují ženy nad muži. Je nejčastější u pacientů mezi 30 až 50 lety věku.

Podle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) rozlišujeme migrénu s aurou, migrénu bez aury, komplikace migrény a jiné migrenózní bolesti.⁶ Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury a migrénu s aurou jsou uvedena v **tabulce 1**. Migréna se obvykle vyznačuje opakujícími se unilaterálními bolestmi hlavy, střední až silné intenzity, popisovanými jako pulzního charakteru. Může být doprovázena doprovodnými příznaky, jako jsou např. nevolnost, fonofobie a fotofobie.

Léčbu migrény lze rozdělit na akutní a profylaktickou. Cílem **akutní léčby** je co nejrychlejší potlačení bolesti hlavy

a dalších doprovodných příznaků, zejména nauzey a zvracení, u již probíhající ataky migrény. **Profylaktická léčba** je indikována u pacientů, kteří trpí častými nebo dlouhotrvajícími atakami. Další indikací je neúčinnost, závažné nežádoucí účinky nebo kontraindikace akutní terapie. Profylaktická léčba je indikována též u atak se zvýšeným rizikem trvalého neurologického deficitu, např. u hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou. Cílem profylaktické léčby je snížit frekvenci a pokud možno i intenzitu a trvání záchvatů. Výsledkem by mělo být též snížení spotřeby akutní medikace

a tím snížení rizika nadužívání akutních léků včetně vývoje chronické migrény a bolesti hlavy z nadužívání medikace.⁷

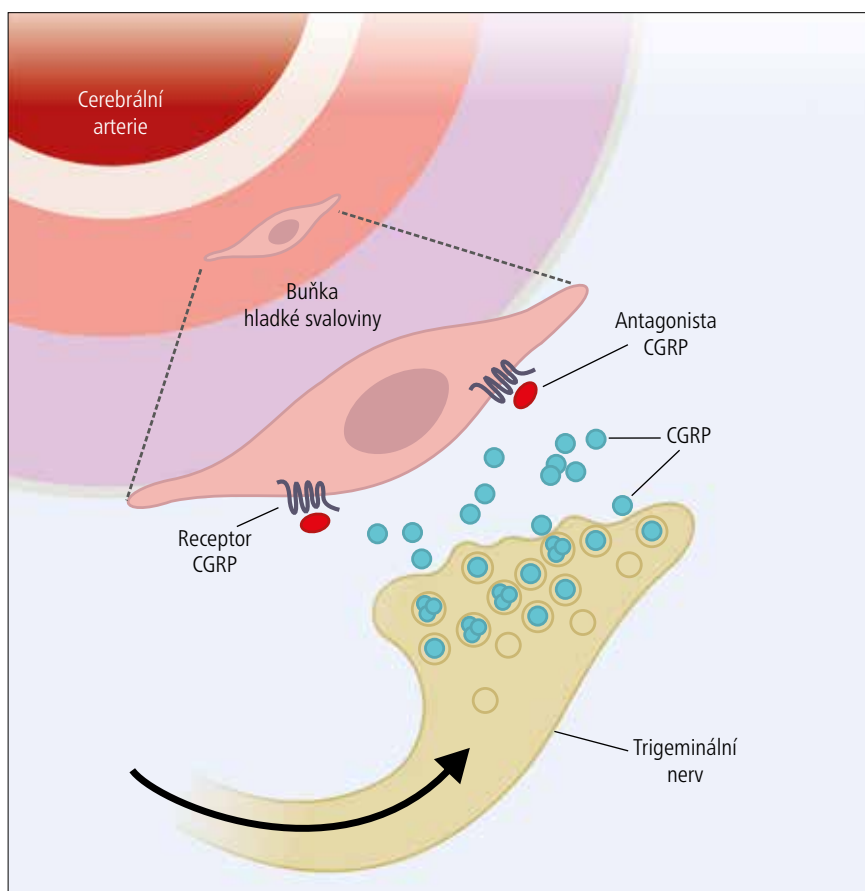
Rimegepant představuje lék, který se používá při akutním migrenózním záchvatu a v rámci prevence epizodické migrény u dospělých.⁸

Mechanismus účinku

Rimegepant je antagonist CGRP (calcitonin gene-related peptide) receptoru. Jedná se o malou molekulu, která neprochází přes hematoencefalickou bariéru a působí periferně. Při selektivní vazbě

Tab. 1 – Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury a migrénu s aurou

Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury	Diagnostická kritéria pro migrénu s aurou
A: nejméně pět atak splňujících kritéria B–D	A: nejméně dvě ataky splňujících kritéria B–D
B: trvání jednotlivé ataky bez léčby/nebo při nedostatečné léčbě 4–72 hodin	B: jeden a více plně reverzibilních příznaků aury: zrakové, senzitivní, řečové/jazykové, motorické, kmenové, retinální
C: bolesti hlavy splňují alespoň dvě z následujících podmínek: 1. jednostranná lokalizace 2. pulzující charakter 3. střední a silná intenzita 4. akcentace fyzickou aktivitou	C: minimálně tři z následujících charakteristik: 1. alespoň jeden příznak aury se rozvíjí nejméně pět minut 2. dva a více příznaků aury se rozvíjí postupně 3. každý symptom trvá 5–60 minut 4. alespoň jeden příznak je jednostranný 5. alespoň jeden příznak je pozitivní 6. aura je doprovázena nebo do 60 minut následována bolestí hlavy
D: přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků: 1. fotofobie a fonofobie 2. nauzea/zvracení	D: nebylo prokázáno žádné jiné onemocnění podle ICHD-3 a byla vyloučena tranzitorní ischemická ataka
E: nebylo prokázáno jiné onemocnění	



Obr. 1 – Mechanismus účinku rimegepantu – inhibice vazodilatace.

antagonistů receptorů CGRP dochází k inhibici vazodilatace (Obr. 1) bez vazokonstrikčních účinků a k inhibici neurogenního zánětu (Obr. 2).⁹

Klinické studie

Zásadních výsledků bylo dosaženo ve dvou studiích III. fáze. V první studii (NCT03461757) byl porovnáván rimegepant 75 mg s placebem v akutní léčbě migrény s aurou a bez aury u dospělých.¹⁰ Pokud jde o společné primární sledované parametry, prokázal rimegepant superioritu oproti placebu v parametru ústup od bolesti po dvou hodinách od podání dávky (rimegepant ODT [orally disintegrating tablets – tablety rozpouštějící se v ústech]: 21,2 % účastníků; placebo: 10,9 % účastníků; $p < 0,0001$) a ústup od nejvíce obtěžujících symptomů po dvou hodinách od podání dávky (rimegepant ODT: 35,1 % účastníků; placebo: 26,8 % účastníků; $p = 0,0009$) (Obr. 3).¹⁰ Ve druhé studii (NCT03732638) byl rimegepant 75 mg podávaný obden porovnáván s placebem v preventivní léčbě epizodické migrény u dospělých. Rimegepant prokázal superioritu oproti placebu, pokud jde

o primární cílový ukazatel účinnosti spočívající ve změně počtu dní s migrénou v měsíci od období pozorování do 9. až 12. týdne (rimegepant: $-4,3$ dne, placebo: $-3,5$ dne, $p = 0,0099$) (Obr. 4).¹¹

Dávkování a průběh léčby

Akutní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu podle potřeby, jednou denně.

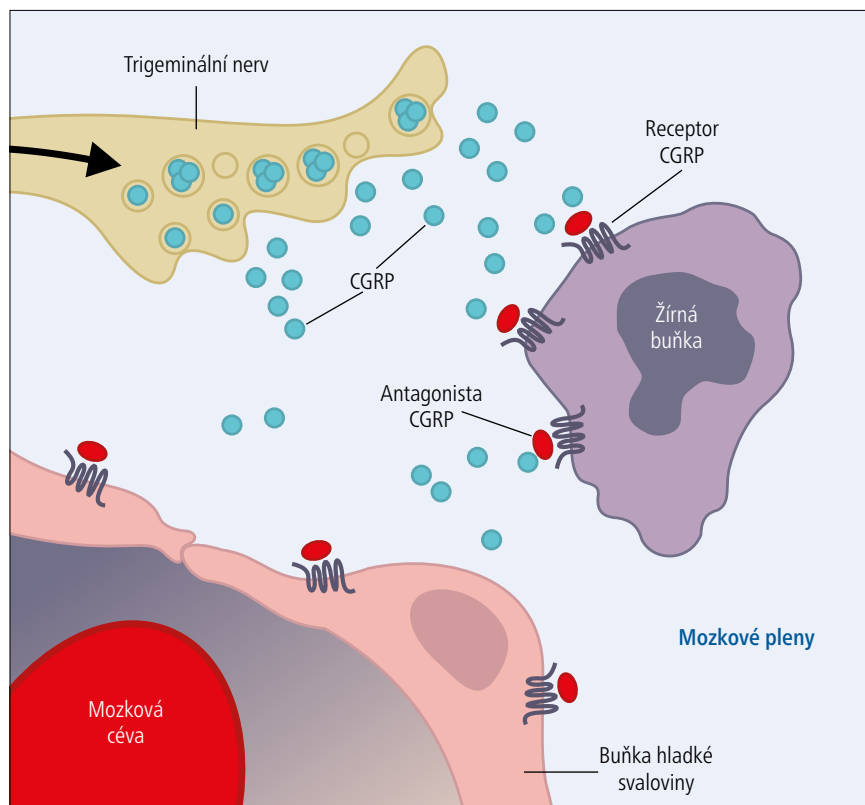
Profylaxe migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den.

Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu. Rimegepant je určen k perorálnímu podání. Perorální lyofilizát se umísťuje na jazyk nebo pod jazyk. V ústech se rozpustí, může se užívat bez zapíjení tekutinou. Pacienty je třeba upozornit, aby při otevírání blistru měli suché ruce, a podrobné instrukce naleznou v příbalové informaci.⁸

Indikace a kontraindikace

Rimegepant je indikován k akutní léčbě migrény s aurou nebo bez aury u dospělých a k preventivní léčbě epizodické migrény u dospělých, kteří mají nejméně čtyři migrénové ataky za měsíc.

Kontraindikací léčby rimegepantem je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na



Obr. 2 – Mechanismus účinku rimegepantu – inhibice neurogenního zánětu.

Vydura[®] 75 mg

perorální lyofilizát
rimegepant

NOVINKA



Jedno snadné řešení pro různé migrenózní stavy¹ Lék pro akutní léčbu i profylaxi migrény¹

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: VYDURA[®] 75 mg perorální lyofilizát • **Složení:** Rimegepanti sulfas, ekvivalentní rimegepant 75 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Akutní léčba migrény s aurou nebo bez aury u dospělých. Preventivní léčba epizodické migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní ataky za měsíc. **Dávkování a způsob podání:** Akutní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu dle potřeby 1x denně. Preventivní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den. Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu. Přípravek VYDURA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní reakce včetně závažné hypersenzitivity. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, má se léčba rimegepantem ukončit a má být zahájena vhodná terapie. Použití se nedoporučuje: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater; u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (CLcr < 15 ml/min); se souběžně se silnými inhibitory CYP3A4; souběžné podávání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Nadužívání jakýchkoli léčivých přípravků určených k léčbě bolesti hlavy může zhoršit bolesti hlavy spojené s nadužíváním léků (Medication overuse headache, MOH). **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4, se selektivními inhibitory P-gp a BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření je vhodnější se během těhotenství užívání přípravku VYDURA vyhnout. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek VYDURA a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (u akutní léčby i profylaxe): gastrointestinální poruchy; méně časté (akutní léčba): poruchy imunitního systému. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivity. **Předávkování:** Léčba předávkování - podpůrné opatření zahrnujících monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Specifické antidotum pro léčbu předávkování rimegepantem není k dispozici. Vzhledem k vysokému stupni vazby na sérové bílkoviny není pravděpodobná významná eliminace rimegepantu dialýzou. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforovaný jednodávkový blistr v pouzdru obsahující 2 x 1 nebo 8 x 1 nebo 16 x 1 perorální lyofilizát. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1645/001 - 003. **Datum poslední revize textu:** 20. 3. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Vydura[®] • **ZKRATKY:** SPC – Souhrnná informace o přípravku.

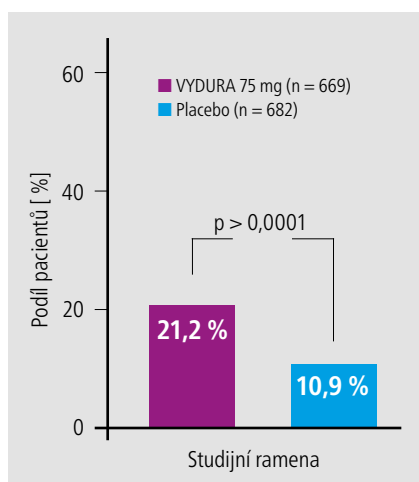
Pfizer, spol. s r.o.

Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5,

tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-MNT-CZE-0093

 Pfizer



Obr. 3 – Primární cílový parametr: ústup bolesti po dvou hodinách.

kteroukoli pomocnou látku (želatina, mannitol [E421], mátové aroma v prášku nebo sukralóza).⁸

Nežádoucí účinky

Data o nežádoucích účincích vycházejí ze studie fáze III, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené.¹⁰ Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly nevolnost (2 % oproti <math>< 1</math> %) a infekce močových cest (1 % oproti 1 %). Většina účinků byla mírná nebo středně závažná. Bezpečnost a snášenlivost rimegepantu a placebo byly podobné. Závažné nežádoucí příhody hlášeny nebyly. Hypersenzitivita zahrnující dyspnoe a závažnou vyrážku se vyskytla u méně než 1 % pacientů léčených v klinických studiích. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivity.

Těhotenství a kojení

Údaje o podávání rimegepantu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že rimegepant není embryocidní a při klinicky relevantních expozicích nebyl zaznamenán teratogenní potenciál. Po podání rimegepantu během těhotenství byly pozorovány nežádoucí účinky na embryofetální vývoj (snížená hmotnost plodu a zvýšený výskyt skeletálních změn u potkanů) pouze při hladinách expozice spojených s toxicitou pro matku (přibližně 200násobně vyšší než klinické expozice). Jako preventivní opatření je vhodnější se během

těhotenství užívání rimegepantu vyhnout.

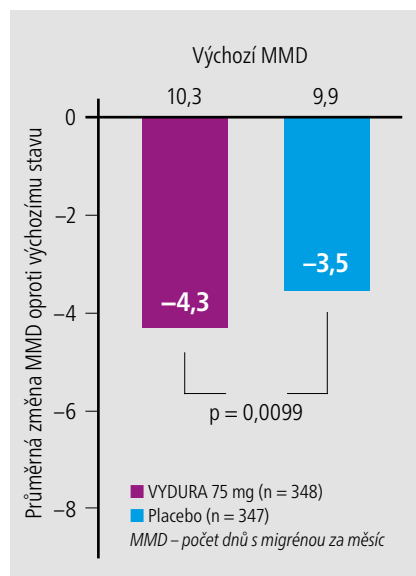
Ve studii provedené v jednom centru u 12 kojících žen léčených jednou dávkou rimegepantu 75 mg byly v mateřském mléce pozorovány minimální koncentrace rimegepantu. Relativní procento dávky podané matce, které se podle odhadů dostane k dítěti, je menší než 1 %. Nejsou k dispozici údaje o vlivu na tvorbu mléka. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat rimegepant a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě.⁸

Závěr

Rimegepant se užívá k akutní léčbě migrény a profylaxi epizodické migrény u dospělých.⁸ Cílem je receptor CGRP – důležitý mediátor v patofyziologii migrény. Rimegepant přinesl časnou a dlouhotrvající účinnost s přijatelnou tolerabilitou v akutní léčbě migrény u dospělých.¹⁰ V dávce 75 mg je účinný v profylaxi epizodické migrény u dospělých se snášenlivostí srovnatelnou s placebem.¹¹ Je vázán na lékařský předpis, není omezen specializací a v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a nepodléhá úhradovým podmínkám.

Práce byla částečně podpořena grantem FN HK 00179906. Tento výstup vznikl v rámci programu COOPERATIO, vědní oblast NEUR.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem práce nemá žádný konflikt zájmů.



Obr. 4 – Primární cílový parametr: statisticky významné snížení počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD) v 9. a 12. týdnu při léčbě přípravkem VYDURA v porovnání s placebem.

Literatura

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1789–1858.
- Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018;391(10127):1315–1330.
- Buse DC, Yurgalkin MS, Lee LK, et al. Burden of illness among people with migraine and ≥ 4 monthly headache days while using acute and/or preventive prescription medications for migraine. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26(10):1334–1343.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1147–57.
- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, et al. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991;134(10):1111–20.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorder. 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
- Marková J, Kotas R. Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra. *Neurol Praxi* 2018;19(3):193–198.
- SPC přípravku Vydura®.
- Durham PL. CGRP-receptor antagonists – a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med* 2004;350(11):1073–5.
- Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10200):737–745.
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10268):51–60.

Co vyplývá ze studií s inklisiranem?

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
Centrum preventivní kardiologie,
2. interní klinika FN a LF UK v Plzni

Cholesterol je považován v současné době za hlavní kauzální rizikový faktor pro aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO). Cholesterol nesený na LDL (low density lipoprotein) částicích je primárním cílem v léčbě jakékoli dyslipidemie, ale i v prevenci a léčbě ASKVO, a jeho cílová hodnota je různá podle celkového kardiovaskulárního rizika (u velmi vysokého rizika pod 1,4 mmol/l, u extrémního rizika pod 1 mmol/l a vždy alespoň pod 50 % výchozí hodnoty). Strategií, jak dosáhnout tohoto cíle, je více – v článku se budeme zabývat novou hypolipidemickou injekční léčbou pomocí inklisiranu s frekvencí podání dvakrát ročně. To zlepší adheenci i perzistenci k léčbě, která je (jak vyplývá ze studií uvedených v článku) nejen bezpečná a dobře tolerovaná, ale přináší i trend v poklesu KV příhod u pacientů léčených inklisiranem.

Cholesterol je považován v současné době za hlavní kauzální rizikový faktor pro aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO). Cholesterol nesený na LDL (low density lipoprotein) částicích je primárním cílem v léčbě jakékoli dyslipidemie, ale i v prevenci a léčbě ASKVO, a jeho cílová hodnota je různá podle celkového kardiovaskulárního rizika (u velmi vysokého rizika pod 1,4 mmol/l, u extrémního rizika pod 1 mmol/l a vždy alespoň pod 50 % výchozí hodnoty).

Dosažení těchto ambiciózních cílů není jednoduché a vyžaduje kromě úpravy životních návyků včasné nasazení hypolipidemické farmakoterapie, která by měla být vždy založena na statinech. Pokud pacient nedosahuje cílové hodnoty LDL-cholesterolu, měl by se přidat ezetimib a v dalším kroku injekční léčba inhibitory PCSK9 (1–2krát měsíčně), jejichž léčba je velmi účinná, ale úhrada zdravotními pojišťovnami má určitá omezení. Dostupnost inhibitorů PCSK9 je dále omezena také tím, že se jedná o léčbu centrovou, a pro některé pacienty tak méně dostupnou.

Inklisiran – jak se aplikuje a jak působí?

Na obzoru je další nová injekční hypolipidemická léčba, která vede ke snížení produkce enzymu PCSK9. Tato léčba se bude aplikovat podkožně v **půlročních intervalech** kromě druhé dávky, která se aplikuje za 3 měsíce po první dávce. Jedna dávka obsahuje 284 mg inklisiranu v roztoku v předpřipravené stříkačce. Inkisiran je **dvouřetězová malá interferující ribonukleová kyselina** (siRNA – small interference ribonucleotid acid), která byla uměle vytvořena za účelem **potlačení produkce enzymu PCSK9 v jaterních buňkách**. Inkisiran je selektivně vychytáván jaterními buňkami a v cytoplasmě hepatocytů se váže na tzv. tlumící komplex (RISC – RNA-induced silencing complex), který zachytí a rozštěpí mRNA (messenger RNA), jež byla vytvořena transkripcí genů kódujících enzym PCSK9 v jádře hepatocytu. Messengerová RNA měla sloužit pro translaci, tedy pro syntézu nové molekuly enzymu PCSK9, avšak došlo k utlumení tohoto procesu a následně k utlumení produkce enzymu PCSK9. V důsledku

nižší koncentrace PCSK9 je na povrchu jaterních buněk vyšší počet LDL-receptorů, které vychytávají více LDL částic, čímž významně klesá jejich koncentrace v krvi (**Obr. 1**).¹

Klinické studie s inklisiranem

Jak ukázaly **klinické studie fáze III ORION-9** (pacienti s heterozygotní FH), **ORION-10** (pacienti s manifestní ASKVO) a **ORION-11** (pacienti v primární prevenci ASKVO s vysokým KV rizikem), účinnost léčby inklisiranem je velmi vysoká a léčba je dobře tolerovaná po dobu 18 měsíců (vedlejšími účinky bylo zarudnutí v místě vpichu a akutní bronchitida).^{2,3} Tyto studie byly podkladem pro registraci inklisiranu lékovými agenturami v Evropě (EMA) i u nás (SÚKL).

Byla provedena analýza všech léčených pacientů ze studií ORION 9, 10 a 11 (1833 léčeno inklisiranem a 1827 léčeno placebem). Průměrný věk pacientů byl 64 (±9,9) let a ženy byly zastoupeny v 32,5 %. Došlo k poklesu LDL-cholesterolu z průměrné hodnoty 2,88 na 1,49 mmol/l. Přestože tyto studie

fáze III nebyly koncipovány jako mortalitní, řešitelé studií hlásili výskyt fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod, zástavy srdce i srdeční smrti. Tyto studie ukázaly správný **trend v poklesu KV příhod u pacientů léčených inklisiranem**. Pravděpodobnost společného výskytu zmíněných KV příhod byla významně nižší (o 26 %) ve skupině léčené inklisiranem oproti placebové skupině.⁴ Zda bude léčba inklisiranem dlouhodobě významně snižovat kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost, ukáží právě probíhající mortalitní studie ORION 4 a VICTORION 2.

Studie ORION 3 (Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol) je prodlouženou studií ORION 1, která odpověděla na otázku, **zda bude účinnost inklisiranu přetrvávat déle a bude-li dlouhodobá léčba stále bezpečná**. Do studie ORION 1 byli

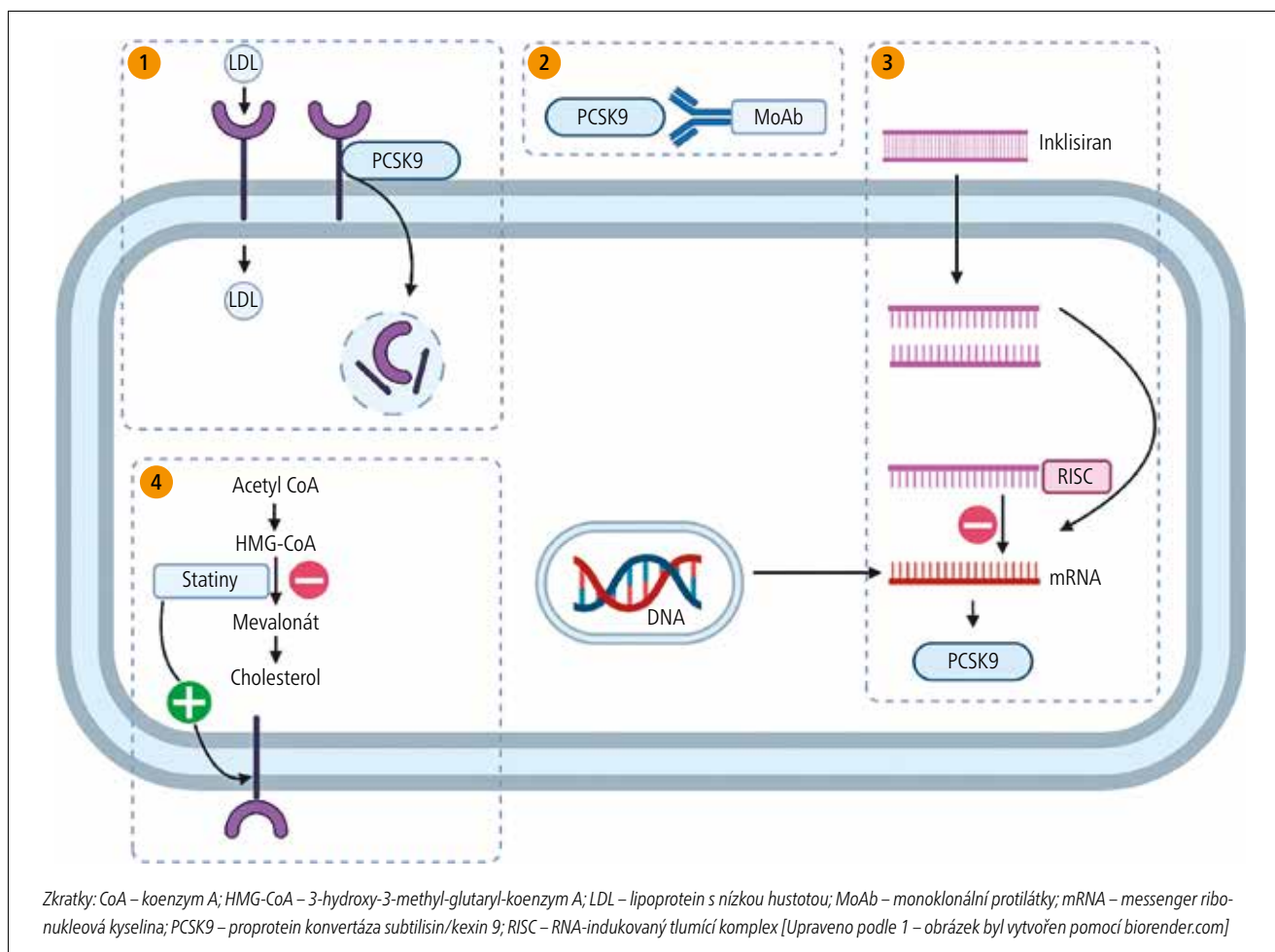
původně zařazeni pacienti s vysokým cholesterolem a manifestním ASKVO nebo pacienti s vysokým KV rizikem v primární prevenci ASKVO. Tito pacienti byli léčení statiny v maximální tolerované dávce nebo i kombinací hypolipidemik anebo pacienti s intolerancí statinů.

Pacienti léčení inklisiranem ve studii ORION 1 pokračovali v této léčbě i ve studii ORION 3. Pacienti, kteří byli původně v placebové skupině ve studii ORION 1, byli zařazeni ve studii ORION 3 nejprve na léčbu evolokumabem 140 mg 2krát měsíčně a po 360 dnech byli převedeni na léčbu inklisiranem 2krát ročně. Primárním cílem studie ORION 3 byl vývoj LDL-cholesterolu v celém průběhu léčby inklisiranem (celkem 570 dnů). Sekundárními cíli byly změna hladin LDL-cholesterolu a koncentrace PCSK9 po čtyřech letech léčby v obou sledovaných léčebných větvích. Samozřejmě byla sledována i bez-

pečnost této dlouhodobé léčby inklisiranem. Ve skupině léčené inklisiranem bylo dosaženo poklesu LDL-cholesterolu během čtyř let v průměru o 47,5 %. Ve skupině léčené evolokumabem a poté inklisiranem poklesl LDL-cholesterol o 44,2 % a koncentrace enzymu PCSK9 o 62 % až téměř 78 %. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný v obou léčebných větvích prodloužené studie (14 %). **Inklisiran aplikovaný dvakrát ročně subkutánně snižoval LDL-cholesterol a hladinu PCSK9 kontinuálně po dobu čtyř let a byl dobře tolerován (Obr. 2)**. Jsou to první výsledky o účinnosti a bezpečnosti delšího podávání inklisiranu.⁵

Závěr

Nový typ hypolipidemika inklisiran je malá interferující RNA, která je díky svojí modifikaci selektivně vychytávána



Obr. 1 – Mechanismy účinku hypolipidemik v hepatocytech. (1) LDL je odstraňován z plazmy vazbou na LDL receptor (LDL-R) a internalizací; LDL-R se váže na PCSK9 a je internalizován a degradován. (2) Monoklonální protilátkové inhibitory PCSK9 (alirokumab a evolokumab) se vážou na PCSK9 a zabraňují jeho interakci s LDL-R, čímž zvyšují LDL-R na buněčném povrchu. (3) Inklisiran způsobuje dlouhotrvající snížení PCSK9 tlumením/umlčením mRNA pro PCSK9, čímž zvyšuje LDL-R na buněčném povrchu. (4) Statiny snižují produkci cholesterolu inhibicí HMG-CoA reduktázy, což je krok omezující rychlost v mevalonátové dráze; to vede k upregulaci LDL-R na buněčném povrchu.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií¹²

**NOVĚ
S ÚHRADOU³**

Jediné hypolipidemikum v ambulanci kardiologa a internisty s dávkováním **2x ročně**^{1,2*}

- ✓ **Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C až o 55 %¹**
- ✓ **Příznivý bezpečnostní profil¹**



*Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6 měsících.



▼ 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.

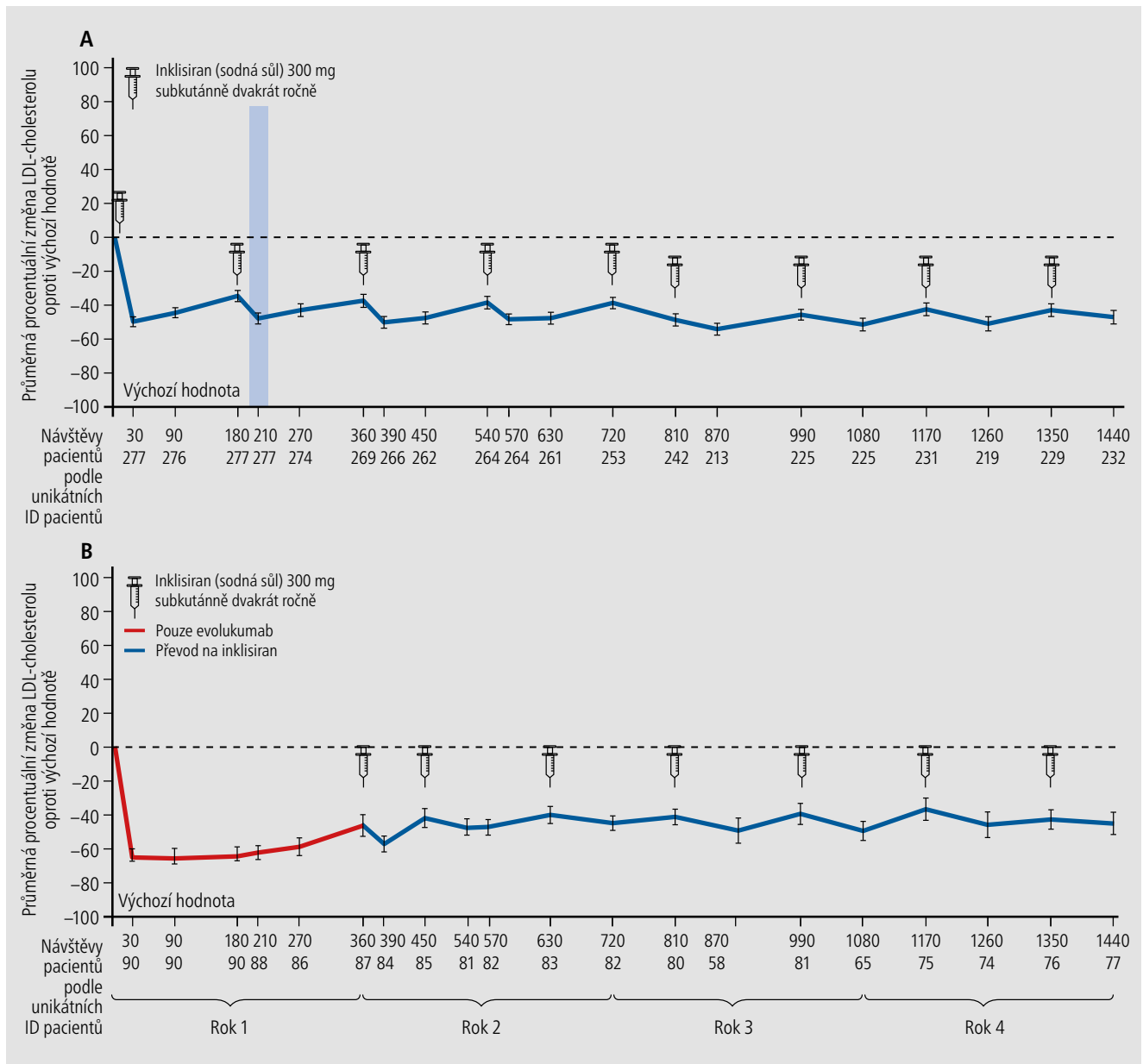
Zkrácená informace • LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inklisiranum natrium odpovídající inklisiranu 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemii (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cíle pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inklisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce; počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inklisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inklisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inklisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inklisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inklisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inklisiranu. **Interakce:** Inkisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie in vitro, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inklisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inklisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inklisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inklisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka. * Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdem jehly*. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** *EU/1/20/1494/001-002* **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 01.04.2023.

REFERENCE: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz. 3. https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?iname=vp__fispis, Spisová značka: SUKLS231417/2021, suk162130/2023.

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

CZ2303273276/03/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine



Obř. 2 – Změny koncentrací LDL-cholesterolu ve studiích ORION 1 a ORION 3. A. Procentuální změny LDL-cholesterolu vlivem inklisiranu v průběhu studie ORION 1 a ORION 3. B. Procentuální změny LDL-cholesterolu po zavedení léčby do původně placebové skupiny ORION 1 – nejprve evolokumabem 2krát měsíčně a od 360. dne inklisiranem 2krát ročně ve studii ORION 3. [Upraveno podle 5]

patrnými buňkami. Za využití stávajících buněčných procesů vstoupí do regulace exprese genů a utlumí syntézu enzymu PCSK9, jejímž následkem je redukce cholesterolu. Jeho účinnost i bezpečnost

je vysoká, jak vyplývá z výzkumného projektu ORION. Je velmi pravděpodobné, že pozitivně ovlivní i nemocnost a úmrtnost na ASKVO. **Pro dlouhodobý účinek je léčba inklisiranem podávána**

pouze dvakrát ročně, což zlepšuje adheřenci i perzistenci k léčbě, která je bezpečná a dobře tolerovaná. Inklisiran byl zaregistrován pod obchodním názvem LEQVIO.

Literatura

1. Henney NC, Banach M, et al. RNA silencing in the management of dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports* 2021;23:69.
2. Raal FJ, Kallend D, Ray KK. [ORION-9 Investigators]. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520–1530.
3. Ray KK, Wright RS, Kallend D. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–1519.
4. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2022; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>.
5. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:109–119.

Ten správný čas na fixní kombinaci ramipril/amlodipin

MUDr. Kateřina Oulehle
Interní oddělení a dialyzační středisko
Klatovské nemocnice a.s.

Arteriální hypertenze vedle diabetu, hypercholesterolemie a obezity představuje jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění – zejména ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, fibrilace síní, akcelerace aterosklerózy a cévních mozkových příhod. V současnosti jsou v České republice léčeny bezmála 2 miliony hypertoniků. Přestože hypertenzi lze úspěšně diagnostikovat a léčit, zůstává mnoho pacientů s hypertenzí neodhaleno a neléčeno. Podobně jako u jiných chronických onemocnění, která vyžadují dlouhodobou léčbu – často po zbytek života pacienta, je adherence k léčbě zásadním problémem i u arteriální hypertenze.

V posledních dekádách prošla léčba arteriální hypertenze, stejně jako například terapie diabetu 2. typu, vývojem ve smyslu fixních lékových kombinací. Důvodem je i to, že monoterapie nevede u většiny pacientů k požadovanému efektu, může postačovat jen u zhruba jedné pětiny nemocných. K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je třeba u dvou třetin pacientů kombinovaná léčba.

Kombinace anti hypertenziv jsou mezi pacienty velmi pozitivně vnímány a přijímány, zejména z důvodu redukce množství tablet, prokazatelně vedou ke zvýšení lékové compliance. Fixní lékové kombinace však nepřinášejí jen tento benefit, nelze opomenout synergický účinek jednotlivých složek, který byl potvrzen v mnoha studiích. Na základě českých i evropských doporučených postupů je možno, často výhodně, zahájit léčbu arteriální hypertenze rovnou fixní lékovou kombinací. Zejména fixní kombinace ramiprilu a amlodipinu je v mnoha situacích navrhována jako terapie první volby.

Definice a klasifikace

Arteriální hypertenze je definována jako krevní tlak $\geq 140/90$ mmHg. **Hyper-**

tenzi klasifikujeme do tří stupňů podle závažnosti (Tab. 1) a podle toho, která hodnota krevního tlaku je zvýšena, na systolicko-diastolickou, izolovanou systolickou a izolovanou diastolickou. Etiopatogeneticky rozlišujeme primární a sekundární arteriální hypertenzi (udává se asi 10 %), která je vždy důsledkem jiného primárního onemocnění. **Nejčastější příčinou sekundární arteriální hypertenze** jsou primární hyperaldosteronismus a renální hypertenze. Podezření na sekundární hypertenzi bychom měli pojmout, pokud pacient očekávaně nereaguje na nastavenou terapii nebo pokud vyžaduje více než trojkombinaci anti hypertenziv. Nutno zmínit, že rezistence k léčbě je často způsobena noncompliance. Při zjištění arteriální hypertenze bychom neměli opomíjet screeningová vyšetření, která pátrají po orgánových komplikacích arteriální hypertenze. V případě podezření na sekundaritu tato vyšetření rozšiřujeme o další laboratorní i zobrazovací metody.

Zásady správného měření krevního tlaku

Správné změření krevního tlaku je základem úspěšné léčby. Vše začíná již **správným výběrem manžety**. Použití

malé manžety u obézních pacientů krevní tlak nadhodnocuje, naopak příliš velká manžeta krevní tlak podhodnocuje. Při prvním vyšetření měříme krevní tlak na obou pažích, při dalších kontrolách na paži, na které byl při první kontrole tlak vyšší. **Krevní tlak bychom měli vždy měřit třikrát a řídit se průměrnou hodnotou z druhého a třetího měření.** Důležitá je i poloha nemocného v průběhu měření. Pacient by se měl cítit pohodlně, s opřenými zády a podloženou paží, tak aby manžeta tonometru byla v úrovni srdce. **U starších nemocných a diabetiků bychom měli provést i měření krevního tlaku vestoje** (po dvou minutách vzpřímeného stoje) k vyloučení ortostatické hypotenze, která je u těchto pacientů častá a bývá příčinou pádů. Ve většině zdravotnických pracovišť jsou dnes používány tonometry využívající oscilometrickou metodu měření. V interních ambulancích by rozhodně neměl chybět ani tonometr pro auskultační měření krevního tlaku, jeho použití je preferováno například u pacientů s fibrilací síní. Často ve svých praxích využíváme i ambulantní 24hodinovou monitoraci krevního tlaku, ať už ke kontrole terapie, nebo k vyloučení syndromu bílého pláště a maskované hypertenze.

Ambulantní 24hodinová monitorace krevního tlaku je také výhodná k ověření přítomnosti nočního poklesu krevního tlaku (dipping). Zejména pacienti s chronickým onemocněním ledvin často trpí noční hypertenzí při dobře kompenzovaném krevním tlaku přes den (nondipping). Každého hypertonika je potřeba edukovat o domácím měření krevního tlaku.

Terapie

Léčbu arteriální hypertenze zahajujeme podle její tíže. Důležitou součástí léčby jsou režimová opatření, která však podle našich zkušeností velmi často selhávají. **Režimová opatření** se tradičně skládají z omezení soli (maximální příjem soli je 5 g/den – jedna čajová lžička, pozor na vysoký obsah soli ve zpracovaných potravinách), redukce hmotnosti u pacientů s nadváhou, zanechání kouření a dostatek zejména aerobního pohybu. Léčba založená na režimových opatřeních bývá občas úspěšná u mladých motivovaných obézních hypertoniků. U těžších hypertenzí zahajujeme **farmakologickou léčbu** okamžitě, podle doporučených postupů kombinací antihypertenziv. S jedním antihypertenzním lékem si vystačíme asi u méně než třetiny pacientů. **Všeobecně preferovanými lékovými skupinami v první linii léčby jsou blokátory RAAS** (inhibitory ACE a sartany) pro svůj prokázaný kardioprotektivní a renoprotektivní účinek, dále dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů pro svůj neutrální metabolický účinek, a konečně thiazidová diuretika a betablokátory. Další lékové skupiny jako centrálně a periferně působící antihypertenziva nebo alfablokátory přidáváme do medikace tehdy, nedostávají-li k dosažení cílového krevního tlaku kombinace základních lékových skupin. Obecně doporučovaná hodnota cílového krevního tlaku je 130/80 mmHg, ale v některých případech volíme léčebné cíle individuálně se zohledněním dalších aspektů, např. u křehkých pacientů.

Preferovanou kombinací antihypertenziv je kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů, mimo jiné pro absenci rizika zhoršení metabolických parametrů. Výhodně je pak spojeno podávání těchto skupin ve fixní kombinaci na základě důkazů o asi 1,5× vyšší účinnosti ve srovnání s podáváním stejných léků v jednotlivých tabletách.

Důkazy o efektu a bezpečnosti této kombinace přinesly zejména studie

SYST-EUR, STAR, ASCOT, STRONG, ACCOMPLISH a RAMONA.

V intervenční studii SYST-EUR bylo již v 90. letech prokázáno, že kombinace inhibitoru ACE enalaprilu a blokátoru kalciových kanálů nitrendipinu může účinně snížit krevní tlak. Při tomto režimu (medián dva roky) klesl počet cévních mozkových příhod o 42 % a výskyt kardiovaskulárních příhod o 31 %. Diabetici z této léčby profitovali ještě více.

Ve studii STAR (Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) fixní dávka blokátoru inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciového kanálu verapamilu snížila riziko vzniku diabetu ve srovnání s losartanem/hydrochlorothiazidem, blokátorem receptorů pro angiotenzin a thiazidovým diuretikem. Přinesla tak důkazy o metabolickém benefitu kombinace blokátoru kalciových kanálů s inhibitory ACE – do té doby nebylo známo, zda thiazidová diuretika vedou ke zhoršení kontroly glykemie u pacientů s hypertenzí, pokud se používají v kombinaci s blokátorem renin-angiotenzinového systému. Výsledky studie STAR však ukázaly, že použití losartanu/hydrochlorothiazidu zvýšilo hodnoty glykemie, inzulinu a HbA_{1c} ve srovnání s použitím trandolaprilu/verapamilu-SR.

Studie ASCOT demonstrovala nadřazenost volné kombinace perindoprilu a amlodipinu nad kombinací betablokátoru s diuretikem. Studie prokázala snížení celkové mortality a kardiovaskulárních příhod ve větvi léčené volnou kombinací perindopril/amlodipin. Na studii ASCOT navázala studie STRONG, která zkoumala účinnost a toleranci fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu. Studie splnila své primární (dosažení adekvátního krevního tlaku) i sekundární cíle (dobrá tolerance a adherence k léčbě). ACCOMPLISH byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, do které bylo v letech 2003–2005 zařazeno 11 506 pacientů z Velké Británie, Švédska, Norska, Dánska a Finska. Všichni zařazení pacienti byli hypertenzivci ve vysokém kardiovaskulárním riziku, mnozí s anamnézou ICHS, CMP, renálního selhání, aterosklerotickým postižením periferních tepen, hypertrofií levé srdeční komory a diabetem. Studie zkoumala hypotézu, zda kombinace inhibitoru ACE (benazeprilu) s amlodipinem bude superiorní nad kombinací inhibitoru ACE (benazeprilu) s thiazidovým diuretikem. Cílem studie bylo prokázat, že kombinace inhibitoru ACE s amlodipinem redukuje kardio-

vaskulární příhody u hypertoniků ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Studie byla časně ukončena po 36 měsících. Ve větvi s kombinací inhibitor ACE a amlodipin došlo k redukci relativního rizika v primárním cíli (kardiovaskulární příhoda či smrt z kardiovaskulární příčiny) o 19,6 % oproti větvi s inhibitorem ACE a thiazidovým diuretikem, výsledek byl statisticky významný. V sekundárním cíli (smrt z kardiovaskulární příčiny plus nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) prokázala větev léčená kombinací ACEI/amlodipin rovněž superioritu nad kombinací ACEI/thiazidové diuretikum, a to redukcí relativního rizika o 21,2 %, přičemž výsledek byl statisticky významný. Studie prokázala, že kombinace ACEI a amlodipinu významněji redukuje riziko kardiovaskulární příhody a smrt z kardiovaskulární příčiny nežli kombinace inhibitoru ACE a thiazidu. Maďarská studie RAMONA u hypertoniků s diabetem 2. typu zkoumala účinnost fixní kombinace ramipril/amlodipin, kteří na dosavadní terapii nedosáhli cílového krevního tlaku. Do studie bylo zařazeno 6423 diabetiků 2. typu se středně závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosavadní terapií dosaženo cílového krevního tlaku. Cílový krevní tlak byl stanoven na 140/85, sekundárními cíli byla bezpečnost fixní lékové kombinace a metabolický efekt. Studie prokázala **efektivnost fixní kombinace ramiprilu/amlodipinu u diabetiků 2. typu, kteří na předešlé terapii nedosáhli cílového krevního tlaku, zároveň prokázala pozitivní metabolický efekt** (pokles celkového cholesterolu a glykemie nalačno). Různé kombinace dávek ramipril/amlodipin byly dobře tolerovány a nedošlo k rozvoji nežádoucích účinků. Výsledky ukazují na možný dlouhodobě příznivý efekt fixní kombinace ramipril/amlodipin na redukcii kardiovaskulárního rizika.

Ramipril je mnohými autory považován za referenční inhibitor ACE i díky svému širokému indikačnímu spektru v rámci skupiny inhibitorů ACE. Léčba inhibitorem ACE ramiprilem prokázala ve studii HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) snížení počtu kardiovaskulárních příhod, včetně srdečních infarktů a mozkových příhod, a úmrtnosti o 22 %. Studie HOPE dále ukázala, že ramipril snížil riziko úmrtí souvisejících s kardiovaskulárními chorobami o 25 % a riziko nefatálních srdečních infarktů o 20 %. Kromě toho ramipril snížil riziko nefatálních mozkových příhod

RAMIL COMBI

ramiprilum / amlodipinum

novinka



Snižovat tlak může být zábava

BEZ DOPLATKU PACIENTA¹

Zkrácená informace o přípravku RAMIL COMBI. Léčivá látka: 5 mg nebo 10 mg ramiprilu a 5 mg nebo 10 mg amlodipinu (jako amlodipin besilát) v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** hypertenze u dospělých. Jako substituční léčba u pacientů, u kterých je krevní tlak dostatečně kontrolován ramiprilem a amlodipinem podávanými současně ve stejných dávkách. **Dávkování:** 1 tobolka denně. Nejvyšší denní dávka je 1 tobolka o síle 10 mg/10 mg. **Porucha funkce ledvin:** nutné sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin podávání ukončit. Ramipril je mírně dialyzovatelný, amlodipin dialyzovaným pacientům se zvláštní opatrností. **Porucha funkce jater:** nejvyšší denní dávka je 2,5 mg ramiprilu. **Starší pacienti:** počáteční dávky nižší, následná titrace dávky se zvýšenou opatrností. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Způsob podání:** nezávisle na jídle, vždy ve stejnou denní dobu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, další inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu (ACEI), deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²); souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem; angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém po předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA)); léčba s použitím extrakorporálního oběhu umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo renální arteriální stenóza u jedné funkční ledviny; druhý a třetí trimestr těhotenství; hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stav; závažná hypotenze; šok (včetně kardiogenního šoku); obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně); hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. **Zvláštní upozornění:** zvýšená opatrnost u pacientů, kteří jsou současně léčeni diuretiky, je třeba monitorovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. **Ramipril:** Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. U pacientů s výrazně aktivovaným RAAS existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin. Před operací se léčba ramiprilem doporučuje ukončit 1 den předem. Musí být sledována funkce ledvin. V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena. Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému. Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii. Vzácně se vyskytl neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a hlášen byl rovněž útlum kostní dřeně. Doporučuje se kontrolovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. U černošské populace: ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému, ramipril může být při snižování krevního tlaku méně účinný. Při užívání ACE inhibitorů se objevuje kašel. **Amlodipin:** Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena. Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. Eliminační poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen, hodnoty AUC jsou vyšší. U starších pacientů je nutné zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností. **Interakce: Ramipril:** Kontraindikované kombinace jsou souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu, duální blokáda RAAS, použití mimotělního oběhu u léčbě vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitým povrchem. Při podávání společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium (kalium šetrící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium, cyklosporin a takrolimus, heparin) je zapotřebí opatrnost z důvodu možné hyperkalémie. Zvýšení rizika hypotenze při současném podání antihypertenziv (např. diuretik) a jiných látek snižujících krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin). Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin, nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová) mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu. Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky mohou měnit počet krvinek. ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia. Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Současné podání s NSAIDs může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. Zvýšené riziko angioedému při současném podání některých léků (racecadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin). **Amlodipin:** Při současném podání s/se: silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako jsou erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) se může významně zvýšit expozice amlodipinem; klaritromycinem se zvyšuje riziko hypotenze; induktoři CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. S grapefrutem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie (dantrolen infuze) vyvarovat souběžnému podání amlodipinu. Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi. Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A, při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR. Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem. Limit dávky simvastatinu u pacientů, kterým je podáván amlodipin je 20 mg denně. **Těhotenství a kojení:** nedoporučuje se užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství ani v průběhu kojení, je kontraindikováno v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** může mít malý nebo žádný vliv. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti zad. Časté: zvýšená hladina draslíku v krvi; somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na počátku léčby); palpitace, hypotenze, snížení ortostatického krevního tlaku, synkopa, zrudnutí, neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dušnost, gastrointestinální zánež, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, vyrážka (zvláště makulo-papulárního typu), svalové křeče, bolest svalů, otoky kotníků, bolest na hrudi, únava, otoky. **Velikost balení:** 28 a 98 tobolek. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30°, v původním obalu chráněn před světlem. **Registrační číslo:** Ramil Combi 5 mg/5 mg: 58/378/14-C, Ramil Combi 10 mg/5 mg: 58/379/14-C, Ramil Combi 5 mg/10 mg: 58/380/14-C, Ramil Combi 10 mg/10 mg: 58/381/14-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo vyzvedem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. Ceník Zentiva k.s., platný od 1.1. 2023.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Tab. 1 – Klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci

Kategorie	Systolický tlak [mmHg]	Diastolický tlak [mmHg]
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

o 32 procent. Tyto výsledky jsou vysoce statisticky významné. Během studie nebyla pozorována žádná neobvykle vysoká nekardiovaskulární úmrtnost. Studie rovněž prokázala snížení relativního rizika o 15 % v četnosti revaskularizačních zákroků (včetně koronárních angioplastik, koronárních bypassů a periferních angioplastik). Kromě toho se u pacientů léčených ramipriem snížilo riziko prvního výskytu diabetu o 30 %. To je významné, protože diabetici mají dvakrát až třikrát vyšší pravděpodobnost úmrtí na srdeční infarkt nebo mozkovou mrtvici než pacienti bez diabetu. Bylo dále prokázáno, že ramipril stabilizuje zranitelné aterosklerotické pláty, a předchází tak kardiovaskulárním příhodám, například infarktu a mrtvici. Účinek ramiprilu je v tomto

případě nezávislý na snížení krevního tlaku. Ramipril stabilizuje zranitelné plaky v koronárních řečištích tím, že blokuje tkáňově stabilní ACE. Angiotenzin II, konečný produkt ACE, se podílí na všech zánětlivých mechanismech vedoucích k ateroskleróze a prasknutí plátu. Přitahuje makrofágy, má protrombotický účinek a oslabuje fibrózní čepičky aterosklerotických plátů. Přibližně tři čtvrtiny všech srdečních infarktů jsou způsobeny právě rupturou plátu.

Amlodipin je v současnosti preferovaným blokátorem kalciových kanálů. Vyznačuje se vyšší vaskulární aktivitou a nižšími negativně izotropními účinky ve srovnání s nifedipinem, prototypem dihydropyridinů. Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasů a nízké variabi-

litě mezi vrcholovou a spodní plazmatickou hladinou je možné podávání jednou denně s terapeutickou účinností po dobu 24 hodin. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti amlodipinu byly důvodem pro jeho užití ve většině v současnosti využívaných fixních kombinací antihypertenziv.

Závěr

Na základě doporučených postupů opřených o velké studie je právě dvojkombinace inhibitorů ACE a blokátorů kalciových kanálů preferovanou kombinací. Jedná se o kombinaci s nejširším použitím. Je vhodná u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, zejména u pacientů s manifestní aterosklerózou, u pacientů s nefropatií a pro svoji metabolickou neutralitu také u pacientů s metabolickým syndromem a diabetem. Evropskou kardiologickou společností i Českou společností pro hypertenzi je preferováno podávání antihypertenzních léků v jedné denní dávce ráno, v případě fixních kombinací dochází navíc ke zvýšení synergismu účinku jednotlivých molekul. Fixní lékové kombinace prokazatelně zvyšují adheenci k léčbě, zlepšují tak kompenzaci krevního tlaku a tím snižují kardiovaskulární riziko.

Literatura

- Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592–2597.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713–719.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *NEJM* 2008;359:23.
- Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: a subgroup analysis of RAMONA trial. Gabor Simonyi Metabolic Center, Szent Imre University Teaching Hospital, H1115 Budapest, Hungary.
- Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2022.
- Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Clin Trial* 2009;9(3):135–42. doi: 10.1007/BF03256570. Affiliations PMID: 19463019. doi: 10.1007/BF03256570.
- Mann JFE, Flack JM, et al. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. *Up To Date* 2023. Dostupné z: <https://medilib.ir/uptodate/show/3869>.
- Mourad JJ, Le Jeune S, Pirollo A, et al. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2263–2276. doi: 10.1185/03007995.2010.510925.
- The HOPE investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.

Rybelsus: nejúčinnější perorální antidiabetikum mohou použít lékaři všech specializací

MUDr. Barbora Doležalová
Univerzita Pardubice,
Fakulta zdravotnických studií
INTENDIA klinika s.r.o. Chrudim

Současná nabídka perorálních antidiabetik zahrnuje širokou škálu lékových tříd, které se liší mechanismem účinku i efektivitou. Díky inovativnímu farmaceutickému zpracování lze v perorální formě podávat i semaglutid ze skupiny analogu GLP-1 receptoru, jehož vliv na hyperglykémii je výraznější než u ostatních perorálních antidiabetik. V článku jsou popisovány praktické aspekty léčby perorálním semaglutidem. Kazuistika demonstruje případ pacienta, u kterého je možné použít toto účinné antidiabetikum a přitom zachovat dispenzarizaci pro diabetes u praktického lékaře.

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, pro které je v České republice sledováno asi 900 tisíc osob.¹ Jde o onemocnění, při němž se metabolické a hormonální mechanismy společně podílejí na progresivní hyperglykémii. Při nedostatečné kompenzaci onemocnění po letech vede k rozvoji specifických mikrovaskulárních komplikací a podílí se také na předčasné manifestaci aterosklerotických komplikací.¹

Navzdory značnému rozšíření možností antidiabetické léčby v posledních letech zůstává značná část pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzována.² Tím zůstávají ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních i specifických komplikací.

Cílem moderní léčby diabetu je **prevence komplikací a zlepšení kvality života**. K tomuto cíli vedou podle aktuální verze mezinárodních doporučených postupů čtyři principy:

- ovlivnění hyperglykémie,
- úprava tělesné hmotnosti,
- ovlivnění ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů,
- využití antidiabetik se specifickým benefitem pro pacienty s dalšími komorbiditami (aterosklerotické onemocnění

nebo jeho vysoké riziko, onemocnění ledvin, srdeční selhání).

Realizace těchto principů zahrnuje jak režimovou a dietní, tak farmakologickou léčbu. Metformin bývá i nadále volen jako antidiabetikum první volby, důvodem je však často fakt, že lék nemá úhradu omezenou dalšími podmínkami. Moderní antidiabetika, která v řadě klinických studií prokázala kardiovaskulární benefit a vedou i ke snížení tělesné hmotnosti, jsou hrazena pouze pacientům, kteří kromě zdravotní indikace splní i speciální podmínky úhrady. Většina těchto léků má preskripci omezenou na přesně vyjmenované odbornosti.³

Pacienti s diabetem 2. typu však nejsou všichni léčeni ve specializovaných diabetologických poradnách. Právě vyčerpání léčebných možností v rámci preskripčních a úhradových omezení bývá důvodem k předání pacienta do dispenzarizace v diabetologické ambulanci.

Agonisté GLP-1 receptoru

Jednou ze tříd moderních antidiabetik, které jsou preferovány díky významnému ovlivnění hyperglykémie a řadě pozitivních farmakologických vlastností, jsou agonisté GLP-1 receptoru (GLP-1RA).

Většina GLP-1RA se podává formou subkutánních injekcí jednou denně nebo jednou týdně. **Výjimkou je semaglutid, jehož molekulární struktura umožňuje i podání perorální, přestože se jedná o polypeptid.**

Perorální semaglutid

Perorální semaglutid byl pod názvem Rybelsus uveden na český trh v roce 2021. Jedná se o tablety, které kromě semaglutidu obsahují i další molekulu – N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprilát sodný (SNAC). Tato molekula nemá sama o sobě žádné farmakologické vlastnosti, ale slouží jako tzv. enhancer vstřebávání – upravuje pH v okolí tablety semaglutidu a navozuje snazší absorpci přes žaludeční sliznici.

Předpokladem ideální účinnosti léku Rybelsus je **správné podávání**. Lék se užívá ráno nalačno, zapije se douškem vody (maximálně 120 ml) a 30 minut po jeho požití je potřeba nejíst ani nepít, aby se nenarušil proces vstřebávání semaglutidu. Další specifickou vlastností léku Rybelsus je **titrace**. Lék se podává první měsíc v dávce 3 mg, další měsíc v dávce 7 mg. Pokud pacient léčbu dobře toleruje (zejména pokud lék nevyvolává nauzeu ani jiné gastrointestinální obtíže),

přechází se od třetího měsíce léčby na udržovací dávku 14 mg denně.⁴

Léčba perorálním semaglutidem tedy od pacienta vyžaduje **dodržování správné aplikace**, nabízí mu však v tabletě benefity, které lze jinak očekávat pouze při léčbě injekční. Ve studiích programu PIONEER vedla léčba semaglutidem 14 mg p. o. denně k poklesu HbA_{1c} o 1,2–2,0 % DCCT a současně k redukci hmotnosti o 2–4 kg, a to bez zvýšení výskytu hypoglykemie. Ve studii PIONEER 6 byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost semaglutidu podávaného perorálně a další studie s kardiovaskulárními a renálními cíli probíhají.⁵

Lék Rybelsus má **dvě úhrady ze zdravotního pojištění**. V tzv. **základní úhradě** není jeho preskripce omezena odborností předepisujícího lékaře. Pro splnění podmínek úhrady je potřeba, aby pacient dosáhl hladiny HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a aby předcházela alespoň 3 měsíce trvající léčba metforminem, eventuálně v kombinaci se sulfonylureou nebo pioglitazonem. Dále se sleduje účinnost léčby po 6 měsících, kdy je k pokračování v léčbě požadováno snížení hladiny HbA_{1c} alespoň o 7 % výchozí hodnoty. Základní úhrada sice znamená pro pacienta doplatek, většina doplatku je však takzvaně započitatelná. Dojde-li k překročení limitu pro započitatelný doplatek v kalendářním roce, je částka nad limit zdravotní pojišťovnou zpětně poukázána pacientovi v rámci čtvrtletního vyrovnání. O vrácení doplatku není třeba žádat ani není potřeba dodávat zdravotní pojišťovně doklady o zaplacení doplatku v lékárně.

Existuje i takzvaná **zvýšená úhrada ze zdravotního pojištění**. Využití této zvýšené úhrady je vázáno na odbornost diabetologie. Kromě HbA_{1c} nad 60 mmol/mol musí pacient splňovat ještě další podmínky: předchozí léčbu kombinací metforminu a sulfonylurey alespoň 3 měsíce a body mass index nad 35 kg/m² při nasazení léčby. I tato léčba je revidována po 6 měsících a je dále hrazená pouze tehdy, je-li snížení HbA_{1c} o více než 10 % výchozí hodnoty bez současného navýšení tělesné hmotnosti. Druhým variantou využití zvýšené úhrady je kombinace s bazálním inzulinem v dávce alespoň 20 jednotek denně.³

Kazuistika

Pacientka Eva (nar. 1965) je léčena praktickým lékařem pro diabetes mellitus

2. typu od roku 2018. Užívá Metformin XR 750 1-0-1, což je maximální tolerovaná dávka. Dále je léčena pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii a chronickou žilní insuficienci. Pracuje jako učitelka na základní škole. V rodinné anamnéze je výskyt kardiovaskulárních onemocnění v rodinách obou rodičů.

Při kontrole v říjnu 2022 měla pacientka dobře kompenzovaný krevní tlak a dyslipidemii s LDL-cholesterolem 2,4 mmol/l při léčbě statinem. Glykemie nalačno byla 9,4 mmol/l a HbA_{1c} 62 mmol/mol. Při výšce 164 cm měla pacientka stabilní hmotnost 87 kg, BMI 32,35 kg/m². Hodnotě HbA_{1c} odpovídaly i hodnoty měřené příležitostně doma glukometrem – průměr měření byl 9,1 mmol/l.

Vzhledem k vysokému HbA_{1c} byly pacientce navrženy čtyři možnosti:

- přidání preparátu ze skupiny sulfonylurey, což je levná a dostupná léčba, nicméně s rizikem hypoglykemie a mírného přírůstku hmotnosti,
- přidání pioglitazonu, který ovlivní inzulinovou rezistenci, ovšem s vyšším rizikem vzestupu tělesné hmotnosti a retence tekutin,
- přidání léku Rybelsus, který má na glykémii vyšší účinnost než předchozí varianty a působí i na snížení tělesné hmotnosti, je ovšem nutné správné užívání léku nalačno a pacientka splňuje pouze podmínky základní úhrady,
- předání do specializované diabetologické poradny, kde jsou možnosti anti-diabetické léčby širší o glifloziny, glinidy a inzulín.

Pacientka byla zatím s péčí svého praktického lékaře zcela spokojena. Předání do diabetologické ambulance by pro ni znamenalo dojíždění do okresního města. Měla tedy zájem o další dispenzarizaci u stávajícího lékaře. Vzhledem k obezitě I. stupně a chronické žilní insuficienci DK se rozhodla pro rozšíření farmakoterapie o lék Rybelsus. Její rozhodnutí posílil fakt, že ani diabetolog by jí tento lék nemohl předepsat ve zvýšené úhradě. Nasazení pioglitazonu pacientka nepreferovala z důvodu rizika zhoršení otoků nohou, léky ze skupiny derivátů sulfonylurey považovala za rizikové, neboť se obávala hypoglykemie během výuky, kdy není zvyklá pravidelně svačit a je zodpovědná za žáky.

Praktický lékař tedy pacientku edukoval o správném užívání léku a předepsal na první měsíc léčby Rybelsus 3 mg 1-0-0. Současně vydal i další elektronický recept na Rybelsus 7 mg 1-0-0, u kterého prodloužil platnost na 40 dní. Pacientka byla

poučena, že další dávku si má vyzvednout pouze v případě, že Rybelsus 3 mg bude bez problémů tolerovat. Kontrola byla naplánována za 2 měsíce.

Na kontrolu se pacientka dostavila s glukometrem, v němž bylo patrné zlepšení hodnot již v prvním měsíci léčby lékem Rybelsus 3 mg. V prvních týdnech měla pacientka lehkou nauzeu, avšak zmenšila porce a začala pravidelně snídat a potíže vymizely. Dávku 7 mg denně již tolerovala bez obtíží. Během dvou měsíců léčby zhubla 2 kg a cítila se dobře. Hodnota TK při kontrolním vyšetření byla v normě. Byl tedy indikován přechod na udržovací dávku Rybelsus 14 mg 1-0-0.

Při kontrole v dubnu 2023, tedy 6 měsíců po nasazení léčby perorálním semaglutidem, měla pacientka v laboratoři glykémii nalačno 7,2 mmol/l, HbA_{1c} klesl na 51 mmol/mol. Hmotnost byla 83,2 kg, došlo tedy k redukci o 3,8 kg. Pacientka během léčby neměla žádnou hypoglykémii, neměla ani jiné nežádoucí účinky, s léčbou byla spokojená. Splnila podmínky další úhrady léčby, dosáhla uspokojivé kompenzace diabetu. Souhlasila proto s pokračováním v léčbě Rybelsus 14 mg 1-0-0 nalačno v základní úhradě. Protože s léčbou začala v posledním čtvrtletí kalendářního roku a protože její limit pro roční započitatelný doplatek při věku pod 65 let je 5000 Kč, nebyl jí doplatek v roce 2022 kompenzován. Byla však ujistěna, že při pokračování v léčbě bude doplatek nad limit automaticky poukázán zdravotní pojišťovnou nejpozději při vyúčtování 2. čtvrtletí.

Závěr

Perorální semaglutid je dostupný pacientům s diabetem 2. typu jako lék Rybelsus. Jeho úhrada je definována na dvou úrovních – základní a zvýšené. **Základní úhradu může použít lékař kterékoli odbornosti při HbA_{1c} nad 60 mmol/mol, pokud je již pacient léčen metforminem.** Tato léčebná možnost je cestou k časnému nasazení moderní antidiabetické léčby, která kromě razantního snížení glykemie a HbA_{1c} přináší další benefity v podobě redukce tělesné hmotnosti. Léčba není doprovázena hypoglykemií a je kardiovaskulárně bezpečná. **Využití léku Rybelsus v základní úhradě umožňuje, aby pacienti s diabetem zůstali v dispenzarizaci praktického lékaře nebo lékaře s jinou specializací a byli léčeni lékem, který je v současné době nejúčinnějším perorálním antidiabetikem.**

JEDINÝ PERORÁLNÍ PŘÍPRAVEK SVÉHO
DRUHU PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

MŮŽE PŘEDEPISOVAT
I PRAKTICKÝ LÉKAŘ*

RYBELSUS[®]

semaglutid tablety



Superiorní snížení hladin HbA_{1c} oproti
přípravkům Januvia[®] a Jardiance[®]1-3



Konzistentní redukce tělesné
hmotnosti až o 3,1 kg^{1,2}



Snížení kardiometabolických
rizikových faktorů¹

POMOCTE SVÝM PACIENTŮM

OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI



*Praktický lékař může předepisovat léčivý přípravek Rybelsus[®] v režimu základní úhrady. Více informací na: www.sukl.cz.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus[®] 3 mg tablety, Rybelsus[®] 7 mg tablety, Rybelsus[®] 14 mg tablety

▼ 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 SPC, bod 4.8.

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu.
Indikace: léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7 mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulínem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmů a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, *hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, *opožděné vyprazdňování žaludku, dysgeuzie, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** A/AI blistery. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 04/2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

C223RYB00161

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS[®]. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019. 2019;42(12):2272-2281.



Novo Nordisk s.r.o.
Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety

Literatura

1. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753–86.
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. Rybelsus® – základní informace. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0249514 (cit. 3.6.2023).
4. SPC Rybelsus – Souhrn údajů o přípravku, 2020.
5. Husain M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.

Vakcinace dospělých v ČR: Co brání vyšší proočkovanosti?

redakčně zpracovala
Jindra Moravcová

Co brání vyšší proočkovanosti v České republice? Co dospělí odrazuje od očkování? Jak ideálně nastavit vakcinační strategii a zvýšit proočkovanost dospělých? Tyto otázky byly předmětem diskusního semináře VAKCINACE DOSPĚLÝCH, který v posledním dubnovém týdnu uspořádala Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) pod záštitou Státního zdravotního ústavu (SZÚ).

Očkování je jedním z neúčinnějších, nejdostupnějších a ekonomicky nejefektivnějších nástrojů prevence infekčních nemocí. Proočkovanost dospělých v Česku však ve srovnání s vyspělými zeměmi v Evropě není příliš velká. V některých oblastech dokonce ani nedosahujeme hranice stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

Nedostatečnou proočkovanost dospělé populace v ČR potvrdila data z ÚZIS, která představil MUDr. Miroslav Zvolský, vedoucí odboru Národního centra elektronizace zdravotnictví. Údaje dostupné z registru hrazených zdravotních služeb potvrzují nejen nízké počty očkovaných,

ale ukazují také velké rozdíly v proočkovanosti v jednotlivých krajích. Oproti ostatním státům EU je dlouhodobě nízká proočkovanost zejména u chřipky či klíšťové encefalitidy (**viz graf**).

Na velký rozdíl v přístupu k očkování oproti minulosti upozornil předseda České vakcinologické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Roman Chlíbek: „Jako Československo jsme začínali v očkování na velice dobrých pozicích – byli jsme úspěšní v eradikaci pravých neštovic, byli jsme první v proočkovanosti proti dětské přenosné obrně a v její eliminaci, Československo bylo jednou z prvních zemí, které vyrobily polyovakcínu. Těch úspě-

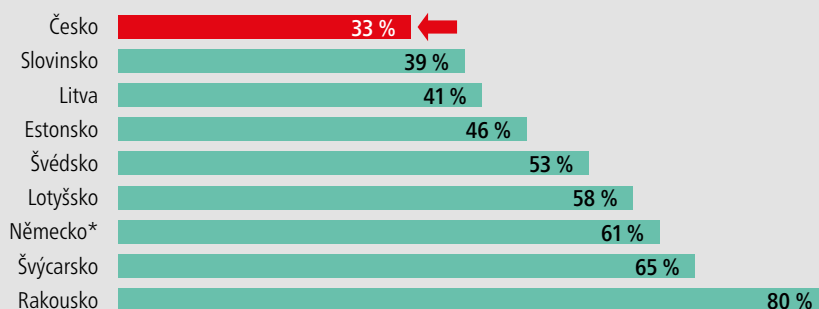
chů bylo hodně. V postkomunistické době jsme o všechna prvenství přišli v rámci privatizace, ztratili jsme výrobu vakcín a výzkum probíhá jen ve spolupráci se zahraničními týmy. A jedna z mála věcí, kterými se můžeme chlubit, je zavedení očkování proti meningokokům skupiny B v adolescentním věku do očkovacího kalendáře a do úhrad. To ještě řada zemí nemá.“

V ostatních otázkách a krocích spojených s očkováním ovšem za ostatními státy značně pokulháváme. Což ovšem není jediný důvod, proč by se měla proočkovanost v ČR zlepšit – není pochyb o tom, že v rámci prevence je očkování tou nejjednodušší cestou, jak předejít mnoha komplikacím ve zdraví nejen jedinců, ale celé populace v ČR. V rámci diskuse došlo k několika shodám a výhledovým řešením otázky proočkovanosti dospělé populace v ČR. Je nutné především zajistit dostupnost vakcín a jejich úhrady na základě vědeckých poznatků, zvyšovat vakcinační gramotnost veřejnosti, modernizovat očkovací kalendáře a zprovoznit funkční očkovací registr.

Úhrady vakcinace

„Pomineme-li očkování proti COVID-19, pak plně hrazená je pro dospělé jen vakcína proti tetanu. Jinak jsou všechny ostatní látky pouze pro vymezené skupiny – rizikové, pracovní, určité věkové kategorie. V porovnání s dětskými očkováními je to

**Proočkovanost populace proti klíšťové encefalitidě
ve vybraných zemích Evropy v roce 2021**



*Německo – proočkovanost v endemických spolkových zemích 61 %, celé Německo 49 %.

Zdroj:

Ipsos:TBE Awareness Coverage and Compliance Research 2021 CZ. Data on file. Na vyžádání u společnosti Pfizer.
Ipsos:TBE Awareness Coverage and Compliance Research 2021 v jednotlivých zemích (AUS, CHE, DEU, EST, LTU, LVA, SVN, SWE). Data on file. Na vyžádání u společnosti Pfizer.

nesrovnatelné, přestože víme, že riziko onemocnění stoupá kvůli řadě faktorů, jako je vyvanutí imunity, nárůst imunopresivních pacientů, transplantace a stárnutí pacientů. Diskriminační je i přístup k úhradám pneumokokových vakcín u pacientů, kteří jsou sice ve stejné věkové kategorii, ale jedni jsou doma a druzí v pobytových zařízeních pro seniory;“ poukázal na nedostatky v přístupu k úhradám vakcín prof. Chlíbek a dále konstatoval: „Máme nesrovnatelně nižší rozsah úhrad v rámci republiky mezi dětmi a dospělými. A je tu nastaven také nepoměr v úhradách očkování a léčiv – některé nové léky jsou snadněji zařazeny do úhrad než třeba nové očkovací látky, které na úhradu čekají léta.“ Jeho slova potvrdil i výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) Mgr. David Kolář: „Problém dostat nové vakcíny do systému je opravdu větší než u jiných léčiv. Chybí tu nějaká strategie a vize, která by měla vzejít od Ministerstva zdravotnictví. Komunikace ze strany státu není flexibilní.“

Edukace

Na tom, že je nutné zvyšovat gramotnost ohledně očkování, se shodla většina

diskutujících. „Vakcinace v posledních letech prošla velkou zkouškou díky COVID-19. Narostla tu poměrně militantní skupina tzv. antivaxerů, a je před námi velký úkol – zvrátit tento stav. Je nutné edukovat o tom, co očkování přináší,“ zmínil PharmDr. Petr Fifka, místopředseda výboru pro zdravotnictví PS.

„Dospělí u nás pořád nevnímají, že nechat se očkovat je levnější než se nechat léčit. Řada pacientů spoléhá na to, že ne onemocní. A pokud onemocní, že se o ně někdo postará a že nakonec dostanou veškerou hrazenou péči,“ vyjádřil se k tomuto problému profesor Chlíbek a apeloval na srozumitelnost edukace ohledně očkování: „Doporučil bych nepoužívat termín nepovinné očkování a spíše bych ho nahrazoval termínem doporučené očkování. Protože spousta pacientů to ‚nepovinné‘ vnímá, jako že to není důležité.“

Fungující registr očkování a očkovací průkazy

Ke zlepšení situace v očkování by měl přispět také fungující, lékaři akceptovatelný registr očkování. Jak uvedl Jakub Kubát z ÚZIS, prozatím je připraveno testovací rozhraní pro elektronickou evidenci očkování a k jeho spuštění dojde

na popud MZ po zveřejnění ve sbírce zákonů. K evidenci očkování se mimo jiné vyjádřila i ředitelka SZÚ MUDr. Barbora Macková: „Jsme poslední zemí v Evropě, kde se nepřistoupilo k registru očkování, ve kterém by se objevovala data nejen o proočkovanosti, ale také o výskytu infekcí, aby bylo možno je analyzovat společně. To je základ pro očkovací strategie.“

Očkovací kalendář

Na nutnost modernizovat očkovací kalendář pro dospělé upozornil profesor Roman Chlíbek: „Řada zemí přeočkovává proti záškrtu a tetanu každých deset let, my přeočkováváme jenom proti tetanu.“

„Státní zdravotní ústav (SZÚ) bude i nadále věnovat velkou pozornost významným infekčním onemocněním a na základě hodnocení epidemiologické situace může doporučit změny v očkovacím kalendáři dětí a dospělých. Z hlediska nemoci preventabilních očkováním se jedná o přeočkování u záškrty, tetanu, pertuse a přenosné dětské obrny a zvýšení proočkovanosti zejména proti chřipce a klíšťové encefalitidě,“ uvedla ředitelka SZÚ MUDr. Barbora Macková.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY



Příští číslo 4/2023
**VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ
PEDIATRIE**



Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Elinka, 2 roky

Od narození se potýká s progresivní
míšní svalovou atrofií. Díky terapiím
a rehabilitacím, na které přispívají
i Dobří andělé, nyní dokáže sedět
a pohybovat se na vozíčku.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

Znalostní test: 2 kredity ČLK



Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle nového Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou pro přidělení kreditů je **vyřešení testu do 15. 9. 2023 na stránkách <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/svet-prakticke-mediciny-3-2023-znalostni-test-z-casopisu-134694>** (viz též QR kód), kde máte na jeho vyřešení **3 pokusy**. Na těchto stránkách naleznete též elektronický archiv časopisu. **Nově je správně vždy jen 1 odpověď.**

1. V terapii trombotizovaných zevních hemoroidů je indikována:

- a) incize
- b) elastická ligatura podle Barrona
- c) injekční skleroterapie polidokanolem
- d) farmakoterapie

2. Přítomnost hemoroidů je:

- a) vždy dostatečným vysvětlením mikrocytární anemie
- b) častým souběžným nálezem u kolorektálního karcinomu
- c) indikací k PET/CT
- d) vždy indikací k hemoroidektomii

3. Největší význam v léčbě všech stupňů chronického žilního onemocnění má:

- a) správně zvolený typ laserového vlákna
- b) preparáty obsahující vysoké procento flavonoidní frakce
- c) elastická kompresivní bandáž
- d) režimová opatření

4. Komplikací operace štítné žlázy je ve 2–4 % případů:

- a) hypokalcemie vlivem poškození příštítných tělísek
- b) hyperkalcemie
- c) hypomagnezemie
- d) medulární karcinom

5. Radiofrekvenční ablace štítné žlázy:

- a) zcela vytlačila chirurgické tyreoidiektomie
- b) je možnou alternativou zavedené chirurgické techniky v některých situacích
- c) je proveditelná ambulantně v ORL ambulanci
- d) je spojena s vysokým rizikem parézy n. laryngeus recurrens

6. Kontraindikací laparoskopické cholecystektomie je/jsou:

- a) portální hypertenze
- b) srůsty po předchozích operacích

- c) akutní cholecystitida
- d) alergie na metronidazol

7. Dieta po cholecystektomii je:

- a) nezastupitelná, je nezbytná striktní dieta po dobu minimálně 6 týdnů
- b) zásadně nízkobílkovinná
- c) ve většině případů téměř opuštěná
- d) bezlaktózová

8. Léčba eozinofilní ezofagitidy zahrnuje:

- a) inhibitory protonové pumpy, lokální kortikosteroidy, ev. biologika, změnu stravy a někdy i pneumatickou dilataci jícnu
- b) pulzy kortikosteroidů i. v.
- c) kombinovanou imunosupresi, jaterní dietu
- d) trvalou eliminační dietu jako definitivní řešení

9. Lokální kortikosteroidy v léčbě eozinofilní ezofagitidy:

- a) mají devastující efekt na sliznici jícnu
- b) jsou spojeny s vysokým rizikem vředové choroby gastrooduena
- c) lze užívat jen v kombinaci s plnou dávkou inhibitorů protonové pumpy
- d) jsou velmi dobře tolerovány

10. Normální hladiny pankreatických enzymů:

- a) spolehlivě vylučují chronickou pankreatitidu
- b) dobře predikují riziko pankreatoprivního diabetu
- c) toto vyšetření je opuštěno, protože bylo vytlačeno stanovením fekální elastázy-1
- d) patří mezi základní vyšetření exokrinní funkce pankreatu

11. Absence slidingu a plicního pulzu spolu s nálezem tzv. lung pointu:

- a) je častým nálezem při pneumotoraxu

- b) je 100% senzitivní a specifická při plicní embolii
- c) bývá při kongestivním srdečním selhání
- d) patří mezi tzv. nejisté známky smrti

12. Inklisiran aplikovaný dvakrát ročně subkutánně:

- a) snižuje významně hladinu LDL-cholesterolu
- b) zvyšuje HDL-cholesterol
- c) může vést k hypertriglyceridemii
- d) lze nasadit až po wash-outu statinů

13. Kombinace ACEI a blokátorů kalciových kanálů je:

- a) metabolicky výhodnější než kombinace ACEI s diuretiky
- b) kontraindikovaná pro riziko AV blokády III. stupně
- c) efektivní jen v kombinaci s dietou bez NaCl
- d) efektivní jen v kombinaci s non-dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (verapamil)

14. Perorální semaglutid:

- a) se užívá zásadně s jídlem
- b) je třeba užít nalačno 30 minut před jídlem a pitím
- c) prolomí inzulinovou rezistenci, ale s rizikem vzestupu tělesné hmotnosti a retence tekutin
- d) musí být užit ve vzpřímené poloze, podobně jako bisfosfonáty

15. Léčba bisfosfonáty:

- a) je vždy doživotní
- b) je obsoletní, protože je zcela nahrazena léčbou fluoridy
- d) je vytlačována denosumabem
- c) je spojena s určitým rizikem atypických zlomenin femuru a osteonekrózy čelisti

Správné odpovědi z minulého testu v SPM 2/2023: 1b, 2d, 3a, 4c, 5b, 6c, 7b, 8c, 9a, 10b, 11c, 12a, 13d, 14a, 15d

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu
křečových žil, otoků, pocitu
těžkých nohou i hemoroidů.

Deyenal



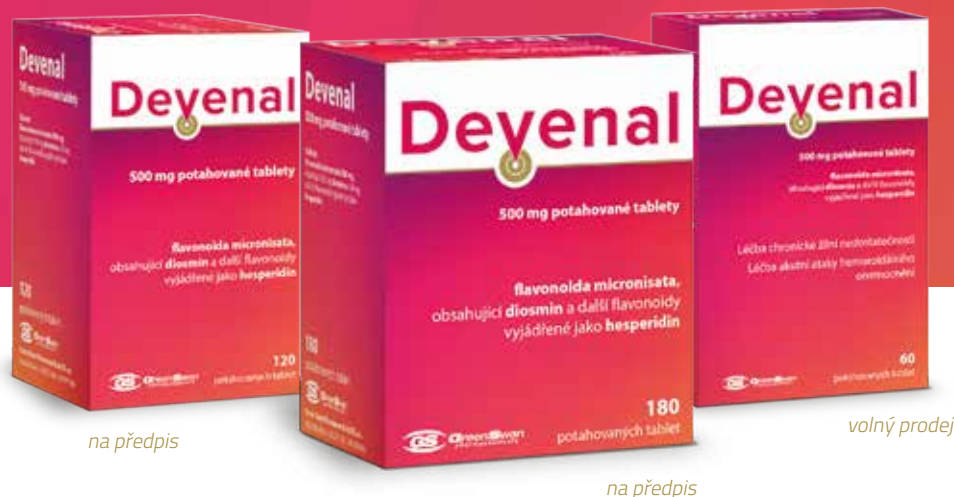
Diosmin
450 mg

+

Hesperidin
50 mg

- ⊙ Bolavé nohy
- ⊙ Oteklé nohy

- ⊙ Těžké nohy
- ⊙ Křečové žíly



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU — **Název a složení přípravku:** Devenal 500 mg potahované tablety. Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **Indikace:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění (hemoroidální krize). **Dávkování a způsob podání:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění: první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Devenal je indikován k léčbě dospělých. **Pediatrická populace:** použití u pediatrické populace nedoporučuje. **Pacienti s renální a/nebo hepatální insuficíencí:** Doposud nejsou k dispozici žádné údaje, které by poukazovaly na nutnost úpravy dávkování u těchto skupin pacientů. Starší populace: Není nutná úprava dávkování. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečnicku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Při léčbě chronické žilní insuficience je lepších výsledků dosaženo, pokud je léčba doplněna vhodným životním stylem. **Klinicky významné interakce:** nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Devenal během těhotenství a kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ovšem s ohledem k obecnému bezpečnostnímu profilu Devenal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. **Vzácné:** bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinělý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 60, 180 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. Registrační číslo: 85/515/18-C 9. **Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 180 tbl. je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 60 tbl. není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Každý Váš pacient je originál



SÍLA

VÝZNAMNÉ SNÍŽENÍ LDL CHOLESTEROLU
o 41 – 61 %¹

JISTOTA

SNÍŽENÍ RIZIKA KV PŘÍHOD
u širokého spektra pacientů¹

DŮVĚRA

PŘÍZNIVÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL
A ZKUŠENOST, které můžete věřit¹

Originální atorvastatin



SORTIS
atorvastatinum

Síla. Jistota. Důvěra.

Zkrácená informace o přípravku: Sortis 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg potahované tablety

Složení: Atorvastatinum 10, 20, 40 nebo 80 mg v jedné potahované tabletě. **Pomocné látky se známým účinkem:** 1 potahovaná tableta obsahuje 27,25 mg nebo 54,50 mg nebo 109,00 mg či 218,00 mg monohydrátu laktosy; a dále 0,00004 mg, 0,00008 mg, 0,00016 mg či 0,00032 mg kyseliny benzoové; a další pomocné látky. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie, familiární hypercholesterolemie (včetně homozygotní formy u dospělých pacientů) nebo smíšená hyperlipidémie (typ IIa nebo typ IIb podle Fredricksona) u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších. Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. Léčbu zahájíme, pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. **Dávkování a způsob podání:** Počáteční dávka je pro všechny indikace obvykle 10 mg atorvastatinu jedenkrát denně. Pro dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu může být nutné použití vyšších dávek. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. **Dávkování u dětí:** Léčba by měla být řízena pouze specialisty. Atorvastatin není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. Léčba antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Jaterní testy by měly být provedeny před a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Sortis snížit nebo terapii vysadit. Léčbu je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení CK nebo je diagnostikována rhabdomyolýza. Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Statiny mohou indukovat nebo zhoršit již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myasthenie. **Interakce:** Riziko myopatie stoupá při současném užívání atorvastatinu a následujících léků: např. erythromycin, cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, kyselina fusidová, kolchicin aj. Při současném podávání přípravku Sortis a inhibitorů cytochromu P450 3A4 je třeba opatrnosti. Atorvastatin se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem. Při užívání antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. **Nežádoucí účinky:** Časté: Nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, zad, svalové křeče, otok kloubů, zvýšení CK a jaterních testů. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 10 mg, 20 mg, 40 mg x 30 a 100, 80 mg x 30 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ujohň EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko. **Registrační číslo:** Sortis 10-40 mg: 31/233-5/99-C, Sortis 80 mg: 31/397/03-C. **Datum poslední revize textu:** 27. 3. 2023. **Způsob výdeje:** Vázany na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Reference: 1. SPC Sortis, datum poslední revize textu: 27. 3. 2023.

SORT-2022-0077

Viatrix CZ s.r.o.
Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400
e-mail: officecz@viatrix.com, www.viatrix.cz

