

Medicína pro praxi

2023

3

www.solen.cz | www.medicinapropraxi.cz | ISSN 1214-8687 | Ročník 20 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Biologická léčba migrény

Preventivní péče v České republice – co by měl praktik vědět

Význam adrenalinového autoinjektoru

Plicní embolie, aktuální přístup v diagnostice a léčbě

MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

Klimakterická pacientka v ambulanci praktického lékaře

Pacient s ischemickou chorobou dolních končetin v ordinaci praktického lékaře

FARMAKOTERAPIE AKTUÁLNĚ

Rostlinné přípravky v terapii benigní hyperplazie prostaty

Farmakoterapie chronické bolesti – současné principy léčby a nové léky

VE ZKRATCE

Hypo/hypervitaminózy – část 2. – Vitaminy rozpustné v tucích

NEJČASTĚJŠÍ CHYBY V DIAGNOSTICE

Ambulantní monitorace krevního tlaku

KONGRES Z POHODLÍ DOMOVA

SLEDUJTE **ON-LINE**
VÝBĚR PŘEDNÁŠEK Z KONGRESŮ
MEDICÍNA PRO PRAXI



**Kongres
Medicína
pro praxi**

ON-LINE 2023

ODBORNÝ GARANT

■ **prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.**

Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny FN Ostrava a LF OU

REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na www.vysilame.tv/medicinapropraxi
- Registrační poplatek 500 Kč
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.
- Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **12 kredity** pro lékaře.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava a LF OU
- Mgr. Vendula Pávková
mob.: +420 777 714 679
pavkova@solen.cz



www.vysilame.tv/medicinapropraxi
1. ČERVNA – 31. ŘÍJNA 2023

PROGRAMOVÉ BLOKY

Pracovní lékařství pro praktické lékaře / garant doc. MUDr. Evžen Hrnčíř, CSc.

Kardiovaskulární onemocnění / garantka MUDr. Eva Kociánová, Ph.D.

Časná diagnostika a léčba zánětlivých revmatických onemocnění /
garant prof. MUDr. Petr Němec, Ph.D.

Aktuality do vaší ordinace

Geriatrický pacient v ordinaci praktického lékaře / garant prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

Závislosti / garant MUDr. Jiří Pokora

Infekční onemocnění

Léčba chronické bolesti / garant MUDr. Michal Matias, FIPP

Dermatologie – projevy v obličeji / garantka MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D.

Antibiotika – nové strategie / garantka Mgr. Eva Krejčí, Ph.D.

Rehabilitace / garant Bc. Tomáš Dvořák

Vnitřní lékařství / garantka MUDr. Marie Pešková

Transsexualita / garantka Mgr. Hana Fifková

Podrobný program naleznete na str. 133

PARTNEŘI



Sdělování špatné zprávy (1. část)

Studenti se nedozvědí, že medicína neslaví jen úspěchy. Ze sdělování špatné zprávy má často větší strach doktor než pacient. Jednak je mu samotnému nepříjemné říkat těžké věci, jednak neví, jak se zachová po takové zprávě pacient. V nepříznivé situaci je nutné také ponechat pootevřené dveře naděje. Doktor/ka nemůže pronášet jakýsi finální verdikt jako u soudu, o budoucnosti totiž neví přesně nic.

Když mi profesor Lischke oznámil, že to, co našli v mém rozsápaném hrudníku, je karcinom, pamatuju si, že jsem si řekl, že mě teď čeká dlouhá cesta, která může být i krátká, a že jsem už starý a buňky rostou pomalu a medicína leccos umí.

Zvolil jsem taktiku, kterou doporučuji všem: nebojovat (prohry jsou bolestné a de-

motivující), tím spíš nezoufat, ale vzít to, jako když nastupujeme do nové školy. Až do teď to byla obecná s hodnou pajčulkou a teď je to gymnázium s tvrdším režimem, novými kantory i novými spolužáky.

Je třeba vědět, že pacient většinou nereaguje hned, ale projde si někdy všemi stadii podle Kübler-Rossové. První reakcí bývá šok, po němž často následuje popření. Popření patří mezi obranné mechanismy a je to nevědomé posunutí reality do podoby, kde by ji pacient chtěl vidět.

Ze své zkušenosti vzpomínám na pacienta, který odjel na sál pro nějakou naplánovanou břišní operaci a uprostřed operace došlo k zástavě srdce. Po marné snaze nahodit srdce elektrickým výbojem přišla na řadu balonková kontrapulzace. Bohužel ka-

tetrizovaná vena femoralis významně utlačila arterii, důsledkem čehož byla odumrtí dolní končetiny, která musela být amputována. Pacient tuhle skutečnost zcela vytěsnil, absenci nohy popřel a na neexistující nohu se stavěl a padal. Volali mě k němu čtvrtý den po operaci.

Popření může trvat různě dlouho a pacient může promeškat některé postupy, které by byly k jeho prospěchu. Po fázi popření bývá fáze smlouvání, kdy pacient vyžaduje na lékaři, aby mu zařídil dožití promoce syna, narození vnučky a podobně. Zde by neměly být zavřeny dveře naději, protože nikdo z nás není jasnovidec a současně všichni víme, jak mocná je psychika.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

TIRÁŽ

Medicína pro praxi

Ročník 20, 2023, číslo 3
(vychází 5 čísel ročně)

Redakční rada:

MUDr. Ján Dindoš, Mgr. Jana Heřmanová, prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Mgr. Josef Kořenek, CSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Jan Marušiak, Ph.D., doc. MUDr. Marta Olejárová, CSc., MUDr. Michal Prokeš, MUDr. Jiří Rašovský, prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., Mgr. Lenka Šeflová, doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc
IČ: 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 585 242 502, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Helena Zedníčková
zednickova@solen.cz
tel.: 778 976 986

Grafická úprava a sazba:

DTP Solen, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 734 567 855

Předplatné v ČR:

Roční předplatné 5 čísel tištěné verze časopisu včetně
suplementu na rok 2023 je 1 000 Kč.
Cena elektronické verze předplatného je 600 Kč.
Časopis můžete objednat: na www.solen.cz,
e-mailem: předplatne@solen.cz nebo
telefonem: 585 204 335

ISSN 1803-5310 (on-line)

ISSN 1214-8687 (print)

Evidence MK ČR pod číslem 15337

Cit. index: Med. praxi.

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Czechoslovaca
a v databázi EBSCO

Všechny publikované články
procházejí recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.

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

SLOVO ÚVODEM

- 131** MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Sdělování špatné zprávy (1. část)

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 135** MUDr. Petra Migařová
Biologická léčba migrény
- 141** doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Preventivní péče v České republice – co by měl praktik vědět
- 147** MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D.
Význam adrenalinového autoinjektoru
- 151** MUDr. Adam Koudelka, prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., MUDr. Michaela Habánová, MUDr. Petr Lokaj, Ph.D.
Plicní embolie, aktuální přístup v diagnostice a léčbě

MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

- 157** doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Klimakterická pacientka v ambulanci praktického lékaře
- 163** MUDr. Matej Pekař, Ph.D., MBA, MUDr. Lubomír Blaha, MBA, MUDr. Martin Novák
Pacient s ischemickou chorobou dolních končetin v ordinaci praktického lékaře

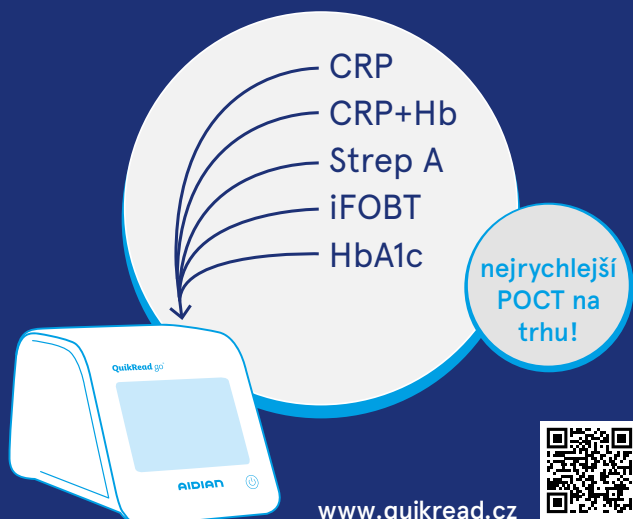
AIDIAN Váš spolehlivý partner v oblasti diagnostiky již 30 let.

Váš **pomocník**
při rozhodování o léčbě.

QuikRead go®

Rychlý multifunkční plně automatizovaný
POCT analyzátor

Výsledky jako z laboratoře
(metoda imunoturbidimetrie)



**Uricult® – diagnostika infekcí
močových cest**

Uricult® Trio / Plus

Identifikace *E. coli* / enterokoků

- Přes **50 let** používán po celém světě
- Snadná kultivace v ordinaci
- Výsledky **rychleji** než z laboratoře
- Cenově výhodné, **úhrada ZP**

Snadné použití!

1. Ponořit / polít
2. Inkubovat
3. Vyhodnotit



Kód
02222



www.uricult.cz

**Podpořte boj proti
mikrobiální rezistenci
na ATB testováním**

- CRP a Strep A na přístroji QuikRead go®
- moči pomocí testů Uricult®



www.tackleamr.com



ODBORNÝ PROGRAM

PARTNEŘI



REGISTRACE A PŘÍSTUP
[www.vysilame.tv/
medicinapropraxi](http://www.vysilame.tv/medicinapropraxi)

Pracovní lékařství pro praktické lékaře / garant doc. MUDr. Evžen Hrnčíř, CSc.

- Poskytování pracovnělékařských služeb praktickými lékaři – Kneidlová M.
- Nemoci z povolání – Kneidlová M.
- Poruchy sluchu způsobené hlukem – Hrnčíř E.
- Nemoci způsobené přetěžováním horních končetin – Hrnčíř E.
- Kinetóza – Hrnčíř E.
- Nemoci způsobené vibracemi přenášenými na ruce – Gromnica R.
- Nemoci způsobené vdechováním fibrogenního prachu – Gromnica R.

Kardiovaskulární onemocnění / garantka MUDr. Eva Kociánová, Ph.D.

- Hypertenze ničí mozek – jak tomu zabránit – Vysočanová P.
- Úskalí léčby oběžního hypertenika – Ožana J.
- Tepová frekvence u hyperteniků – co říkají nová doporučení a jak postupovat v praxi – Kociánová E.
- Novinky v doporučeních pro léčbu chronického žilního onemocnění – Černohorská J.

Časná diagnostika a léčba zánětlivých revmatických onemocnění / garant prof. MUDr. Petr Němec, Ph.D.

- Diferenciální diagnostika monoartritidy – Lukáč A.
- Přínosy časně diagnostiky a léčby zánětlivých revmatických onemocnění – Roman R.
- Ambulance pro časný záchyt revmatoidní artritidy – zkušenosti Revmatologického ústavu – Šenolt L.
- Ambulance časně (revmatoidní) artritidy ve FN u sv. Anny v Brně – Němec P.

Aktuality do vaší ordinace

- Racionalizace antisekrecční léčby – žhavé téma současnosti – Bortlík M.
- Léčba muskuloskeletální bolesti – Olejárová M.
- Fenotypy obezity a volba farmakoterapie – Haluzík M.
- Urogenitální infekce – kazuistiky II – Emmer J.
- Co dělat s opakovaně nemocným pacientem? Inosin pranobex – bezpečná a účinná imunomodulace – Hospodková M.
- Správná kalemie u srdečního selhání je výše, než byste možná čekali: kde je a jak se k ní dostat? – Pudil R.
- Léčba otoků u chronické žilní nedostatečnosti – Nováková Z.
- Biofilmová probiotika nové generace, patentované kmeny, bakteriální lyzáty a možnosti jejich využití – Vagnerová H.

Geriatrický pacient v ordinaci praktického lékaře / garant prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

- Jak v praxi na predescribing – Topinková E.
- Novinky v léčbě osteoporózy – Matějovská Kubešová H.
- Obezita u seniorů – Bielaková K.

Závislosti / garant MUDr. Jiří Pokora

- Diagnostika a ústavní léčba závislosti na alkoholu a jiných návykových psychotropních látkách – Pokora J.
- Fungování a význam adiktologické ambulance v rámci péče (nejen) o závislé – Věchet D., Věchetová S.
- Centrum duševního zdraví a jeho role v zajišťování komplexní psychiatrické péče – Vachková L.

Infekční onemocnění

- Problematika HIV/AIDS v České republice ve 21. století – Jerhotová Z. (Přednáška sponzorovaná společností Gilead Sciences, s. r. o.)
- Léčba covidu-19 v roce 2023 z pohledu rizikových pacientů – Chrdle A. (Přednáška sponzorovaná společností Pfizer, spol. s r. o.)

Léčba chronické bolesti / garant MUDr. Michal Matias, FIPP

- Intervenční algeziologie – filozofie intervenční diagnostiky a léčby akutní a chronické bolesti – Matias M.
- Vybrané klinické situace vhodné pro intervenční léčbu bolesti – Matias M.
- Bolest zad – klinický algoritmus, možnosti intervenční léčby – Adam M.
- Bolest dolní končetiny, (pseudo)radikulární syndrom – Dušek L.

Dermatologie – projevy v obličeji / garantka MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D.

- Atopická dermatitida u dospělé populace – Kaščíková Z.
- Kožní projevy autoimunitních dermatóz – Nováková J.
- Klasické obličejové dermatózy – Vantuchová Y.
- Névy, prekancerózy a benigní nádory hlavy – Vejrová I.
- Maligní nádory hlavy – Vantuchová Y.
- Jak si poradit s kosmetickými problémy u svých pacientů – Michalčová S.

Antibiotika – nové strategie / garantka Mgr. Eva Krejčí, Ph.D.

- Multirezistentní bakterie v ambulantní péči – Krejčí E.
- Ambulantní léčba respiračních infekcí – Zelená H.
- Močové infekce a nová antibiotika – Stryjová L.

Rehabilitace / garant Bc. Tomáš Dvořák

- Diferenciální diagnostika pohybového systému, klinické testy – Marková K.
- Mýty ve fyzioterapii těhotných – Čiháková V.
- Význam přesné diagnostiky ve fyzioterapii – Dvořák T.

Vnitřní lékařství / garantka MUDr. Marie Pešková

- Bolesti kyčelních kloubů, třísel, stehna a dlouhá cesta k diagnóze – Beníšková M.
- Moderní možnosti terapie DM 2. typu – Schneidörfler R.
- Nefrotický syndrom – Pešková M.

Transsexualita / garantka Mgr. Hana Fifková

- Poruchy pohlavní identity (základní pojmy) – Weiss P.
- Klinická práce s transsexuálními klienty – Fifková H.
- Hormonální terapie u dospělých transsexuálních osob – Weiss V.
- Diskuze

FARMAKOTERAPIE AKTUÁLNĚ

- 166** PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.
Rostlinné přípravky v terapii benigní hyperplazie prostaty
- 171** MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.
Farmakoterapie chronické bolesti – současné principy léčby a nové léky

VE ZKRATCE

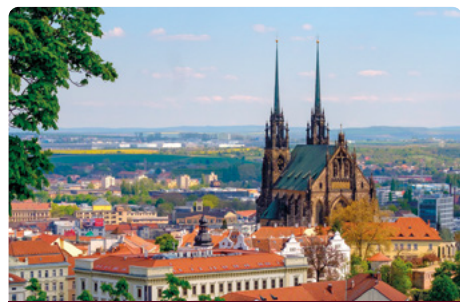
- 180** Mgr. Miroslava Kamenská
Hypo/hypervitaminózy – část 2. – Vitaminy rozpustné v tucích

NEJČASTĚJŠÍ CHYBY V DIAGNOSTICE

- 185** MUDr. Jan Hůlka
Ambulantní monitorace krevního tlaku

ZAZNĚLO NA KONGRESE

- 187** MUDr. Pavel Rutar
Deprese u somaticky nemocného; průvodce praktického lékaře



8.–9. 9. 2023 BRNO

MÍSTO KONÁNÍ: Hotel International Brno

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.



20.–21. 10. 2023 PRAHA

MÍSTO KONÁNÍ: O2 universum

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC



24.–25. 11. 2023 PLZEŇ

MÍSTO KONÁNÍ: Parkhotel Congress Center Plzeň

ODBORNÝ GARANT: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

REGISTRAČNÍ POPLATEK: Při včasné registraci zvýhodněný poplatek 1300 Kč, poté 1700 Kč, **50% SLEVA** pro lékaře do 35 let
Registrace a podrobné informace na **www.kongresmediciny.cz**

Biologická léčba migrény

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce hendikepujících nemocí na světě. Celosvětově se odhaduje, že migrénou trpí miliarda lidí na celém světě. V České republice je odhadem kolem milionu pacientů s migrénou, z toho více než 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou. Od roku 1993 máme k dispozici specifická akutní antimigrenika, triptany. Jejich nadměrné podávání může vést k sekundárně navozené bolesti hlavy z nadužívání léčby. Od roku 2020 je k dispozici cílená biologická profylaktická léčba, která výrazně snižuje počet migrenózních záchvatů a zlepšuje kvalitu života nemocného. Od roku 2022 je k dispozici i další akutní a profylaktická léčba, gepanty.

Klíčová slova: migréna, epizodická a chronická migréna, profylaktická léčba, antiCGRP profylaxe, gepanty.

Biologic treatment of migraine

Migraine is the third most common neurological disease. It is also one of the most disabling diseases in the world. About a billion people are suffering from migraine around the world. There are around one million patients with migraine in the Czech Republic. At least 50 000 women and men suffer from chronic migraine. Since 1993, we have had a specific acute antimigraine drug, triptans. Since 2020, targeted biological treatment has been available, which significantly reduces the number of migraine attacks and improves the patient's quality of life. Since 2022 another acute and prophylactic treatment, gepants, is available.

Key words: episodic and chronic migraine, prophylactic treatment, anti-CGRP treatment, gepants.

Migréna

Migréna je primárním typem bolestí hlavy. Jedná se o chronické onemocnění, které má závažné dopady na život trpícího jednotlivce. Nejedná se pouze o bolest, která pacienta paralyzuje. Migréna ovlivňuje také život pracovní a sociální. Výrazně zhoršuje vnímanou kvalitu života. Dle WHO se jedná o 6. nejvíce hendikepující onemocnění a 3. nejvíce invalidizující neurologickou diagnózu (po CMP a demenci) (1). Dle britských výzkumů se roční finanční náklady vynaložené na léčbu migrény pohybují kolem 150 milionů liber a ztráty způsobené neodpracovanými hodinami dokonce kolem 2,25 miliard liber (2).

Typickým projevem migrény je jednostranná pulzující bolest hlavy střední nebo silné intenzity. Bolest může být také

bodavá nebo je popisována jako zintenzivňující se tlak. Je lokalizována do spánků, do čela, ale také do oka. Bolest většinou začíná na jedné straně, strany se mohou během záchvatu střídát nebo se rozvinou oboustranně. Obvykle je doprovázena nepříjemnými vegetativními příznaky – nauzeou, zvracením, foto- nebo fonofobií nebo osmofobií. Někteří pacienti popisují pocit závratě, prekolapsové stavy nebo průjem. Bolest se zhoršuje fyzickou aktivitou, nemocný preferuje klid na lůžku. Jednotlivý neléčený (nebo neúspěšně léčený) záchvat trvá 4–72 hod. Mezi záchvaty je pacient obvykle bez potíží. K naplnění diagnostických kritérií musí proběhnout minimálně 5 takovýchto záchvatů (v případě migrény s aurou stačí 2 záchvaty) a jednotlivý záchvat musí splňovat minimálně 2 příznaky charakterizující bolest a jeden doprovodný příznak. Samotný záchvat

může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu, nebo-li prodrom (nápadné zívání, nápadná únava, chuť na sladké jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjemy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (3).

Přibližně u 20–30 % migreniků může být před nástupem vlastního záchvatu přítomna aura (nejčastěji rozšiřující se skotomy nebo světélkující fonémy, parestezie jednostranných končetin, neobratnost horní končetiny a jazyka, závratě, potíže s expresí, dysartrie, výjimečně ataxie). Tyto jevy obvykle trvají 5–60 minut. Aura se obvykle vyskytuje před samotným záchvatem bolesti, méně často i během bolesti a výjimečně i po odeznění bolestivého období, může být i samostatná bez vlastní bolesti. Je-li aura přítomna déle než 60 minut, ale méně než 7 dní, jedná se



MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava
petra.migalova@fno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):135-140

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2023

Přijato k tisku: 18. 5. 2023

o auru prolongovanou (4). Migrenici mohou mít záchvaty aury bez bolesti hlavy. U jednotlivého pacienta se mohou objevovat záchvaty bez aury i s aurou.

Spouštěč migrény se nazývá trigger. Ty jsou individuální pro každého pacienta, někdo je zná, někdo je ani během celého života neodhalí. U žen je to často hormonální kolísání během menstruačního cyklu (ovulace, menstruace). Častým spouštěčem bývá stres, nevyspání nebo přespání. Migrénu mohou vyvolat i potraviny – plísňové sýry, ostré kořeněné pokrmy, alkohol, červené víno. Vliv má i hladovění nebo nedostatečná hydratace. K odhalení triggerů může napomoci pravidelné vedení deníků bolesti.

Migréna má kromě prožitku bolesti složku periferní a složku centrální.

Periferní složka se projevuje unilaterálními kraniiálními autonomními symptomy projevujícími se během záchvatu migrény – lakrimace, zarudnutí oka, nazální kongesce, ptóza, otok víčka a pocení na čele nebo v obličeji (5). Tyto příznaky se však častěji objevují u clusterových bolestí hlavy nebo trigemonových autonomních bolestí hlavy.

Centrálním a méně známým doprovodným projevem je kožní alldynie, kterou můžeme najít až u 80 % pacientů. Projevuje se tak, že jev, který normálně nevyvolá bolest, jako kartáčování vlasů nebo dotyk na jiné části těla, vyvolá bolestivý vjem v oblasti hlavy, někdy i celé poloviny těla. Alldynie odezní po skončení vlastního záchvatu. Pacienti často nejsou schopni rozeznat, zda se již jedná o počínající migrénu nebo bolest krční páteře. Přítomnost alldynie může napovědět o chronifikaci migrény.

Podle počtu záchvatů za měsíc pak migrénu dělíme na epizodickou (EM) a chronickou (CM). Při nízkofrekvenční migréně má nemocný záchvat 4–8× do měsíce. Vysokofrekvenční/frekventní migréna postihuje pacienty více než 8× do měsíce, ale méně než 15×. Má-li nemocný bolest hlavy více než 15× za měsíc, z nichž více než 8 záchvatů splňuje diagnostická kritéria migrény a vyloučili jsme jinou příčinu bolestí hlavy, jedná se o migrénu chronickou (CM). 15 dní s bolestí hlavy ale nemusí znamenat, že každý den má pacient silnou migrénu s vegetativním doprovodem. Migrenózních

záchvatů musí být alespoň 8, v ostatní dny je bolest hlavy mírnější, spíše tlakového charakteru, často bez doprovodných příznaků a omylem jsou často považovány za samostatné tenzní bolesti místo součásti chronifikované migrény.

S narůstajícím počtem záchvatů začínají mít nemocní problémy v pracovním i osobním životě, klesá jejich produktivita práce, narůstá spotřeba analgetik, zhoršuje se nálada pacienta a narůstá depresivita. Migréna zcela ovládne život nemocného.

Chronifikace migrény a bolest hlavy z nadužívání akutní medikace

Migrenózní záchvat je u pacientů zpočátku uniformní. U žen často začíná v období menarche nebo po porodu, většinou však vzniká bez příčiny. Bolest se obvykle objevuje epizodicky nebo ve vazbě na menstruaci. Výskyt v rodinách je častý, byl prokázán 45% vliv genetiky (6). Postupem času u neléčené migrény narůstá počet záchvatů, u některých pacientů až do stadia chronické migrény. S počtem záchvatů se mění charakteristika bolesti, je tupější a tlakovější, často nemocné budí v noci. Doprovodné příznaky ustupují. Pacient sahá po dalších a dalších analgetících, ty postupem času ztrácí účinnost. Aby lék zabral, musí užít vyšší dávku nebo musí léky kombinovat. Neužije-li lék, rozbolí ho hlava. Vzniká sekundárně navozená bolest hlavy z nadužívání akutní medikace – medication overuse headache (MOH). Mnozí tito pacienti berou akutní léky již ráno po probuzení, preventivně z obavy z bolesti. Výjimkou nejsou ani lidé užívající více než 30 tablet sumatriptanu za měsíc. MOH je definována užitím běžných analgetik ve více než 15 dnech za měsíc, u triptanů a kombinovaných analgetik a opiátů a barbiturátů je to 10 dní.

Patofyziologie chronifikace migrény není zcela vysvětlena. Předpokládá se, že nárůst počtu záchvatů je dán strukturálními, fyziologickými a biochemickými změnami v mozku pacientů a dysregulací trigeminovaskulární nociceptce. Diagnostický marker migrény do dnes neexistuje. Klinickým markerem centrální senzitivace je kožní alldynie, která koreluje s množstvím a délkou záchvatů. Klíčem k chronifikaci migrény a její rezistenci může být právě centrální senzitivace (7).

Akutní a profylaktická léčba

K akutní léčbě záchvatu užíváme analgetika. Začínáme nesteroidními antiflogistiky – ibuprofenem, kyselinou acetylsalicylovou, indometacinem, diclofenakem, nimesulidem, pro jejich dobrý efekt, nebo neopiodními analgetiky jako je například paracetamol a metamizol. Efekt má i naproxen, který je na Slovensku považován za lék akutní i profylaktický. V minulosti byly dostupné ergotaminy, léky s dobrým účinkem, ale velkým rizikem vzniku bolesti hlavy ze závislosti. V dnešní době se jim snažíme zcela vyhýbat, někteří pacienti zvyklí na tuto medikaci však stále ještě v populaci jsou. Od roku 1993 máme k dispozici specifická antimigrenika – triptany. Není doporučeno na migrénu podávat opioidy, které vyvolávají hyperalgezii (8).

I přes veškeré akutní i profylaktické léky stále neumíme migrénu vyléčit. Začínáme vždy výběrem jedné z pěti tříd profylaktik s prokázanou účinností pomocí evidence-based medicíny (Tab 1). První dvě skupiny tvoří protizáchvatové léky – topiramát a valproát.

Topiramát má ve studiích nejvyšší účinnost (9). Perzistence na této léčbě je bohužel relativně nízká, zvláště kvůli jeho nežádoucím účinkům. Jeho nasazení musí být pozvolné pro riziko rozvoje reverzibilního kognitivního deficitu – porucha výbavnosti slov, zpomalení psychomotorického tempa.

Tab. 1. Skupiny perorální profylaktické léčby v ČR (podle SPC)

Skupina 1	Topiramát
Skupina 2	Valproát*
Skupina 3	Betablokátory (metoprolol, propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	Antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	Blokátory kalciových kanálů (flunarizin [#] a cinarizin)

*kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku, [§]léky neregistrované k léčbě migrény, ale s prokázanou účinností, [#]dříve registrovaný v ČR pro terapii migrény

Mezi další nežádoucí účinky patří depresivita, ztráta chuti k jídlu a hubnutí a rozvoj parestezií končetin. Účinné dávky dosáhneme postupnou titrací v řádu měsíců. V léčbě volíme nižší dávkování než v případě epilepsie, ale snažíme se o dosažení maximálně účinné a ještě dobře tolerované dávky. Jako efektivní lék hodnotíme, dojde-li k redukci záchvatů o 50 a více procent (10).

Valproát má také dobrou účinnost, nesmí však být pro vysoké riziko teratogenity užíván u žen ve fertilním věku. Mezi jeho další možné nežádoucí účinky patří přibírání na váze, elevace jaterních funkcí a navozená ospalost (10).

Do další třídy patří antidepresiva – venlafaxin a amitriptylin. Venlafaxin je poměrně dobře snášen, ze začátku může vyvolat sucho v ústech, ospalost nebo nespavost a nauzeu. Amitriptylin je kontraindikovaný u pacientů se známou poruchou rytmu, může však i u zdravých vyvolat bradykardii prodloužením QT intervalu. Mezi jeho časté nežádoucí účinky patří sucho v ústech, nauzea a ospalost (10).

Poslední 2 skupiny tvoří betablokátory – metoprolol, propranolol, bisoprolol a blokátory kalciového kanálu (cinarizin a dříve flunarizin). Betablokátory jsou nevhodné u astmatiků, mohou vyvolat bradykardii a hypotenzi, jsou referovány i poruchy spánku po večerní dávce a sexuální dysfunkce. Cinarizin může mít za nežádoucí účinek ospalost, hypotenzi, přibírání na váze a výjimečně i těs (10).

Profylaktikum vybíráme dle přidružených komorbidit jednotlivého pacienta. Nedošlo-li k redukci počtu migrén pod 50 % vstupních migrenózních dní při pravidelném užívání po dobu minimálně 3 měsíců, zkusíme další profylaktika nebo jejich kombinace. Problémem klasické profylaxe je bohužel nedostatečná účinnost, nízká perzistence léčby, ale také nežádoucí účinky podávaných léčiv (11). Do nedávné doby byly tyto léky jediné, co jsme mohli svým pacientům nabídnout. Specifická cílená léčba donedávna chyběla. Na náš trh se dostala v roce 2020 a její vznik je vázán k patofyziologii migrény.

Patofyziologie migrény

Patofyziologie migrény byla donedávna neznámá. Výrazný posun přinesl objev calci-

tonin gene-related peptidu (CGRP) v 80. letech 20. století. O téměř 10 let později se zjistilo, že v průběhu migrenózního záchvatu je hladina této molekuly, složené z 37 aminokyselin, ve venózní krvi v. jugulare výrazně zvýšená (12). Zvýšení hladiny CGRP po intravenózním podání vede k vyvolání migrény u migreniků, nezpůsobí ji však u zdravých kontrol. Tento neurotransmitter je uvolňován při stimulaci trigeminovaskulárního ganglia, iniciuje uvolňování oxidu dusnatého a později i senzitivizaci trigeminálního nervu. U pacientů s migrénou, zvláště u těch s chronickou formou, dochází k nadprodukcí CGRP (13, 14) (Obr. 1). Stále však nevíme, proč jsou někteří lidé přecitlivělí na zvýšenou hladinu CGRP a jiným lidem jeho zvýšená hladina nezpůsobí žádné potíže.

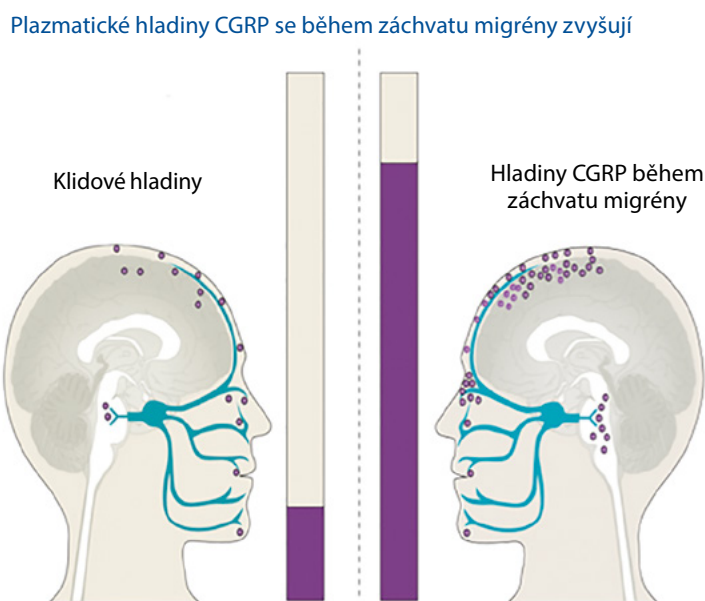
Má-li pacient pravidelně více než 4 migreny měsíčně a vyzkoušel více než 2 typy standardních profylaktik, z nichž alespoň jedno byl

protizáchvatový lék (ASM), které selhaly nebo byly pacientem intolerovány, splňuje pacient indikační kritéria k nasazení tzv. biologické léčby – antiCGRP monoklonálních protilátek.

Monoklonální CGRP protilátky

Monoklonální protilátky proti CGRP (antiCGRP) jsou bílkovinné molekuly o vysoké molekulové hmotnosti (145–16 000 Daltonů), které blokují CGRP receptor umístěný poblíž meningeálních cév, anebo ligandy CGRP (Obr. 2). Tyto IgG protilátky jsou vyráběny za pomoci rekombinační DNA technologie v buňkách ovarií čínského křečička nebo v buňkách kvasinky *Pichia pastoris*, humanizací je pak redukován jejich imunizační potenciál. Monoklonální protilátky jsou prvním specifickým lékem zasahujícím do kaskády bolesti u migrény. Imunoglobuliny působí periferně s vysokou cílovou specificitou a nízkou toxicitou. Díky dlouhému

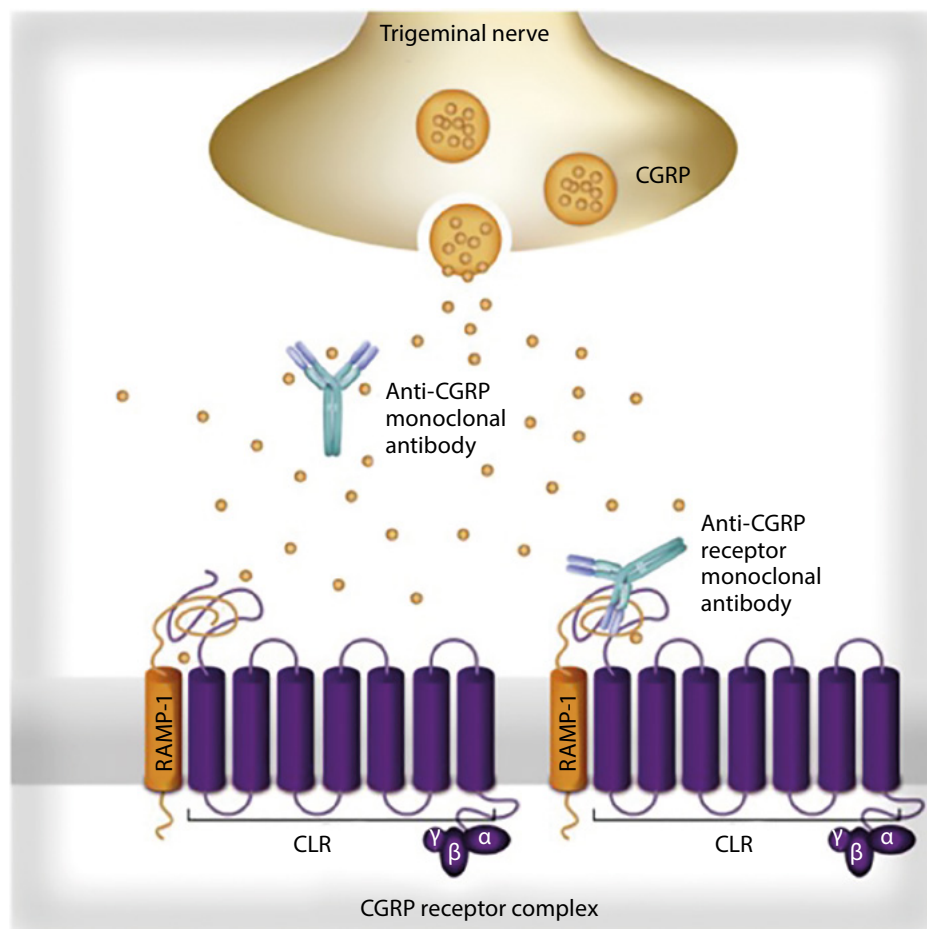
Obr. 1. Plazmatické hladiny CGRP během záchvatu migrény (18)



Tab. 2. Monoklonální CGRP protilátky v profylaxi migrény

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Typ protilátky	Humanizovaná	Plně humánní	Humanizovaná	Humanizovaná
Místo působení	Přímá vazba na CGRP	Vazba na CGRP receptor	Přímá vazba na CGRP	Přímá vazba na CGRP
Indikace	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
Podání	i. v. à 3 měsíce	s. c. à 28 dní	s. c. à 1 měsíc, s. c. à 3 měsíce	s. c. à 1 měsíc
Dávkování (mg)	100, 300	70, 140	225, 675 (při podávání à 3 měsíce)	120, 240 (iniciální dávka)
Registrace v ČR	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Úhrada ZP	od 2022	od 2020	od 2020	od 2020

CGRP – calcitonin gene-related peptide; mAb – monoklonální protilátka, EM/CM – epizodická/chronická migréna; i. v. – intravenózně; s. c. – subkutánně

Obr. 2. Monoklonální protilátka se váže na receptor nebo se váže přímo na CGRP (19)

biologickému poločas (cirkulace v plazmě 20–45 dní) je možno lék aplikovat 1× měsíčně nebo 1× za 3 měsíce subkutánně. Eliminace protilátek z organismu probíhá nespecifickou proteolytickou cestou přes endoplazmatické retikulum (postupné štěpení na jednotlivé aminokyseliny), tím je redukováno riziko hepatotoxicity nebo lékových interakcí (15).

V ČR je schválena úhrada 4 monoklonálních protilátek – erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab (Tab. 2). První tři z těchto preparátů se aplikují subkutánně předplněným perem. Eptinezumab je dostupný pouze v intravenózní formě. Plně humánní erenumab je blokátorem CGRP receptoru. Aplikuje se jednou za 28 dní v dávce 140 mg. Ostatní protilátky jsou humanizované. Fremanezumab a galcanezumab jsou ligandy CGRP, vážou se přímo na molekulu CGRP. Fremanezumab je humanizovaná protilátka IgG2, která se váže přímo na CGRP a zabraňuje jeho biologické aktivitě. Podává se v dávce 225 mg každých 30 dní nebo v podobě tří injekcí (675 mg) jednou za 3 měsíce. Galcanezumab je humanizovaná protilátka

IgG4. Vstupní booster 240 mg má navodit konstantní hladinu ligandu. Následně podáváme 1× měsíčně 120 mg preparátu. Eptinezumab je humanizovanou IgG1 protilátkou, která se váže přímo na CGRP, má rychlý nástup účinku a dlouhý poločas účinku. Podává se v dávce 100 mg v intravenózní formě po dobu 30 minut každé 3 měsíce. Účinky jednotlivých protilátek jsou srovnatelné. Všechny prokázaly v dlouhodobých studiích dostatečnou bezpečnost a účinnost u EM a CM (STRIVE, LIBERTY, HALO, FOCUS, EVOLVE, PROMISE). Srovnávací studie HERMES prokázala efekt erenumabu oproti topiramátu rychlejším nástupem účinku a menším množstvím nežádoucích účinků (16). Nežádoucí účinky této léčby jsou minimální. Jako nejčastější je uváděna bolest a zarudnutí v místě vpichu, pruritus. Z dalších nežádoucích účinků jsou referovány únava, přibírání na váze, výskyt aftů v ústech, svalové křeče po aplikaci, alopecie, nasofaryngitida. Nejobtížejším nežádoucím účinkem je zácpa, jejíž příčinou je nejspíše přítomnost CGRP receptorů ve střevech. Závažný nežádoucí účinek typu anafylaktické reakce byl zaznamenán velmi vzácně.

Léčba monoklonálními protilátkami v ČR

Preskripce monoklonálních protilátek je v ČR vázána na centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, která jsou zastoupena ve všech krajích ČR. Protilátky se nasazují u pacientů splňujících indikační kritéria a přehodnocuje se jejich efektivita každé 3 měsíce. Profylaxe je považována za účinnou, pokud dojde k redukci vstupních migrenózních dnů (MMD) minimálně o 50 % alespoň v jednom z hodnocených 3 měsíců. Z postmarketingových dat vychází účinnost monoklonálních protilátek ještě lépe než v dlouhodobých studiích. Délka užívání monoklonálních protilátek v ČR prozatím není stanovená, léky předepisujeme tak dlouho dokud jsou účinné. Na rozdíl např. od Německa tedy pacienty nemusíme po roce aplikace vysazovat s výhledem nasazení při zhoršení stavu. Z předchozích zkušeností víme, že u většiny pacientů dojde po vysazení antiCGRP protilátky k opětovnému nárůstu počtu MMD. Pacienti na biologické profylaxi jsou vedeni v českém registru Remig, který nám v budoucnu poskytne lepší statistická data ohledně účinnosti a nežádoucích účinků.

Nová antimigrenotika k akutnímu a profylaktickému podání – gepanty

Výzkum v léčbě migrény stále pokračuje. Na trhu je do konce roku 2022 k dispozici nové akutní antimigrenotikum – rimegepant. Jedná se o perorální lyofilizovaný blokátor receptoru CGRP ve formě rozpustné sublinguální tablety. Selektivně inhibuje vazodilataci bez vazokonstrikce, inhibuje neurogení zánět a tím zabraňuje přehnané signalizaci bolesti a osvobozuje od bolesti i nejvíce obtěžujících příznaků migrény (fotofobie, fonofobie, nauzea, zvracení) do 1,5 hodiny po užití. Předpokládaná doba účinnosti je 24 hodin, u některých pacientů až 48 hodin. Maximální denní dávka je 1 tableta – 75 mg, v profylaxi pak 1 tableta ob den. Interferuje s cytochromem CYP 3 A a CYP 3A4, neměl by být užíván u pacientů s těžkým poškozením jater nebo onemocněním ledvin v konečné fázi. Vliv užívání v těhotenství nebo kojení prozatím není znám, proto není jeho podávání doporučováno. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, závratě a infekty močového traktu. Rimegepant je registrován

VÍCE DNŮ BEZ MIGRÉNY

PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM PACIENTŮ

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

LEPŠÍ KONTROLA NAD MIGRÉNOU

V POROVNÁNÍ S TOPIRAMÁTEM⁶

Signifikantně vyšší účinnost pro více dnů bez migrény⁶

Príznivý bezpečnostní profil⁶

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST,

NA KTEROU SE MŮŽETE SPOLEHNOUT^{7,8,*,**}

JEDNODUCHÁ APLIKACE

Jedna injekce každé 4 týdny⁹

Nástup účinku již od prvního týdne podávání^{9,10, #}

PREVENCE MIGRÉNY



Plně humánní biologická léčba migrény.^{9,11,12}

Přímý blokátor CGRP receptoru.^{9,11,12}



aimovig™
erenumab

**PŘÍPRAVEK AIMOVIG (ERENUMAB) JE INDIKOVÁN
K PROFYLAXI MIGRÉNY U DOSPÝLÝCH,
KTERÍ TRPÍ MIGRÉNOU NEJMÉNĚ 4 DNY V MĚSÍCI.⁹**

Zkrácená informace • Aimovig 70 mg injekční roztok v předplněném peru • Aimovig 140 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje erenumabum 70 mg nebo 140 mg. **Indikace:** Přípravek Aimovig je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří trpí migrénou nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování:** Doporučená dávka je 70 mg erenumabu každé 4 týdny. U některých pacientů může být prospěšné podat dávku 140 mg každé 4 týdny. Dávku 140 mg je nutné podat buď jako jednu podkožní 140 mg injekci nebo jako dvě podkožní 70 mg injekce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Osoby citlivé na kaučuk (latex):** Kryt jehly léčivého přípravku obsahuje kaučuk. Může způsobit těžké alergické reakce. **Hypersenzitivní reakce:** Po uvedení přípravku na trh byly u erenumabu hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, angioedému a anafylaktických reakcí. **Zácpa:** Zácpa je častým nežádoucím účinkem erenumabu a je obvykle lehká nebo středně těžká. Ve většině případů byl nástup hlášen po první dávce erenumabu; nicméně u pacientů se zácpa objevila i později během léčby. Ve většině případů zácpa odezněla do tří měsíců. V období po uvedení přípravku na trh byla u erenumabu hlášena zácpa se závažnými komplikacemi. U některých pacientů byla nutná hospitalizace, včetně případů, kdy byl nutný chirurgický zákrok. Zácpa v anamnéze nebo současné užívání léčivých přípravků spojených se sníženou gastrointestinální motilitou může zvýšit riziko závažnější zácpy a možnosti komplikací souvisejících se zácpou. Pacienti mají být upozorněni na riziko zácpy a musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že zácpa nezmizí nebo se zhorší. Pokud se u pacientů objeví zácpa, mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Zácpa musí být léčena neprodleně, jakmile je to z klinického hlediska vhodné. Při těžké zácpě má být zváženo přerušení léčby. **Interakce:** Vzhledem k metabolickým cestám monoklonálních protilátek se neočekává vliv na expozici současně podaných léčivých přípravků. Ve studii se zdravými dobrovolníky nebyla pozorována interakce s perorálními kontraceptivy (ethinyl estradiol/norgestimát). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Aimovig v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. O používání přípravku Aimovig během kojení je možné uvažovat pouze v případech, kdy je to klinicky nezbytné. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky, zduření/edému a kopřivky, zácpa, pruritus, svalové křeče, reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Aimovig použit během 7 dní, pokud bude uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C), nebo znehodnocen. Pokud je uchováván při vyšší teplotě nebo po delší dobu, musí být znehodnocen. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1 předplněné pero nebo vícečetné balení obsahující 3 předplněná pera. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/18/1293/001-002, 004-005. **Datum první registrace:** 26.7.2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 20.02.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze v síle 140 mg.**

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

** NCT02456740 – v 52. týdnu byl podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 50\%$ snížení MMD oproti výchozí hodnotě DBTP (studie) – 61,0 % (u dávky 70 mg) a 64,9 % (u dávky 140 mg).

$\geq 50\%$ snížení WMD (Weekly Migraine days) u pacientů s CM (chronickou migrénou).

Reference: 1. Goadsby PJ, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2123–2132. 2. Tepper S, et al. Lancet Neurol 2017; 16:425–434. 3. Ashina M, et al. Cephalalgia 2018; 38(10):1611–1621. 4. Goadsby PJ, et al. Cephalalgia 2019; 39(7): 817–826. 5. Tepper SJ, et al. Neurology 2019; 92(20): e2309–e2320. 6. Reuter, U, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine: Results of a randomized active-controlled double dummy trial (HER-MES). Poster presented at: 63rd American Headache Society (AHS), Virtual Annual Scientific Meeting, June 3-6, 2021. 7. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. Cephalalgia. 2020; 40(6): 543–553. doi:10.1177/0333102420912726. 8. Goadsby, P.J., et al. (2020). One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. Neurology, 95(5), e469–e479. 9. SPC Aimovig. 10. Schwedt T, et al. J Headache Pain. 2018; 19:92. 11. SPC Ajovy. 12. SPC Emgality.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

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

CZ2303231717/03/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine

FDA, EMA i SUKL kakutnímu i profylaktickému užití. V profylaktickém užití se počítá s podáváním ob den. V akutní formě nemá rimegepant v České republice úhradu zdravotních pojišťoven, nepodléhá tedy preskripčnímu omezení a předepsat jej může každý lékař. O úhradě v profylaktickém podávání se nyní jedná se zdravotními pojišťovnami a jeho předpokládaná cena bude obdobná s ostatními antiCGRP.

I ostatní gepanty jsou malé molekuly blokující CGRP receptor. Jsou dostupné ve formě nosního spreje, rozpustných tablet nebo klasických tablet. 1. generace gepantů, vyvinutá před 15 lety se nedostala do prodeje kvůli potencionální hepatotoxicitě. Současná 2. generace gepantů je bezpečná. Americká FDA hodnotila ještě další 3 typy gepantů. Ubrogapant je schválen pro akutní použití v dávkách 50 mg a 100 mg ve formě tablet, maximální denní dávkou je užití 200 mg. Ve studiích uvádělo 61 % subjektů úlevu od

bolesti do 2 hodin po užití. Mezi nežádoucí účinky pak patří únava a nauzea. Atogepant je také studií lékem v prevenci EM i CM. Mezi popisované nežádoucí účinky patří únava, nauzea a zácpa. Posledním ze zkoumaných gepantů je vazegepant ve formě nasálního spreje a je určen k akutní léčbě (17).

Závěr

AntiCGRP profylaxe je první cílenou specifickou profylaktickou terapií migrény. Dosavadní výsledky jsou u obou typů léčby u EM a CM podobné. Velmi účinná je také v léčbě bolesti hlavy z nadužívání akutní medikace, kde nemusí na začátku léčby předcházet úplná detoxifikace. Aplikace je velmi jednoduchá a relativně pohodlná. Pro pacienty preferující intravenózní podání je již také dostupná varianta. Kontraindikací k užívání biologické profylaxe migrény není mnoho. Limitací je pouze závažné kardiální a cerebrální onemocnění, gravidita a laktace, závislost na návykových

látkách a mentální retardace neumožňující zhodnotit efekt léčby. Léčba má minimum nežádoucích účinků a prozatím žádné zjištěné lékové interakce. Monoklonální protilátky jsou dobře tolerovány, mají vysokou účinnost a prokazatelně zlepšují kvalitu života pacientů. Délka preventivní léčby prozatím není stanovena. Vzhledem k vysoké ceně léčby a preskripčním limitům pojišťoven v jednotlivých centrech prozatím není léčba dostupná pro všechny pacienty splňující kritéria preskripce. S příchodem gepantů na trh se blýská na lepší časy i pacientům s menším počtem intenzivních záchvatů, na které nedostatečně účinkují triptany nebo jsou kontraindikovány. Jejich preskripce nepodléhá omezení a může je předepisovat každý lékař. Přesto, že lék nemá úhradu pojišťovny, své místo na trhu si jistě brzy najde. V budoucnu navíc bude tvořit alternativu biologické profylaxe pro pacienty preferující tablety před injekčním či intravenózním podáním.

LITERATURA

1. Nežádal T. Chronická migréna. Neurol. praxi. 2019;20(2):115-120.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50 s. J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):104. doi: 10.1186/s10194-016-0699-5. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27844455; PMCID: PMC5108738.
3. Recober A. Pathophysiology of Migraine. Continuum (Minneapolis). 2021 Jun 1;27(3):586-596. doi: 10.1212/CON.0000000000000983. PMID: 34048393.
4. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf; 2015.
5. Barbanti P, Brighina F, Egeo G, et al. Migraine as a Cortical Brain Disorder. Headache. 2020 Oct;60(9):2103-2114. doi: 10.1111/head.13935. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851650.
6. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, et al. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. Headache. 1995 Feb;35(2):70-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502070.x. PMID: 7737864.
7. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache. 2011 Jul-Aug;51 Suppl 2:84-92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01955.x. PMID: 21770930.
8. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considera-

- tions. Clin J Pain. 2008 Jul-Aug;24(6):479-96. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816b2f43. PMID: 18574358.
9. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol. 2004 Aug;251(8):943-50. doi: 10.1007/s00415-004-0464-6. PMID: 15316798.
10. Russo M, De Rosa MA, Calisi D, et al. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits. Int J Mol Sci. 2022 Sep 27;23(19):11418. doi: 10.3390/ijms231911418. PMID: 36232720; PMCID: PMC9569564.
11. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia. 2015 May;35(6):478-88. doi: 10.1177/0333102414547138. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25164920.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990 Aug;28(2):183-7. doi: 10.1002/ana.410280213. PMID: 1699472.
13. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990 Aug;28(2):183-7. doi: 10.1002/ana.410280213. PMID: 1699472.
14. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. Handb Exp Pharmacol. 2019;255:121-130. doi: 10.1007/164_2018_201. PMID: 30725283.
15. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. Headache. 2019 Jun;59(6):951-970. doi: 10.1111/head.13510. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31020659.
16. Ehrlich M, Hentschke C, Sieder C, Maier-Peuschel M, Reuter U. Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study. J Headache Pain. 2022 Nov 15;23(1):141. doi: 10.1186/s10194-022-01511-y. PMID: 36380284; PMCID: PMC9664641.
17. Tepper D. Gepants. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2020;60(5):1037-1039. doi: 10.1111/head.13791.
18. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. Nat Rev Neurol. 2016 Oct 27;12(11):635-650. doi: 10.1038/nrneurol.2016.143. PMID: 27786243.
19. Moriarty M, Mallick-Searle T, Barch CA, et al. Monoclonal Antibodies to CGRP or Its Receptor for Migraine Prevention. JNP. October 15; 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.07.009.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v těchto databázích:
Ebsco a Bibliographia medica čechoslovaca

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Preventivní péče v České republice – co by měl praktik vědět

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

V málokteré zemi na světě mají praktičtí lékaři takovou roli v prevenci jako v České republice. Aktivně zasahují do všech oblastí prevence. Spolu se svými sestrami v ordinacích mají ze všech zdravotníků nejlepší příležitost k působení na pacienty v oblasti primární prevence. Hrají zcela klíčovou roli v prevenci sekundární a ve screeningových programech, které jsou její součástí. Spolu s lékaři ostatních specializací působí v terciární prevenci. A zcela specifické poslání mají v prevenci kvartérní.

Čeští praktičtí lékaři by měli vynikat ve znalostech z oblasti prevence a zprostředkovávat informace svým pacientům. Měli by umět vysvětlit screeningové programy, jejich přínos a možná rizika.

Lékařem doporučená preventivní opatření a aktivity na podporu zdraví by měly vycházet z vědeckých důkazů nebo silného odborného konsenzu. Podklady pro sekundární a terciární prevenci jsou zakotveny v Doporučených diagnostických a terapeutických postupech SVL ČLS JEP pro všeobecné praktické lékaře (DP, www.svl.cz).

Klíčová slova: praktický lékař, prevence primární, sekundární, terciární a kvartérní, screening.

Preventive care in the Czech Republic – what the general practitioner should know

In few countries in the world do general practitioners have such a role in prevention as in the Czech Republic. They actively intervene in all areas of prevention. Together with their nurses in surgeries, they have the best opportunity for all health professionals to influence patients in the field of primary prevention. They play a crucial role in secondary prevention and in the screening programs that are part of it. Together with doctors of other specializations, it works in tertiary prevention. And they have a very specific mission in quaternary prevention.

Czech general practitioners should excel in knowledge in the field of prevention and mediate information to their patients. They should be able to explain screening programs, their benefits, and possible risks.

Preventive measures and health-promotion activities recommended by physicians should be based on scientific evidence or strong professional consensus. The basis for secondary and tertiary prevention is embedded in the Practical guidelines of the Czech Society of General practitioners.

Key words: general practitioner, primary, secondary, tertiary, and quaternary prevention, screening.

Úvod

Prevence je souhrn opatření k zabránění nebo oddálení vzniku nemocí a jejich komplikací. Prevence zahrnuje aktivity a intervence na úrovni jednotlivce, rodiny, komunity i celé společnosti. Prevence poskytovaná ve zdravotnictví je integrální součástí péče o zdraví a poskytování lékařské péče v různých oborech.

Praktické lékařství hraje v prevenci zásadní roli. Vyplyvá to z postavení praktického lékaře v systému péče o zdraví, z charakteru jeho odborné práce i vztahu k pacientům a komunitě, ve které pracuje. Všeobecný praktický lékař má nejlepší předpoklady a příležitosti být klíčovým zprostředkovatelem populačních strategií prevence a podpory zdraví. Je k tomu předurčen svými vědomostmi, znalostí pacienta a jeho ro-

diny, znalostí anamnézy a prostředí, ve kterém žije a pracuje a schopností posoudit hodnoty a preference pacienta (1). I v oblasti prevence zapojuje lékař humánní a etické aspekty a základním motivem jeho péče je dobro pro pacienta.

Primární prevence

Primární prevence je zaměřena na podporu zdraví a předcházení nemocí, případně



doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha
bohumil.seifert@lf1.cuni.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):141-146

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

oddálení jejich vzniku (snížení jejich incidence), a to působením směřujícím k odstranění nebo snížení vlivu známých rizikových faktorů nebo zvýšení vlivu faktorů protektivních. Týká se celé populace a na ni jsou také zaměřeny populační intervence ve prospěch zdravého způsobu života, jako jsou například protikuřácké programy, omezování reklamy a daň na alkohol, propagace zdravých potravin a pohybové aktivity, programy na zvýšení bezpečnosti na komunikacích, při práci, atd. Výstupy těchto opatření se nepochybně podílejí na trendech v očekávané délce života a délce života ve zdraví ve společnosti.

Všeobecný praktický lékař (VPL) ve svém působení v primární prevenci vychází ze znalosti rizikových faktorů nejčastějších onemocnění a efektivity intervencí, které je mohou ovlivnit. I v této oblasti se musí lékař kontinuálně vzdělávat a třídit informace, aby jeho intervence byly individuálně přijatelné ve prospěch pacienta i společnosti. Primární prevence je zaměřena především proti tzv. civilizačním chorobám s největším podílem na morbiditě a mortalitě; kardio-metabolickým onemocněním, mezi které řadíme onemocnění srdce a cév, diabetes mellitus a chronická onemocnění ledvin, a proti nádorovým onemocněním. Zároveň se rozšiřuje portfolio infekčních onemocnění, proti kterým lze preventivně očkovat. Do agendy primární prevence praktického lékaře patří i protiúrazová prevence, poradenství k oddalování degenerativních změn pohybového aparátu a prevence poruch duševního zdraví.

Primární prevence poskytovaná VPL je bohatým souborem činností a zahrnuje:

- výchovu k zachování a podpoře zdraví,
- očkování proti přenosným chorobám,
- poradenství, např. při volbě povolání, při cestách do zahraničí, sportovních aktivitách,
- systematickou preventivní činnost, realizovanou komplexními preventivními prohlídkami,
- příležitostné intervence na podporu zdraví a proti zjištěným rizikovým faktorům.

K poradenství a intervencím má VPL příležitost při systematické preventivní činnosti i při každé konzultaci, kdy hodnotí individuální

riziko závažného onemocnění pacienta, vztahované k problému, který prezentuje.

VPL má k dispozici podklady pro dietní poradenství a ovlivňování životního stylu pacientů, které jsou obecně přijímány jako zásady snižující riziko civilizačních onemocnění. Tyto zahrnují:

- zanechání nebo omezení kouření,
- zvýšení podílu vlákniny ve stravě,
- omezení spotřeby červeného masa,
- omezení konzumace alkoholu,
- udržování ideální tělesné hmotnosti,
- pravidelná pohybová aktivita,
- omezení stresových situací,
- bezpečné sexuální chování,
- ochrana před nadměrným sluněním,
- ochrana před expozicí karcinogenům v zaměstnání.

Pro podrobnější informace na podporu zdravého životního stylu a výživy lze pacienty odkázat na ověřené informace na Národním zdravotnickém informačním portálu, NZIP (2), nebo portálu Státního zdravotního ústavu, SZÚ (3). Doporučení optimální pohybové aktivity nabízí stránky Světové zdravotnické organizace, WHO (4).

VPL klade důraz na opatření v primární prevenci podle informací, které získá o rizikových faktorech z anamnézy rodinné, osobní, pracovní, kuřácké, alergologické, u žen též gynekologické a u obou pohlaví sexuologické. Další informace mohou přinést vyšetření somatická, biochemická, zobrazovací metody a další, která mohou mít charakter orientační (tj. screeningová), nebo jsou již cílená, k potvrzení či vyloučení pracovní hypotézy. Pak ovšem již přesahují rámec primární prevence.

Zvláštní pozornost by měl věnovat praktický lékař léčbě závislosti na tabáku. Kromě techniky „krátkých intervencí“ jsou další postupy popsány v materiálu Léčba závislosti na tabáku v ordinaci praktického lékaře – Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře v jeho aktualizaci z roku 2022 (5). S ohledem na programy sekundární prevence zaměřené na následky kouření (CHOPN, karcinom plic) se jeví jako přínosné ukládat si informaci o kouření do záznamů pacienta strukturovaně a periodicky intervenovat, případně zachytit dosažení nálože 20 balíčkoroků.

Metodiku krátkých intervencí v primární péči zaměřených proti rizikovým faktorům neprenosných onemocnění lze nalézt na webu WHO (6).

Evropa je plná nových trendů v oblasti intervencí ke zdravému způsobu života, které jsou relevantní právě pro poradenství v ordinaci VPL a zejména s ohledem na primární prevenci. Hovoří se o tzv. „social prescribing“ a „green prescribing“. Obecně se jedná o doporučení aktivit ve vztahu k přírodě a komunitě, které přispívají k fyzickému a duševnímu zdraví. V současné době už jsou k dispozici metaanalýzy, které dokládají jejich přínos (7, 8). Doporučení mohou mít různé podoby a příklady z různých zemí zahrnují např. více času stráveného v přírodě, 15 minut denně procházka v parku, 5 hodin měsíčně v lese, zahradničení nebo komunitní aktivity k zlepšování životního prostředí.

Primární prevence kardiovaskulárních chorob

Pro praktického lékaře je klíčové stanovení absolutního kardiovaskulárního rizika, podle kterého u bezpříznakových osob řídí rozhodnutí o zahájení preventivních intervencí a jejich intenzitě. U bezpříznakových osob s výrazně zvýšenými hodnotami jednotlivých rizikových faktorů (celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-cholesterol ≥ 6 mmol/l, krevní tlak $\geq 180/110$ mmHg) nebo diabetes mellitus 2. typu či diabetes mellitus 1. typu s mikroalbuminurií je absolutní kardiovaskulární riziko automaticky vysoké a hned by měla být zahájena příslušná opatření. Jedinci s vysokým kardiovaskulárním rizikem by měli být co nejdříve diagnostikováni, vedeni k zásadním změnám životního stylu a měla by jim být poskytnuta příslušná farmakoterapie. Doporučený postup SVL ČLS JEP Prevence kardiovaskulárních onemocnění ve své aktualizaci z roku 2022 popisuje způsob stanovení kardiovaskulárního rizika a následná opatření (9). Vychází z podrobnějšího doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 (10).

Osobám s nízkým kardiovaskulárním rizikem ($< 5\%$) poskytneme rady, jak tento příznivý stav udržet. U osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($\geq 5\%$) a u těch, kteří vysokého rizika dosáhnou ve věku do 60 let života, ihned zahájíme preventivní opatření. Tabulky jsou

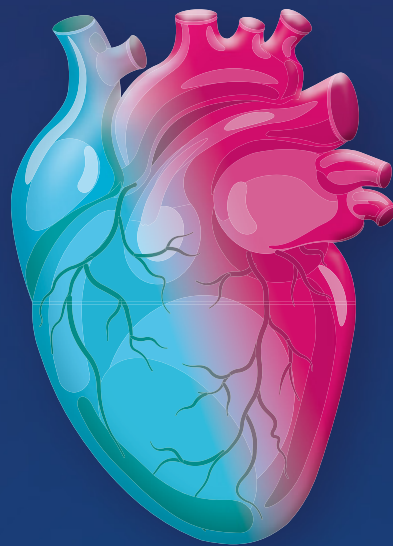
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater, nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslík šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 5 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetraksoaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s původním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoké rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SE. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: **1.** SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. **2.** Grassi G, *et al.* Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. **3.** Battershill A.J, *et al.* Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. **4.** Widimský J. jr, *et al.* Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1-19. **5.** Leonetti G, *et al.* Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59-64. **6.** Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

vhodným nástrojem k demonstraci významu změny životního stylu, např. zanechání kouření nebo špatných stravovacích návyků.

Doporučení v oblasti primární prevence nádorových onemocnění jsou prakticky shodná se zásadami kardiometabolické prevence, některá jsou specifická pro určitou lokalizaci nebo typ nádoru, jako např. slunění u nádoru kůže. VPL může v poradenství vycházet z Evropského kodexu proti rakovině (11) a z informací poskytovaných Světovou nadací pro výzkum rakoviny (12) a Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny, IARC (13).

Příkladem primární protinádorové prevence nádoru děložního hrdla je očkování proti lidskému papilomaviru (HPV). Očkování je hrazené z veřejného zdravotního pojištění u děvčat i chlapců mezi 13. a 14. rokem. Vzhledem k tomu, že nádorové onemocnění souvisí s poruchami genomu, je možnost primární eliminace nádorů zatím v nedohlednu. Zvažují se programy genetického testování vybraných dědičných chorob (např. nádorů karcinomu prsu a prostaty). Lze očekávat, že v budoucnu se genetické testování stane významnou agendou v primární péči.

Zvláštní kapitolu by zasloužila agenda očkování v ordinaci VPL, která má nejen odborné, ale také právní, organizační i ekonomické aspekty. Očkování patří mezi nejúčinnější a nákladově nejefektivnější preventivní opatření. Je popsáno Doporučeném postupu SVL ČLS JEP Očkování v ordinaci praktického lékaře, profylaxe malárie a cestovních průjmů z roku 2009 a v aktualizaci na stránkách www.svl.cz. Přibývá očkování pojišťovnami hrazených i u VPL z veřejných prostředků (tetanus, chřipka, pneumokok, klíšťová encefalitida).

Do kapitoly primární prevence patří i preventivní opatření před cestou do zahraničí, která doporučí VPL. Cestování má mnoho aspektů, které souvisí se zdravotním stavem cestovatele a spolucestovatelů, destinací cesty, charakteristikami a specifickými riziky oblasti a předpokládaným chováním a trávením času na cestě nebo v místě pobytu. I v této oblasti musí VPL sledovat novinky a udržovat své kompetence.

Sekundární prevence

Sekundární prevence zahrnuje včasný záchyt a ovlivňování již vzniklého onemocnění.

Stejně jako prevence primární, je především zaměřena na kardiometabolická (KMO) a onkologická onemocnění, která jsou nejčastější příčinou morbiditu a mortality.

Cílem sekundární prevence KMO je jejich včasné odhalení a zahájení příslušných intervencí. Nemocní s již diagnostikovaným aterosklerotickým nebo metabolickým onemocněním jsou prioritní skupinou pro sekundární preventivní intervence. Cílem a zároveň ukazatelem efektivní prevence u pacienta s manifestním aterosklerotickým onemocněním je:

- zanechání kouření, zdravá výživa, přiměřená pohybová aktivita, BMI < 25 kg/m²,
- hodnoty TK < 140/90 mmHg a < 130/80 u diabetiků,
- cílové hodnoty LDL-cholesterolu podle výše věku a aktuálního doporučení,
- normoglykemie u diabetiků,
- správně užívaná další preventivní farmakoterapie (základ antiagregancia, hypolipidemia, antihypertenziva).

Nemocní po prodělaném infarktu myokardu, při chronickém srdečním selhání a při asymptomatické systolické dysfunkci levé srdeční komory v důsledku ICHS by měli užívat betablokátory a inhibitory ACE. Nemocní se zvýšeným rizikem tromboembolické příhody jsou indikováni k antikoagulační léčbě.

Léčebné přístupy zahrnují také invazivní intervence, jako jsou implantace náhrad a kardiostimulátorů. V poslední době zahrnují také zásahy do genomu a tvorby některých mediátorů jako je endoteliální růstový faktor (pro zvýšení revaskularizace myokardu).

Role VPL v sekundární prevenci onkologických onemocnění spočívá především ve včasném záchytu nádorů a prekanceróz u symptomatických pacientů, v identifikaci asymptomatických pacientů s vysokým rizikem pro sledování u specialistů a v účasti ve screeningových programech.

VPL by měl vychovávat pacienty v tom smyslu, aby věnovali pozornost varovným známkám, jako jsou nehojící se nebo krvácející eflorescence na kůži, rezistence neznámého původu, neustupující chrapot nebo kašel, změny v pasáži moči a stolice, krev ve stolici nebo v moči, trvalá bolest, nevysvětlitelný úbytek hmotnosti. VPL by měl být schopen pacientům vysvětlit význam cílených pre-

ventivních činností jako jsou vyšetření kůže, cytologie děložního hrdla, vyšetření prsů, vyšetření konečníku, vyšetření stolice na okultní krvácení, popřípadě kolonoskopie, vyšetření plic, prostaty, vyšetření moči a dalších laboratorních markerů a v rámci své preventivní činnosti také vyšetření, která jsou v jeho kompetenci, provádět.

VPL by měl u každého pacienta zvažovat s ohledem na jeho anamnézu, případně prezentované symptomy, výsledky fyzikálního vyšetření a pomocných vyšetření, individuální onkologické riziko. Riziko výskytu nádorů v populaci se mění s věkem. Kromě toho lze u některých konkrétních nádorů identifikovat hereditární a familiární vazby a další okolnosti, které mění asymptomatickou populaci na vysoce rizikovou a na populaci s průměrným (nízkým) rizikem. Vysoce rizikové osoby jsou nebo by měly být zařazeny do dispenzárních programů vedených specialisty. Role VPL zde spočívá:

- v podílu na vyhledávání těchto osob,
- ve sdílení péče o tyto osoby s příslušným specialistou,
- v kontrole plnění dispenzárních programů (pacienta, specialisty).

Příkladem jsou ženy se zvýšeným rizikem nádoru prsu, pacienti s kožními prekancerózami, příbuzní 1. stupně pacientů s nádory tlustého střeva atd.

Pro osoby s průměrným rizikem jsou určeny pravidelné preventivní prohlídky, jejichž součástí je onkologická prevence a screeningové programy. Kromě anamnézy se onkologická prevence skládá z fyzikálního vyšetření, zejména vyšetření kůže, vyšetření prsou, varlat a konečníku. Následovat by měla obecná i cílená preventivní intervence a poučení pacienta o vlastní nádorové sebekontrolě. Součástí je laboratorní vyšetření a kontrola účasti osob na screeningových programech.

Pro závažná a relativně častá nádorová onemocnění, ovlivnitelná ve svém vývoji při záchytu v časném stadiu, které se vyskytují v definované populaci a pro jejichž záchyt existuje levná a nezatěžující depistážní metoda s přiměřenou senzitivitou a specificitou, se zavádějí screeningové programy. V České republice se daří rozvíjet stávající, a také uvádět nové screeningové programy.

Od padesáti let věku v jednoráčním intervalu a od 55 let ve dvouročním intervalu je součástí prevence screeningu karcinomu tlustého střeva a konečníku. Role praktického lékaře (event. ambulantního gynekologa) zahrnuje získání věkově příslušné osoby pro screening, poskytnutí informace o významu screeningu, o principu testu na okultní krvácení a v informaci o možnosti screeningové kolonoskopie jako alternativy k testu na okultní krvácení. Vlastní test přítomnosti hemoglobinu v doma odebrané stolici se provádí od 1. ledna 2020 výhradně kvantitativním imunochemickým testem, a to buď v ordinaci VPL v POCT režimu na vhodném přístroji nebo v laboratoři. V obou případech musí metoda splňovat požadavky:

- kvantitativní odběr vzorku stolice,
- možnost kvantitativního stanovení hemoglobinu v hodnotách od 15 µg/g stolice,
- zapojení do systému externí kontroly kvality.

Horní věková hranice pro TOKS je v současné době dána biologickým stářím pacienta a jeho schopností absolvovat diagnostický program v případě pozitivitu testu. Praktický lékař interpretuje výsledek testu a v případě jeho pozitivitu zajišťuje kolonoskopii v akreditovaném Centru pro screeningovou kolonoskopii. Zajišťuje přípravu střeva před výkonem. Normální kolonoskopie znamená na 10 let vyřazení ze screeningu. O dalším případném kolonoskopickém sledování rozhoduje endoskopista na základě histologického vyšetření.

U žen je prováděn v tříletém intervalu screening karcinomu děložního hrdla a od 45 let každé dva roky mamografický screening karcinomu prsu. VPL se zajímá o účast na těchto programech v rámci preventivních prohlídek a na mamografii ženy také odesílá.

Od 1. ledna 2022 byl spuštěn program časného zachytu karcinomu plic ve věkové skupině 55–74 let. VPL identifikují kuřáky se zátěží 20 balíčků a výše, provádějí u nich protikuřáckou intervenci pokud stále kouří, a pokud souhlasí s účastí v projektu, posílají je na ambulantní pneumologii, event. přímo na pracoviště, která jsou akreditována k provádění názkozátěžového CT plic.

V přípravě je program časného zachytu rakoviny prostaty prostřednictvím testu PSA, který by mohl být spuštěn v roce 2024.

V případě screeningu kolorekta a plic mají VPL k dispozici příslušné kódy a úhradové mechanismy. Je dobré na tomto místě připomenout, že v žádné jiné zemi na světě nehrají praktičtí lékaři takovou roli ve screeningových programech jako v České republice.

Nejlepší příležitosti pro opatření v primární i sekundární prevenci skýtají preventivní prohlídky. Druhy preventivních prohlídek, kdo je provádí, jejich obsah a časové rozmezí udává Vyhláška č. 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách, která byla aktualizovaná Vyhláškou č. 317/2016 Sb. Preventivní prohlídky u VPL jsou prováděny v rozmezí dvou let, zpravidla po uplynutí 23 měsíců pro provedení poslední preventivní prohlídky (14). Moderní ambulantní software lékaře upozorní na termín příští preventivní prohlídky pacienta a může být uzpůsoben tak, aby příslušnou osobu zadaným způsobem (e-mail, SMS) vyzval. Účast na preventivních prohlídkách v poslední době sice narůstá, ale stále se daří pokrýt jen něco přes 30 % populace, což je hranice, za kterou zdravotní pojišťovny přiznávají bonifikaci.

Početivý rozbor zjištěných skutečností s pacientem, vyhodnocení rizik, poskytnutí informací, popřípadě individuální edukace, identifikace rizikových faktorů a návrh na jejich ovlivnění jsou nejvíce atraktivní součástí preventivní prohlídky pro pacienta a mohou do budoucna zabezpečit dlouhodobou spolupráci. Na zjištění z preventivních prohlídek navazují potřebná opatření, která obvykle vycházejí z příslušných doporučených postupů. Prevenci je třeba efektivně, pokud možno strukturovaně dokumentovat a v určitých intervalech také vyhodnocovat. Poradenství je vhodné podpořit psanými nebo elektronickými laickými informacemi, případně vhodnými odkazy na internetové informační zdroje.

Motivaci praktických lékařů provádět opatření v rámci primární a sekundární prevence kardiometabolických a nádorových onemocnění podporují bonifikační programy pojišťoven.

Terciární prevence

Terciární prevence zahrnuje opatření po již proběhlé atace choroby (infarkt, cévní

mozková příhoda, komplikace diabetu, nádorové onemocnění) a překrývá se v mnohém se zásadami uvedenými u sekundární prevence a dispenzarizace. Cílem terciární prevence je předejít zhoršování onemocnění a jeho komplikacím. Patří sem doporučení zdravého životního stylu a pohybové aktivity k udržení kondice, sledování a léčba pacientů s chronickým onemocněním, včasná intervence u hrozících komplikací, včasný záchyt recidivy nádoru nebo nádoru duplicitního.

Jedná se o agendu, jejíž význam v populaci i v ordinaci praktického lékaře stále roste. Specializovaná pracoviště nejsou schopna pokrýt narůstající počty chronicky nemocných pacientů, VPL a jeho tým tak hraje klíčovou roli v zajištění nebo sdílení péče o tyto pacienty a může významně ovlivnit kvalitu a prognózu jejich života.

Kvartérní prevence

Kvartérní prevencí rozumíme předvídání a předcházení důsledků progredujícího a nevléčitelného onemocnění, které zkracuje život nebo snižuje jeho kvalitu. Týká se především zajištění dostupnosti algeziologické léčby, provádění derivačních výkonů endoskopickým stentováním, radioterapie metastáz nebo ortopedických intervencí pro zachování mobility. Zahrnuje i výživová opatření, psychologickou a sociální podporu při omezení soběstačnosti.

V současné době je tento termín používán častěji pro označení strategie v primární péči, která zahrnuje identifikaci rizik nadměrné medikalizace pacienta, jeho ochranu proti zbytným invazivním vyšetřením a naopak doporučení k postupům eticky přijatelným. Naléhavost této strategie zdůrazňuje Evropská větev Světové organizace všeobecných praktických/rodinných lékařů WONCA (15). Moderní medicína zásadně přispívá lidem, ale je také zdrojem vedlejších účinků. Neplatí, že čím více medicíny, tím lépe. Nadměrná diagnostika (overdiagnosis) a nadměrná léčba (overtreatment) jsou na vzestupu; rozvíjí se s představou, že odhalení nemoci v časném stadiu vždy příznivě ovlivní běh nemoci (16). Může ale také spotřebovávat zdroje, prodlužovat čekací doby potřebnějších pacientů, zvýrazňovat nerovnosti v přístupu k péči, zvyšovat riziko iatrogenních poruch a poškodit

pacienty i zdravé občany. Praktičtí lékaři mají významnou příležitost ovlivňovat ve smyslu

kvartérní prevence poskytování péče a působit na občany ve smyslu racionálních postupů.

To se často neobejde bez potřebného komunikačního úsilí.

LITERATURA

1. Seifert B, Pfeiferová M, Větrovský T, Beneš V. Prevence a podpora zdraví; v Seifert B, Býma S. Všeobecné praktické lékařství, 3. vydání. Praha: Galén; 2019. p. 189-206.
2. NZIP: Prevence a zdravý životní styl. <https://www.nzip.cz/modul/prevence-zdravy-zivotni-styl>. Výživa zdravé populace. <https://www.nzip.cz/kategorie/3-vyziva-zdrave-populace>
3. Zásady správné výživy. <https://www.nzip.cz/clanek/173-zasady-spravne-vyzivy>. Zásady výživy jednoduše pro každého. <https://www.nzip.cz/clanek/4-zaklady-vyzivy-jednoduse-pro-kazdeho>.
4. SZÚ: Košťálová A, Mužíková L: Výživa na vlastní pěst. Available from: http://www.szu.cz/uploads/documents/czpz/edice/plne_znani/brozury/vyziva_na_vlastni_pest.pdf.
5. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020. ISBN 978-92-4-001512-8 (electronic version). ISBN 978-92-4-001513-5 (print edition).
6. Šťastný B, Králíková E, Býma S, Seifert B. Léčba závislosti na tabáku v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Noveizace 2022. SVL. ISBN 978-80-88280-36-1.
7. WHO: Integrated brief interventions for noncommu-

nicable disease risk factors in primary care: the manual. BRIEF project. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058551>.

8. Coventry PA, Brown JV, Pervin J, et al. Nature-based outdoor activities for mental and physical health: Systematic review and meta-analysis, SSM – Population Health Volume 16, December 2021. 100934. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100934>.

9. Robinson JM, Breed MF, Green Prescriptions and Their Co-Benefits: Integrative Strategies for Public and Environmental Health. doi:10.3390/challe10010009. Challenges. 2019;10:9. doi:10.3390/challe10010009.

10. Táborský M, Vrablík M. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. SVL ČLS JEP 2022. ISBN 978-80-88280-34-7.

11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227-3337. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2021->

ESC-Guidelines-on-cardiovascular-disease-prevention-in-clinical-practice.

12. IARC, WHO: Evropský kodex proti rakovině – 12 způsobů. Jak omezit riziko rakoviny. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/cs>.

13. WCRF (World Cancer Research Fund International): Diet, activity and cancer. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>.

14. WCRF/IARC. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: Global Perspective - The Third Expert Report. World Cancer Research Fund International; 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>.

15. Vyhláška č. 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách, aktualizovaná vyhláškou č. 317/2016 Sb.

16. WONCA Europe: Position Paper on overdiagnosis and action to be taken. Available from: <https://www.woncaeurope.org>.

17. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, et al. BMJ. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. Evid Based Med. 2018;23:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367314>.

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

Seminář a ultrazvukové vyšetření periferních žil dolní končetiny s doporučením pro klinickou praxi

PŘEDNÁŠKY

- Chronické žilní onemocnění dolních končetin, doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)
- Klinická anatomie periferních žil dolních končetin (důležité vztahy a perličky pro kliniku) – prof. MUDr. David Kachlák, Ph.D. (Ústav anatomie 2. LF UK)
- Chirurgická léčba varikózního syndromu DK – MUDr. Marek Šlais (Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol)
- Praktická část – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

ODBORNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Kardiologickou klinikou
2. LF UK a FN Motol

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023

dostupný na
online.solen.cz

PARTNER


Pierre Fabre
Médicament



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



Význam adrenalinového autoinjektoru

MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D.

Anacarde, s. r. o., ordinace alergologie a klinické imunologie, Mníšek pod Brdy

Adrenalin aplikovaný pomocí adrenalinového autoinjektoru představuje život zachraňující rychlou léčbu anafylaxe. Aplikace adrenalinu pomocí adrenalinového autoinjektoru vede k časnějšímu dosažení vrcholové hladiny v séru ve srovnání s aplikací adrenalinu pomocí intramuskulární jehly a stříkačky. Článek přináší data o preskripci na základě optimální diagnostiky (příklad anafylaxe po potravině) a použití adrenalinového autoinjektoru.

Klíčová slova: adrenalin, adrenalinový autoinjektor, anafylaxe po potravině, komponentová diagnostika.

The importance of adrenaline autoinjector

Adrenaline delivery via adrenaline autoinjectors represents a rapid and life-saving first-line treatment of anaphylaxis. Adrenaline administration via autoinjector results in the more rapid achievement of peak systemic delivery of adrenaline. This paper brings data about adrenaline autoinjector prescription based on the optimal diagnostics (example of component resolved diagnostics in food-induced anaphylaxis) and the adequate usage of adrenaline autoinjector.

Key words: adrenaline, adrenaline autoinjector, food-induced anaphylaxis, component resolved diagnostics.

Úvod

Anafylaxe je závažná systémová hypersenzitivní reakce, která postihuje více systémů organismu, může být způsobena řadou vyvolávajících faktorů a může být fatální. Příznaky začínají krátce – během sekund až minut – po kontaktu s vyvolávající příčinou dochází k systémovým alergickým projevům na kůži, v dýchacím ústrojí, v trávicím systému a v krevním oběhu (1).

Základním patofyziologickým mechanismem anafylaxe je rozvoj abnormální reakce hypersenzitivity charakterizované degranulací bazofilů a mastocytů, při které se uvolňuje histamin a jiné substance. Tyto efektorové buňky jsou aktivovány rozličnými mechanismy, jedním z nejčastějších je uplatnění IgE, jehož nadprodukce je součástí tzv. senzibilizace organismu. Uvolněné mediátory ve tkáních a orgánech působí příslušným patofyziologickým efektem s odpovídající klinikou manifestací (2).

Základem život zachraňujícího terapeutického postupu je polohování pacienta a časná intramuskulární aplikace adrenalinu. Adrenalin, hormon dřeně nadledvin, má silný sympatomimetický účinek na α - i β -adrenergní receptory, což je významné hlavně pro kardiovaskulární systém a hladké svaly. Dilatace hladkých svalů je důležitá především pro bronchodilatační účinek adrenalinu v respiračním traktu. Při správné intramuskulární injekci působí během několika sekund (1, 3). Dle studie Wormové et al. aplikace adrenalinu pomocí adrenalinového autoinjektoru (AAI) EpiPen vede k dřívějšímu dosažení vrcholové hladiny adrenalinu v séru ve srovnání s aplikací adrenalinu pomocí standardní intramuskulární jehly a stříkačky (3).

Aplikace adrenalinu jako léku první volby ve zvládání anafylaxe stále není samozřejmostí. Mapování vyšetřovacího procesu pacienta v riziku anafylaxe a pojmenování bariér v preskripci/použití adrenalinového autoin-

jektoru je jednou z možností, jak tuto situaci zlepšit. Například mapování cesty pacienta z pediatrického urgentního příjmu ukazuje význam adekvátní edukace a vybavení pacienta (jeho zákonných zástupců) adrenalinovým autoinjektorem. Výstupem tohoto opatření byl příjem pacientů, kteří byli již v první linii lépe zabezpečeni a bylo snazší je pozorovat (4). Průzkum, který mapoval bariéry v preskripci, citoval náklady, nepřítomnost předchozí reakce nebo dokumentované alergie (5). V případě nepoužití AAI u pacientů, kteří jej měli již předepsaný, uváděl nedostupnost AAI u pacientů v daný kritický okamžik (5, 6).

Vyvolávající příčiny – to nejsou „jen“ hmyzí jedy

Publikace, které se zaměřily na příčiny anafylaxe, ukázaly podstatné zastoupení různých spouštěčů – nejen alergie na jed blanokřídlého hmyzu. Statistika z USA z let 2005–2014 ukázala nárůst počtu vyšetření dětí na urgentním



MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D.
Anacarde, s. r. o., ordinace alergologie a klinické imunologie, Mníšek pod Brdy
magdalenah@centrum.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):147-150

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2023

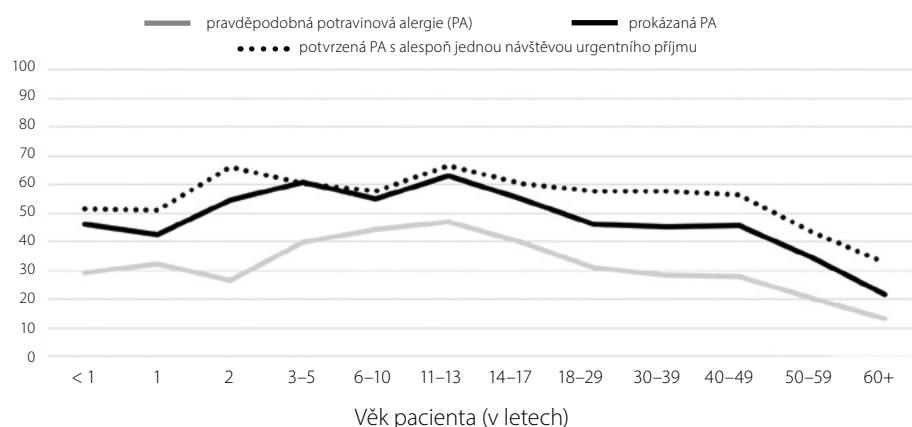
Přijato k tisku: 7. 6. 2023

příjmu z důvodu anafylaxe indukované potravinou (7). Nejčastěji byly zastoupeny arašíd, následovány stromovými ořechy a semeny (7). Studie SchoolNut prováděná v Melbourne v Austrálii mezi adolescenty alergickými na potraviny zaznamenala časté alergické reakce (44,4 %) a anafylaxi (9,7 %) na potraviny, kde byly arašíd a stromové ořechy nejčastější potravinové spouštěče. Adolescenti s astmatem a ti, kteří trpí více než dvěma potravinovými alergiemi, byli v největším riziku (8).

Data z Evropského registru anafylaxe z let 2007 až 2015 o dětech a adolescentech popisují potraviny jako nejčastější vyvolávající příčinu (66 %), následovanou anafylaxi v důsledku alergie na jed blanokřídlého hmyzu (19 %). Kravské mléko a slepičí vejce byly převažující spouštěče ve skupině dětí do dvou let, lískový oříšek a kešu u předškoláků a arašíd napříč všemi věkovými kategoriemi (9). Ve skupině dospělých (18–64 let) a seniorů (> 65 let) byla nejčastější vyvolávající příčinou alergie na jed blanokřídlého hmyzu, následovaná alergií na léky (nejčastěji antibiotika a analgetika), méně častou příčinou byla potravinová alergie (10).

Bělohávková et al. publikovali v roce 2021 výsledky registru potravinových alergií DAFALL (Database of Food Allergy) v České republice (tříleté sledování, zahrzeno 1 747 pacientů s nově diagnostikovanou potravinovou alergií z téměř celé České republiky, z toho 22 % kojenců, 26 % dětí od 1 do 6 let věku, 25 % dětí mezi 7. a 18. rokem a 27 % pacientů dospělých) (11). Z hlediska závažnosti splňovalo 4,5 % všech potravinových reakcí kritéria anafylaxe. Jejimi nejčastějšími spouštěči byly arašíd (26,9 % anafylaxi), mléko (13,4 % anafylaxi) a na třetím místě kešu (12 % anafylaxi). Spektrum potravinové alergie u nás má svá specifika: nízký výskyt reakcí na sóju a pšeničnou mouku, vysoký výskyt reakcí na semena (zejména české specifikum – mák), vzrůstající význam kešu ořechu, zejména u malých dětí. Vysoký počet reakcí na arašíd v české populaci byl překvapením a předmětem dalších analýz bude, zda převažují reakce celkové v rámci senzibilizace zásobními proteiny semen, nebo zda se jedná o reakce charakteru orálního alergického syndromu mediované převážně Bet v 1 homologními molekulami (11). Na dalších místech ořechů a semen, jejichž zásobní proteiny působí ana-

Obr. 1. Současná preskripce adrenalinového autoinjektoru – pacienti v riziku anafylaxe pro potravinovou alergii – závislost na věku pacienta



(Převzato z: Sicherer SH, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 June;8(6):1854-1864)

fylyxi se umístily: lískový ořech, vlašský ořech, sezam a mák (11).

Gupta et al. určili podíl dětí a dospělých s potravinovou alergií a současně s anamnézou alespoň jedné celkové alergické reakce – anafylaxe: děti 42,3 % z dětí s potravinovou alergií a 51,1 % dospělých s potravinovou alergií. Mezi dětmi/dospělými konkrétní potraviny s největším podílem pacientů s anamnézou anafylaxe byly: (podíl dětí/podíl dospělých): arašíd 59,2 % / 67,8 %, stromové ořechy 56,1 % / 61,3 %, krevety (51,1 % / 56,6 %) a ryba (49,0 % / 56,5 %) (12, 13).

Obrázek 1 ukazuje procentuální zastoupení preskripce adrenalinového autoinjektoru u pacientů s rizikem anafylaxe pro potravinovou alergii, kde na ose x je věk pacienta (14). Na tomto grafu je v souladu s epidemiologickými daty vidět, že anafylaxi po potravině nejsou ohroženi pouze dětští pacienti. V odhalení takovýchto pacientů napomáhá v současnosti i komponentová diagnostika – stanovení specifického IgE proti molekulárním alergenům.

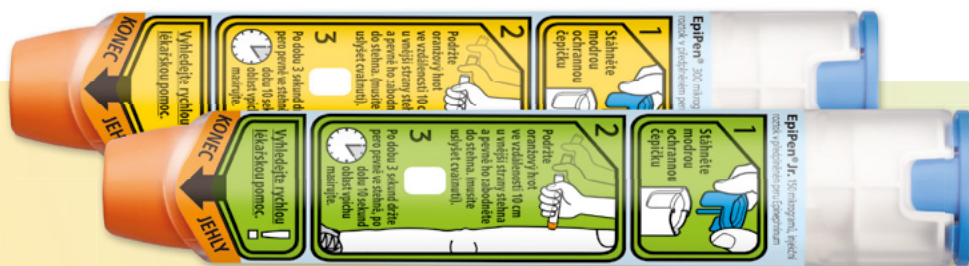
Rizikové faktory a kofaktory

Dle některých autorů jsou „rizikové faktory“ obecným termínem, pod který lze zahrnout jakýkoliv faktor, který může vést k závažnější alergické reakci. Patří sem augmentující – zesilující faktory, komorbidita pacienta a kofaktory (15), zatímco jiní autoři rozlišují mezi rizikovými faktory a kofaktory (16).

V současnosti se dle dat z Evropského Registru Anafylaxe za nejdůležitější ukazatel zvýšeného rizika závažné anafylaxe považují vyšší věk a průvodní mastocytóza (17).

Rizikovým faktorem fatálního průběhu anafylaxe obecně je opožděné podání adrenalinu, což je faktor ovlivnitelný a zřetelný. Dalším rizikovým a dobře ovlivnitelným faktorem je správné polohování pacienta dle klinických symptomů. Při hemodynamické nestabilitě, poklesu krevního tlaku v důsledku distribuční povahy anafylaktického šoku (vazodilatace, zvýšená cévní permeabilita, únik tekutiny do interstitia) je třeba pacienta polohovat do Trendelenburgovy polohy se zvýšenými dolními končetinami. Naopak má-li pacient respirační obtíže v důsledku bronchospasmu (působením histaminu) je nutné pacienta uložit do polohy v polosedě. Stabilizovaná poloha je indikována pro pacienta v bezvědomí.

Tzv. kofaktory mohou vysvětlit, proč může být alergen tolerován, vyvolat mírnou reakci nebo u stejného jedince indukovat anafylaxi. Kofaktory mohou mít dva různé účinky: a) snižovat práh, takže závažná alergická reakce je vyvolána menšími dávkami alergenu nebo b) zvyšovat závažnost – kdy je anafylaxe vyvolána dávkou alergenu, která by byla bez kofaktoru tolerována (15). Kofaktory hrají roli u dospělých ve 30 % a u dětí v 18 % případů. Nejčastější kofaktory anafylaxe jsou fyzická námaha, nesteroidní protizánětlivé léky, alkohol, menstruace, infekce, některé léky, extrémní teplota vzduchu, abúzus kanabisu, stres. Většina anafylaktických reakcí indukovaných fyzickou námahou je ve vztahu k požití potravin, na které je pacient alergický (FDEIA – food derived exercise induced anaphylaxis). V predikci ohrožení pacienta touto reakcí významně pomůže komponentová diagnostika. Data o FDEIA se zaměřují na pře-



ZAREGISTRUJTE VY NEBO VAŠI PACIENTI DATUM POUŽITELNOSTI (EXPIRACE) PERA EPIPEN. PŘIPOMENEME VÁM VČAS TERMÍN VÝMĚNY PERA.

Rádi bychom Vás informovali o novince pro Vás a Vaše pacienty. Na [www stránkách anafylaxe.cz](http://www.anafylaxe.cz) můžete **registrovat expiraci pera EpiPen**. Registraci může udělat sám pacient, lékař nebo lékárník.

Registrace je velmi jednoduchá. Zadáte pouze telefonní číslo a datum expirace. Expiraci je možné zadat ručně (měsíc a rok) a nebo pomocí QR kódu z krabičky EpiPenů.

Tři týdny před vypršením expirace obdrží pacient SMS s výzvou k výměně pera.

Při případném vypršení dostane další SMS upozornění.

Pevně věříme, že Vám tato jednoduchá aplikace usnadní práci s pacienty a Vaším pacientům zajistí, aby jejich EpiPen nebyl expirovaný.

WWW.ANAFYLAZE.CZ

Základní informace o přípravku: EpiPen 300 mikrogramů a EpiPen Jr. 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Složení: EpiPen 300: 1 ml obsahuje 1 mg adrenalinu (epinephrinum). Jedna dávka 0,3 ml obsahuje 300 mikrogramů (0,3 mg) adrenalinu. EpiPen Jr. 150: 1 ml obsahuje 500 mikrogramů adrenalinu (epinephrinum). Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 150 mikrogramů (0,15 mg) adrenalinu. Oba přípravky dále obsahují disociátan sodný a chlorid sodný. **Indikace:** Akutní léčba těžké alergické reakce (anafylaxe) způsobené například hmyzím bodnutím nebo kousnutím, potravinami, léky nebo jinými alergeny, stejně jako idiopatickou nebo námahou vyvolanou anafylaxí. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Obvyklá dávka je 300 µg intramuskulárně. Pokud po 1. dávce nedojde ke klinickému zlepšení stavu, nebo pokud se stav zhorší, může být po 5-15 minutách od 1. aplikace nezbytná aplikace druhé injekce. **Pediatrická populace:** Běžná dávka pro pediatrického pacienta je 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti. **Děti a dospívající nad 30 kg hmotnosti:** Obvyklá dávka je 300 mikrogramů intramuskulárně. **Děti s hmotností 15 až 30 kg:** Obvyklá dávka je 150 mikrogramů intramuskulárně. Více viz platné SPC. **Kontraindikace:** Nejsou známy. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek se smí aplikovat pouze do vnější strany stehna. Pokud je to možné, je ideální končetinu během aplikace znehybnit. Je doporučována jemná masáž v okolí místa vpichu. Pacienti musí ihned po podání 1. dávky volat tísňovou linku 112 a požádat o rychlou lékařskou pomoc. Mimořádné opatření je třeba u pacientů s onemocněním srdce. Více viz platné SPC. **Interakce:** Zejména pro pacienty užívající léky, které mohou zapříčinit srdeční arytmii: Účinky adrenalinu mohou být zvýšeny tricyklickými antidepresivy, IMAO, inhibitory COMT, hormony štítné žlázy, theofylinem, oxytocinem, parasymptolytiky, některými antihistaminiky (difenhidramin, chlorfenamin), levodopou a alkoholem. **Dále:** Adrenalin inhibuje sekreci inzulínu, a tím zvyšuje hladinu glukózy v krvi. Beta stimulující účinek může být potlačen současným podáním beta blokátorů. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky spojené s alfa a beta receptorovým působením adrenalinu mohou zahrnovat účinky jednak na oběhový systém (tachykardie, hypertenze) a jednak na centrální nervový systém. Více viz platné SPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte Auto-Injektor v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte při teplotě do 25 °C, chraňte před chladem nebo mrazem. **Balení:** 0,3 ml x 1 nebo 2 auto-injektory. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Do 28. 2. 2023: Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. Od 1. 3. 2023: Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EpiPen 300: 78/448/99-C, EpiPen Jr. 150: 78/447/99-C. **Datum poslední revize textu:** 13. 9. 2022. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

EPI-2023-0211

nici jako vyvolávající faktor, v těchto případech je většinou kauzálním alergenem – proteinem omega-5-gliadin pšenice, proti němuž můžeme stanovit hladinu specifického IgE. Ve Středozeří se zdá být nejčastějším vyvolatelem FDEIA lipid transfer protein (LTP) (18), jako příklad můžeme uvést lipid transfer protein Pru p 3 broskve. V dalších studiích jsou jako nejčastější kofaktory potravinové alergie uváděny léky skupiny nesteroidních antirevmatik, následované fyzickou námahou a opět rostlinné alergeny z rodiny lipid transfer proteinů jako nejčastější kauzální alergeny (15).

Komu předepsat adrenalinový autoinjektor pohledem potravinové alergie

Autoinjektor s adrenalinem by měl být předepsán každému, kdo prodělal potravinovou anafylaxi, kdo zareagoval systémovou reakcí na stopové množství potravinového alergenu včetně kožního kontaktu nebo inhalace potravinového aerosolu. AAI musí být vybaven astmatik s prokázanou IgE mediovanou senzibilizací a alespoň minimální reakcí na nejrizikovější proanafylaktické potraviny: ořechy, arašidy, semena, některé ovoce (vyjma orálního alergického syndromu v rámci pylově-potravinové zkřížené reaktivity), ryby, koryše, měkkýše, mléko a vejce (19).

V prevenci potravinových anafylaxi je důležité vytipování, vybavení a edukování rizikových pacientů – tj. i těch, kteří dosud žádnou anafylaxi neprodělali. Stanovení hladiny specifického IgE proti molekulárním alergenům je rozhodující ve zhodnocení dalšího ohrožení celkovou reakcí u pacienta s potravinovou alergií. Anafylaxe je asociována s určitými komponentami – molekulárními alergeny. Nejrizikovější proanafylaktické komponenty jsou: omega-5-gliadin u pšenice, LTP u ovoce, zásobní proteiny ořechů a semen typu vicilin, konglutinin, legumin, 2S albumin, kasein mléka, ovomukoid vajíčka, parvalbumin ryb, tropomyosin koryšů a měkkýšů a hevein u latex fruit syndromu (15, 19).

Potravinový alergik s vyšší bazální hladinou tryptázy (suspektní nebo potvrzený syndrom aktivace mastocytů včetně systémové mastocytózy) musí být rovněž vybaven AAI (19).

Význam správného vybavení adrenalinovým autoinjektorem vyplývá i z čísel anafylaxe v důsledku alergie na potraviny, kdy se většina případů odehraje doma nebo venku (15). Je proto také potřeba vybavit AAI potravinového alergika se systémovým charakterem reakcí a nedostupnou pohotovostní péčí. Pacient se systémovým charakterem reakce a současně s jazykovou bariérou u nás či kdekoli na světě musí být rovněž vybaven AAI (19).

Závěr

Včasná aplikace adrenalinu je spolu s polohováním pacienta dle dominantních klinických příznaků: v případě kardiovaskulárních (hypotenze) – do Trendelenburgovy polohy, v případě respiračních příznaků (dušnosti) – v polosedě – nejdůležitějším krokem v léčbě anafylaxe. Adrenalin představuje život zachraňující léčbu. Neexistuje žádná absolutní kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Při správné intramuskulární injekci působí adrenalin během několika sekund. Aplikace adrenalinu pomocí adrenalinového autoinjektoru vede k dřívějšímu dosažení vrcholové hladiny adrenalinu v séru ve srovnání s aplikací adrenalinu pomocí intramuskulární jehly a stříkačky.

Adrenalin jako lék první volby ve zvládání anafylaxe stále není samozřejmostí. Mapování vyšetření pacienta v riziku anafylaxe a pojmenování bariér v preskripci/použití adrenalinového autoinjektoru je jednou z cest, jak tuto situaci zlepšit. Pokroky v diagnostice – komponentová diagnostika – stanovení hodnot specifického IgE proti proanafylaktogenním potravinovým molekulárním alergenům – zásadně přispívají ke správnému vyhodnocení rizika celkové reakce pacienta a k adekvátnímu vybavení pacienta adrenalinovým autoinjektorem.

LITERATURA

- Petrů V, Krčmová I. Anafylaxe – urgentní alergický stav. *Remedia*. 2009;19:205-209.
- Kučera P, Cvačková M. Patofyziologie anafylaxe. *Alergie*. 2008;3:197-204.
- Worm M, Nguyen DT, Rackley R, et al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:21.
- Lee J, Rodio B, Lavelle J, et al. Improving anaphylaxis care: The impact of a clinical pathway. *Pediatrics*. 2018;141(5).
- Warren CM, Zaslavsky JM, Kan K, et al. Epinephrine auto-injector carriage and use practices among US children, adolescents, and adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;121(4):479-91.
- Robinson M, Koplin JJ, Field MJ, et al. Patterns of carriage of prescribed adrenaline autoinjectors in 10- to 14-year-old food-allergic students: A population-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2019;7(2):437-43.
- Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, et al. National

- trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):538-44.
- McWilliam VL, Koplin JJ, Field MJ, et al. Self-reported adverse food reactions and anaphylaxis in the SchoolNuts study: A population-based study of adolescents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(3):982-90.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-1137.e1.
- Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
- Bělohávková S, Kopelentová E, Štádl J, et al. Registr potravinových alergií DAFALL – konečné výsledky sledování. *Alergie*. 2021;(Supl. 1):7-15.
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6).
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and Se-

- verity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e185630. [PubMed: 30646188]
- Sicherer SH, Warren CM, Dant C, et al. Food Allergy from Infancy through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 June;8(6):1854-1864.
- Bilo MB, Martini M, Tontini C, et al. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):4-17.
- Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67(10):1316-8.
- Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322-1330.
- Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1643-53.
- Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. 5. kapitola: Projevy potravinové alergie. *Edice Postgraduální medicíny. Mladá fronta, a. s.*; 2016.

Plicní embolie, aktuální přístup v diagnostice a léčbě

MUDr. Adam Koudelka^{1,4}, prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.^{1,4}, MUDr. Michaela Habánová^{2,4},
MUDr. Petr Lokaj, Ph.D.^{3,4}

¹Klinika interní, geriatry a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

³Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

⁴Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Plicní embolie patří mezi tři nejčastější akutní kardiovaskulární příhody. S ohledem na doprovázející symptomy ji vždy zvažujeme v rámci akutních stavů dušnosti a bolestí na hrudi. Její incidence stále roste se zlepšující se dostupností laboratorních a zobrazovacích metod. Úmrtnost na počet případů naopak klesá. Se zavedením přímých perorálních antikoagulancií do běžné praxe a novým rozšířením jejich doporučení i mezi onkologicky nemocné se významně zjednodušuje její léčba. Toho lze s výhodou využít nejen při léčbě nemocniční, ale především u vhodně vybraných pacientů léčených výlučně ambulantně. V následujícím textu se věnujeme aktuálnímu přístupu v diagnostice a léčbě s důrazem na platné doporučené postupy.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, předtestová pravděpodobnost, tromboembolická nemoc, riziková stratifikace.

Pulmonary embolism, the current approach in diagnosis and treatment

Pulmonary embolism is one of the three most common emergent cardiovascular events. Concerning the related symptoms, it is always considered an urgent state of dyspnoea and chest pain. Its incidence is still increasing with the improving availability of laboratory and imaging methods. On the other hand, per case mortality is decreasing. With the introduction of direct oral anticoagulants into daily practice and the new extension of recommendations also among oncology patients, its treatment is significantly simplified. This can be useful not only in hospital treatment but especially in properly selected patients treated exclusively on an outpatient basis. In the following article, we focus on the current approach to diagnosis and treatment with an emphasis on recent guidelines.

Key words: anticoagulation, pre-test probability, risk stratification, venous thromboembolism.

Úvod

Plicní embolie (PE) je akutně vzniklá obstrukce plicnice a jejího povodí embolem neboli vmetkem. Nejčastěji se jedná o embolus trombu z žilního řečiště končetin a pánve, tedy tromboembolickou nemoc (TEN). Stále nepřekonaným postulátem při vzniku žilního trombu je tzv. Virchowova triáda (1). Méně často jde etiologicky o embolus s původem netrombotickým. Ten může být tvořen nádorovými buňkami u solidních tumorů prorůstajících do žilního řečiště, tukovými emboly při traumatu dlouhých kostí, vzduchovými emboly při komunikaci velké

žil se zevním okolím, embolií cizím tělesem v souvislosti s vaskulárními intervencemi, septickým embolem při pravostranné endokarditidě či embolií plodovou vodou, tzv. anafylaktoidní těhotenský syndrom (1, 2). Následující text se týká TEN vzhledem k její převažující incidenci, netrombotické PE se již dále nevěnuje.

Incidence PE roste úměrně s věkem. Udávána je v rozmezí 39–115 případů na 100 000 obyvatel za rok, u hluboké žilní trombózy (HŽT) pak 53–162/100 000 obyvatel za rok. Mezi muži a ženami není v incidenci pozorován žádný rozdíl. Jedná se o třetí nejčas-

tější akutní kardiovaskulární onemocnění po infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhodě (CMP) (3, 4). V rozvinutých zemích je TEN nejčastější příčinou mateřské mortality (5).

Klinicky se obvykle projevuje bolestí na hrudi, dušností, presynkopou, synkopou či hemoptýzou (4). Bolest při PE může být typická pleurální při periferní embolii s plicním infarktem či anginózního charakteru při přetížení pravé komory (PK) a myokardiální ischemii (6). Závažnost PE závisí na rozsahu poškození plicního řečiště a dále také na předchozích komorbiditách omezujících kompenzační možnosti kardiovaskulárního



MUDr. Adam Koudelka
Klinika interní, geriatry a praktického lékařství, FN Brno
Koudelka.Adam@fnbrno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):151-156

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2023

systému. Patofyziologické důsledky PE vznikají komplexem následujících příčin. Hypoxemie a dušnost vzniká zvětšením mrtvého prostoru při ventilačně-perfuzním nepochybně (1). U rozsáhlých embolií, spojených se vznikem plicní hypertenze, může dojít k prohloubení arteriální hypoxemie uplatněním pravolevého zkratu desaturované krve přes defekt srdečního septa (6). Hemodynamické projevy PE vznikají při akutně zvýšeném afterloadu PK. Akutní plicní hypertenze není způsobena pouze prostou mechanickou obstrukcí plicního řečiště, ale i reakcí na uvolněné vazokonstrikční látky (serotonin, tromboxan A2) samotným embolem (1). U pacientů bez předchozí plicní či srdeční choroby vyvolá plicní hypertenzi až postižení více než 30–50 % řečiště plicnice. Hemodynamický následek představuje v souladu se známým Frank-Starlingovým zákonem dilatace PK, která je výhodná pouze do jisté míry. Při výrazném stupni dilatace vede k její systolické dysfunkci. Akutní adaptace PK je možná jen do úrovně středního tlaku v plicnici kolem 40 mmHg. Zvýšením pravostranných tlaků dochází k přesunu mezikomorového septa doleva s omezením diastolického plnění levé komory. To společně s omezeným výdejem PK snižuje preload levé komory, a tím i srdeční výdej. Hypotenze, obstrukční šok, až srdeční zástava jsou nejtěžšími projevy embolie (6). PE řadíme mezi tzv. 4 T reverzibilních příčin srdeční zástavy a v diferenciální diagnostice zástavy ji vzhledem k obdobným klinickým projevům zvažujeme společně s IM, srdeční tamponádou a tenzním pneumotoraxem (7). Méně častou komplikací PE je paradoxní embolie otevřeným foramen ovale nebo jinou síňovou či komorovou vadou srdečního septa. Při akutním zvýšení pravostranných tlaků stoupá riziko embolizace nově uplatněným pravolevým zkratem. Paradoxní embolií do mozkových tepen vzniká ischemická CMP. Při embolii do viscerálních tepen dochází k akutní střevní ischemii s rozvojem cévního ileu. U embolie do periferních tepen se vyvíjí kritická končetinová ischemie a dále embolie do koronární tepny představuje jednu z příčin IM 2. typu (2, 3).

Literatury věnující se TEN neustále přibývá. Z aktuálních doporučení odborných společností jsou pro běžnou klinickou praxi zásadní následující:

1. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu

akutní plicní embolie z r. 2019 a jejich přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností (ČKS) a Doporučený postup České angiologické společnosti k akutní žilní trombóze z r. 2020.

2. Doplňující doporučení pro specifické klinické situace představují Kardio-onkologické doporučení ESC z r. 2022 s kapitolou k léčbě TEN u onkologických pacientů, Doporučení ESC pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství z r. 2018 a jejich souhrn připravený ČKS.
3. K chronické tromboembolické plicní hypertenzi (CTEPH) jakožto chronické komplikaci TEN se vážou Doporučení ESC pro diagnózu a léčbu plicní hypertenze z r. 2022.

Diagnostika

Po zhodnocení klinického stavu a EKG určíme, zdali se jedná o pacienta hemodynamicky nestabilního či stabilního. Při hemodynamické nestabilitě předřazujeme před další vyšetření akutní transtorakální ultrazvuk srdce u lůžka k posouzení funkce PK a případnému vyloučení alternativních diagnóz. Při dobré funkci PK je embolie jako hlavní příčina nestabilního stavu vyloučena (4).

U stabilního pacienta pokračujeme před indikací laboratorních a radiologických vyšetření stanovením tzv. předtestové klinické pravděpodobnosti embolie. První možností je použití validovaných skórovacích systémů. Mezi nejužívanější patří Wellsovo, a dále ženevské skóre v původní verzi nebo verzi zjednodušené

(Tab. 1). Druhou možností představuje stanovení předtestové pravděpodobnosti empiricky dle klinického úsudku. Předtestová pravděpodobnost nabývá tří stupňů: nízká, střední a vysoká pravděpodobnost. Ve zjednodušené verzi skórovacích systémů pak dvou stupňů: PE pravděpodobná a nepravděpodobná (4). Podíl pacientů s následně potvrzenou PE ze všech vyšetřovaných lze předpokládat ve zhruba 10 % s nízkou předtestovou pravděpodobností, 30 % při střední a 65 % při vysoké pravděpodobnosti (8).

U pacientů s nízkou a střední předtestovou pravděpodobností následuje stanovení D-dimerů. Při použití zjednodušené verze skórovacích systémů stanovujeme D-dimery, pokud je součet bodů PE nepravděpodobná. D-dimery vznikají jako produkt fibrinolýzy a zvyšují se v plazmě při aktivované hemokoagulaci, tedy i při TEN. U těchto pacientů má normální hladina D-dimerů vysokou negativní prediktivní hodnotu a přítomnost TEN je vysoce nepravděpodobná. Stanovení D-dimerů umožní bezpečně vyloučit z dalšího vyšetřování zhruba 34 % ambulantních pacientů. Naopak jejich pozitivní prediktivní hodnota je nízká a neumožňuje potvrzení diagnózy PE jen na základě jejich zvýšení. To bývá časté i v souvislosti s nádorovým onemocněním či při zánětu. U osob starších 50 let by mělo být zváženo užití na věk adjustovaných hodnot (věk $\times$ 10 μ g/l) jako hranice k vyloučení diagnózy. Dále by měla být zvážena adjustace D-dimerů ke klinické pravděpodobnosti, využít lze YEARS kritéria (6).

Tab. 1. Wellsovo skóre

Kritérium	Body	
	Původní verze	Simplifikovaná verze
Předchozí PE nebo HŽT	1,5	1
Srdeční frekvence > 100/min	1,5	1
Operace nebo imobilizace v předchozích 4 týdnech	1,5	1
Hemoptýza	1	1
Aktivní malignita	1	1
Klinické známky HŽT	3	1
Jiná diagnóza než PE je méně pravděpodobná	3	1
Klinická pravděpodobnost		
Třístupňové skóre		
Nízká	0–1	N/A
Střední	2–6	N/A
Vysoká	> 6	N/A
Dvoustupňové skóre		
PE nepravděpodobná	0–4	0–1
PE pravděpodobná	> 4	> 1

PE – plicní embolie, HŽT – hluboká žilní trombóza

Tato kritéria zahrnují kombinaci D-dimerů s trojicí parametrů z Wellsova skóre (příznaky hluboké žilní trombózy, hemoptýza a podezření na PE jako klinicky nejpravděpodobnější diagnózu) užitých v holandské multicentrické prospektivní studii publikované r. 2017 v Lancetu (9). U pacientů s absencí všech tří parametrů a hladinou D-dimerů $< 1\,000$ ng/ml by měla být PE považována za vyloučenou. Použití kritérií YEARS umožňuje bezpečně snížit potřebu zobrazovacích vyšetření k vyloučení PE u dalších 14 % pacientů v porovnání s hraniční hodnotou D-dimerů < 500 ng/ml. Odlišnou situaci představují pacienti s vysokou klinickou předtestovou pravděpodobností. Zde naopak stanovení D-dimerů doporučeno není. U těchto pacientů ani normální hladina embolie bezpečně nevylučuje a v jejich diagnostice vždy indikujeme zobrazovací metody (4). Se zvyšující se dostupností stanovování analytů přímo v místě péče o pacienta (POCT – point of care testing), mj. v ambulancích a na odděleních urgentního příjmu, přichází možnost vyloučit PE i stanovením D-dimerů touto metodou. Pro svoji nižší senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu v porovnání s běžným laboratorním stanovením lze metodou POCT posoudit D-dimery prozatím pouze u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností (6).

Ze zobrazovacích metod sloužících k potvrzení diagnózy používáme CT (výpočetní tomografii) angiografii plicnice, ventilačně-perfuzní scintigrafii plic, perfuzní SPECT (single-photon emission CT) s low-dose CT a kompresní žilní ultrasonografii (UZ). CT angiografie představuje metodu volby při absenci kontraindikací. Těmi jsou především anamnéza reakce na jodovou kontrastní látku, hypertyreóza a renální selhání. U těchto pacientů může být využito plicní scintigrafie anebo kompresního UZ žil dolních končetin. Průkaz proximální HŽT u pacienta s podezřením na PE potvrzuje i konečnou diagnózu plicní embolie. Umožňuje tak vyhnout se dalším vyšetřením s ionizujícím zářením. Magnetická rezonanční (MR) angiografie plicnice ani invazivní plicní angiografie nejsou t. č. rutinně doporučeny (4).

Odlišnou situaci představuje diagnostika PE v těhotenství. D-dimery se fyziologicky v průběhu gravidity zvyšují, a téměř u jedné čtvrtiny dosahují nadhraničních hodnot ve třetím trimestru (10). Zde ve snaze snížit radiační zátěž je dalším

zobrazovacím vyšetřením předřazen kompresní UZ žil dolních končetin a případně RTG hrudníku při pátrání po alternativní příčině symptomů. Při negativních nálezech těchto vyšetření by měla být dále zvážena MR angiografie pánevních žil k potvrzení TEN před indikací CT angiografie plicnice nebo scintigrafie plic (4, 11). RTG hrudníku, CT angiografie plicnice i scintigrafie plic jsou svojí radiační dávkou daleko pod hranicí spojenou s rizikem poškození plodu. Rizikové hranice dávky pro plod 50 mGy dosahuje nejméně 100 provedených vyšetření CT angiografie plicnice (6, 12).

Rostoucí role ultrazvuku

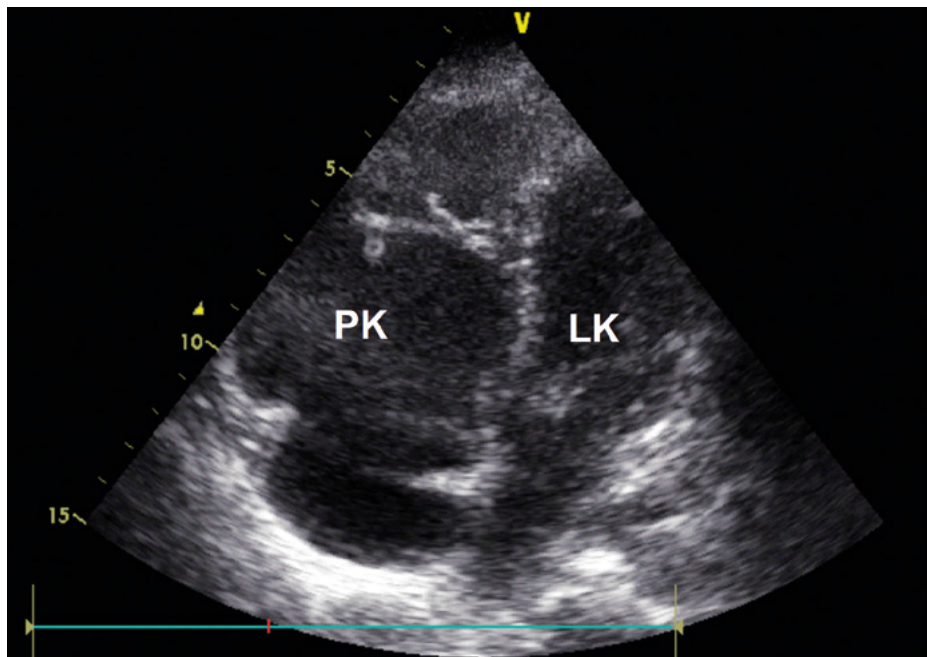
Se stále se zvyšujícím důrazem na časnost diagnostiky a předcházení komplikací akutních stavů nabývá na významu rozšíření dostupnosti užití ultrazvuku. Vyšetření ultrazvukem u lůžka již není výsadou pouze oddělení urgentního příjmu či intenzivní péče, ale stává se dostupnějším i v péči přednemocniční. Diagnostické ultrazvuky svým technologickým vývojem miniaturizace dovolují v krátkém čase provést vyšetření ve zjednodušené, avšak stále efektivní formě téměř kdekoli v místě péče o pacienta, včetně místa zásahu záchranné služby či ambulance praktického lékaře. POCUS (point of care ultrasound) je cílené ultrazukové vyšetření pacienta prováděné a interpretované ošetřujícím lékařem (13, 14, 15). Nenahrazuje plně ultrazukové vyšetření radiologem či echokardiografické vyšetření kardiologem. Při jejich akutní nedostupnosti však POCUS poskytuje stále dostatečnou míru přesnosti v určení základních patologií i po relativně krátkém výcviku, dle některých zdrojů 20–30 cílených vyšetření (16). U pacienta s podezřením na PE hraje roli využití UZ jak v diagnostice, tak i v rizikové stratifikaci již prokázané PE. Vzhledem k nízké negativní prediktivní hodnotě kolem 40–50 % však nemůže samotný UZ srdce sloužit k vyloučení PE bez dalších vyšetření. Mezi důsledky embolie patrné v UZ obraze patří dilatace PK s bazálním poměrem PK/LK větším než 1 (Obr. 1), dále tzv. McConnellovo znamení (akinéza volné stěny PK s hyperkontraktilitou hrotu) a systolický D-shape LK (Obr. 2). Poměr obou komor a McConnellovo znamení nejlépe prokážeme v apikální čtyřřutinové projekci, D-shape levé komory v důsledku oploštění mezikomorového septa pak v parasternální či subkostální projekci

na krátkou osu. Méně často lze pozorovat přítomnost mobilních trombů v pravostranných oddílech. Mezi další známky přetížení PK, spadající již do kompletního echokardiografického vyšetření, patří znamení 60/60 a snížení amplitudy systolické exkurze trikuspidálního anulu (TAPSE) (4). Tato měření ovšem předpokládají použití spektrálního Doppleru, resp. M módu, která nejsou vždy na přenosných přístrojích dostupná (15). Provedení UZ vyšetření není u potvrzené PE nutností, je-li stupeň dilatace PK zhodnocen v CT obraze. V diferenciální diagnostice dušnosti a bolestí na hrudi u hemodynamicky nestabilních pacientů však UZ představuje základní zobrazovací metodu a nepřítomnost dysfunkční PK vylučuje PE jako příčinu šokového stavu (4). Dalším rozšířením vyšetření je UZ žil dolních končetin, které je v rámci POCUS obvykle limitováno na 2D kompresní UZ bez užití dopplerovského měření (15). Při průkazu proximální HŽT (Obr. 3) u pacienta se symptomy PE je embolie potvrzena bez další indikace jiných zobrazovacích vyšetření jako CT či scintigrafie. Doporučeno je však pokračovat ultrazukovým posouzením funkce PK v rámci stratifikace rizika (4). Výhodu v použití POCUS přináší rychlá možnost diagnostiky alternativních urgentních stavů nejen primárně kardiálních jako je srdeční tamponáda, akutní koronární syndrom, disekce aorty ale i plicních patologií (15). Průkopníkem v UZ plic a autorem konceptu UZ plic v akutních stavech, tzv. BLUE protokol (bedside lung ultrasound in emergency), je francouzský intenzivista Daniel Lichtenstein. BLUE protokol umožní odhalit příčinu respiračního selhání s přesností vyšší než klinické vyšetření a RTG snímek hrudníku, a to v 90,5 %. V rámci BLUE protokolu je PE diagnostikována průkazem hluboké žilní trombózy a následně při UZ plic vyloučením alternativních akutních diagnóz se senzitivitou 81 % a specificitou 99 %. Pneumotorax vyloučíme přítomností oboustranného lung slidingu (znamení svědčící pro zachovalý kontakt parietální i viscerální pleury) a dále průkazem oboustranného A-profilu vyloučíme plicní městnání či pneumonii (17).

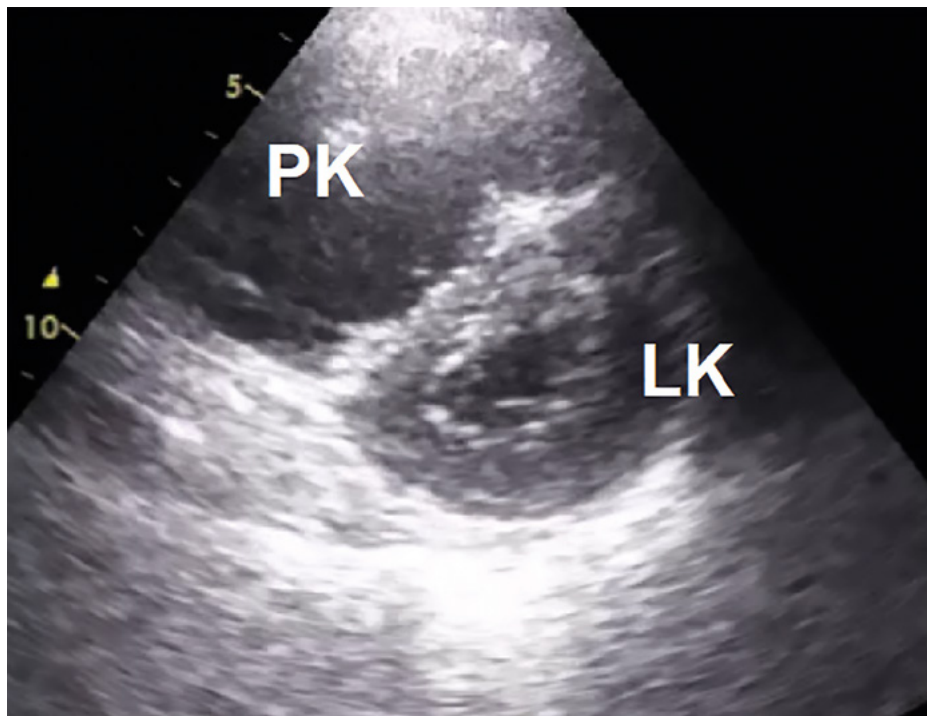
Riziková stratifikace

Stratifikace rizika akutních komplikací spojených s plicní embolií je nezbytná ke stanovení správné strategie léčby. Základním přístupem je určení známek hemodynamické nestability, které jsou spojeny s vysokým rizikem časného úmrtí.

Obr. 1. Dilatace pravé komory (PK) a utlačená levá komora (LK), apikální čtyřdutinová projekce (archiv autorů)



Obr. 2. Dilatovaná pravá komora (PK), D-shape levé komory (LK) s přesunem septa, parasternální projekce na krátkou osu (archiv autorů)



Tab. 2. Klasifikace pacientů s akutní PE dle závažnosti a rizika časného úmrtí

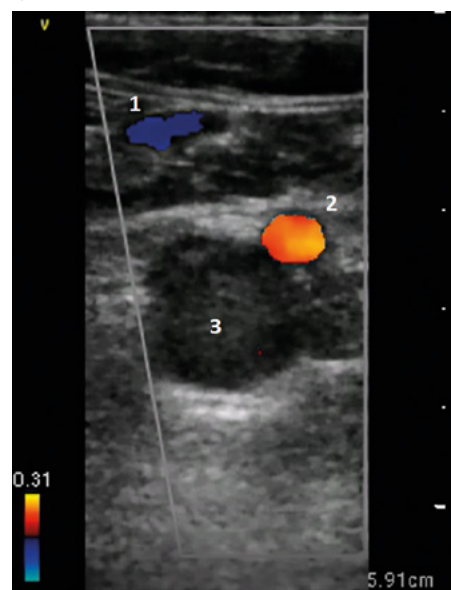
Riziko časného úmrtí	Parametry rizika			
	Hemodynamická nestabilita	PESI > II nebo sPESI 1 a více	Dysfunkce PK na zobrazovacích metodách	Zvýšení troponinů
Vysoké	+	(+) ^a	+	(+) ^a
Vyšší střední	-	(+) ^b	+	+
Nižší střední	-	+	Jeden nebo žádný parametr	
Nízké	-	-	-	Negativní, pokud provedeno

PE – plicní embolie, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, sPESI – zjednodušená verze PESI, PK – pravá komora

^ahemodynamická nestabilita a dysfunkce PK jsou dostatečné pro klasifikaci vysokého rizika

^bdysfunkce PK a zvýšení troponinů je dostatečné pro klasifikaci vyššího středního rizika

Obr. 3. Ultrazvuk žil levé dolní končetiny, 1 – vena saphena magna, 2 – arteria femoralis, 3 – trombem vyplněná vena femoralis (archiv autorů)



Při hemodynamické stabilitě posuzujeme dvě skupiny kritérií. První skupinou jsou parametry přímo spojené se závažností samotné PE a jejím vlivem na funkci pravé komory. Druhou skupinu pak představují komorbidity pacienta (4).

Zhodnocení parametrů funkce PK představuje přítomnost či absence známek přetížení PK na zobrazovacích metodách a elevace laboratorních markerů myokardiálního poškození (troponin I a T) a dysfunkce PK (B-typ natriuretického peptidu, BNP a N-terminální konec prohormonu BNP, NT-proBNP). Nízké hodnoty troponinů a natriuretických peptidů vylučují s vysokou senzitivitou i negativní prediktivní hodnotou výskyt akutní komplikace (6).

Z posouzení známek hemodynamické nestability, funkce pravé komory na zobrazovacích metodách a laboratorních markerů stanovíme riziko časného úmrtí v souvislosti s PE. Riziko nabývá 3 stupňů: vysoké, střední a nízké. Hemodynamicky nestabilní pacienti v důsledku plicní embolie spadají do kategorie vysokého rizika. Do středního rizika řadíme pacienty stabilní, avšak s prokázanou novou poruchou funkce PK anebo elevací troponinů. Vzhledem k rozdílné prognóze, a tím i strategii léčby, dále rozlišujeme pacienty s přítomným přetížením PK na zobrazovacích metodách a zároveň elevací troponinu (vyšší střední riziko) od pacientů bez přetížení PK nebo bez zvýšení troponinu (nižší střední riziko) (Tab. 2). Pro léčbu na jednotkách intenzivní péče (JIP) jsou indikováni pacienti s rizikem vysokým a vyšším středním.

Tab. 3. Původní a zjednodušená verze PESI

Parametr	Původní verze	Zjednodušená verze
Věk	Věk v letech	1 bod při věku > 80let
Mužské pohlaví	+ 10 bodů	-
Nádorové onemocnění	+ 30 bodů	1 bod
Chronické srdeční selhání	+ 10 bodů	1 bod
Chronické plicní onemocnění	+ 10 bodů	-
Srdeční frekvence > 110/min	+ 20 bodů	1 bod
Systolický tlak < 100 mmHg	+ 30 bodů	1 bod
Dechová frekvence > 30/min	+ 20 bodů	-
Teplota < 36 °C	+ 20 bodů	-
Porucha vědomí	+ 60 bodů	-
Saturace kyslíkem < 90 %	+ 20 bodů	1 bod
Míra rizika celkové mortality dle součtu bodů		
	Třída I: ≤ 65 bodů velmi nízké 30denní riziko úmrtí (0–1,6 %) Třída II: 66–85 bodů nízké riziko úmrtí (1,7–3,5 %)	0 bodů = 30denní riziko úmrtí 1,0 %
	Třída III: 86–105 bodů Středně vysoké riziko úmrtí (3,2–7,1 %) Třída IV: 106–125 bodů vysoké riziko úmrtí (4,0–11,4 %) Třída V: > 125 bodů velmi vysoké riziko úmrtí (10,0–24,5 %)	≥ 1 bod(y) = 30denní riziko úmrtí 10,9 %

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index

Při nižším středním riziku indikujeme hospitalizaci na standardním oddělení bez nutnosti kontinuální přístrojové monitorace stavu z důvodu PE. Při nepřítomnosti známek přetížení PK na zobrazovacích metodách a současně negativitě troponinů spadá pacient do kategorie nízkého rizika časných komplikací. U těchto pacientů by mělo být zváženo brzké propuštění s domácí léčbou, není-li jiný důvod k hospitalizaci (4).

Kombinací klinických parametrů a komorbidit pacienta lze stanovit celkové 30denní riziko úmrtí a časných komplikací u nemocných s PE. Nejčastěji užívaný skórovací systém představuje index závažnosti plicní embolie (PESI, Pulmonary Embolism Severity Index). Stanovujeme jej při absenci hemodynamické nestability. Při PE s vysokým rizikem nemá stanovení PESI dalšího významu ve změně strategie léčby. Součtem jednotlivých bodů parametrů PESI získáme výsledek určující třídu I až V (Tab. 3). Pacienti ve třídě I a II jsou v nízkém celkovém riziku 30denní mortality. Naopak pacienti ve třídě III–V i při absenci přetížení PK spadají do skupiny PE se středním rizikem se všemi důsledky v další léčbě (6).

Léčba

Základ v léčbě TEN představuje antikoagulační terapie. První možností jsou parenterálně podávaný nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo fondaparinux. Druhou možnost představují perorální antikoagulanty. Léčbu zahajujeme u pacientů se střední či vysokou předtestovou pravděpodobností již během čekání na výsledky vyšetření, v ostatních případech po potvrzení diagnózy. U PE s vysokým rizikem je indikována reperfuční léčba, nejčastěji i. v. trombolýzou v prostředí JIP. Z důvodu možného hemodynamického zhoršení monitorujeme na JIP v prvních dnech i pacienty s vyšším středním rizikem a při progresi stavu do nestability je reperfuční terapie indikována taktéž. V ostatních případech podáváme výlučně antikoagulanty, přičemž stejně rychlého efektu jako při léčbě parenterální lze dosáhnout užitím některých NOAC (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, perorální antikoagulanty mimo antagonisty vitamínu K), konkrétně rivaroxabanu a apixabanu. Dabigatran a edoxaban vyžadují v úvodu předléčení parenterální antikoagulační po dobu nejméně 5 dní. NOAC jsou

upřednostněna před warfarinem u všech pacientů při absenci jejich kontraindikací. Naopak nejsou doporučena v těhotenství a laktaci, při antifosfolipidovém syndromu a při pokročilém onemocnění ledvin (u xabanů při poklesu clearance kreatininu pod 15 ml/min, u dabigatranu již pod 30 ml/min) (6).

V těhotenství jsou lékem volby LMWH, které nepřestupují fetoplacentární bariéru. Jejich dávku stanovíme dle hmotnosti z časných fází těhotenství. Při alergii na LMWH či jiných nežádoucích účincích lze podat fondaparinux. Warfarin není během těhotenství doporučen. V průběhu laktace lze podávat warfarin či LMWH. NOAC nejsou doporučena jak v průběhu gravidity, tak ani při laktaci (11).

U onkologických pacientů představoval dlouhodobě lék volby LMWH, který snižuje rekurenci TEN v porovnání s warfarinem o 40 % při stejném riziku krvácení. Výsledky nových studií s NOAC ukazují, že v porovnání s dalteparinem jsou xabany non-inferiorní v prevenci rekurence TEN. U nemocných s malignitami gastrointestinálního (GIT) a urogenitálního traktu (UGT) jsou xabany asociovány s vyšším rizikem malého, klinicky relevantního, krvácení. Riziko výskytu velkého krvácení však není v porovnání s dalteparinem zvýšeno. Proto jsou nyní dle Kardio-onkologických doporučení ESC z roku 2022 xabany léky volby u pacientů se solidními tumory (mimo nádory mozku) při absenci kontraindikací. Kontraindikacemi jsou neoperované nádory GIT a UGT, velký operační výkon před méně než 7 dny, nedávné krvácení, trombocytopenie < 50 000/μl nebo renální selhání s clearancí kreatininu pod 15 ml/min a dále obavy z porušeného GI vstřebávání. Léčba náhodně diagnostikované TEN, obvykle z CT indikovaného z důvodu diagnostiky a posouzení rozsahu onkologického procesu, je doporučena se stejnou strategií jako u symptomatické (18).

Domácí léčba

Až 60 % nemocných s proximální HŽT prodělá asymptomatickou PE bez akutních komplikací (2). Pečlivým výběrem lze vyselektovat skupinu nemocných s PE vhodných již v době diagnózy k domácí léčbě. Propuštění a ambulantní léčba by měly být zváženy při nízkém rizi-

Tab. 4. Hestia kritéria pro vyloučení domácí léčby

Je pacient hemodynamicky nestabilní?	ano	ne
Je nezbytná reperfuční léčba?	ano	ne
Aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení? ^a	ano	ne
Trvající nutnost oxygenoterapie nad 24 hod. k udržení saturace > 90 %?	ano	ne
Je plicní embolie diagnostikována během antikoagulační léčby?	ano	ne
Významná bolest vyžadující intravenózní analgetickou léčbu na déle než 24 hod.?	ano	ne
Medicínské nebo sociální důvody k hospitalizaci delší než 24 hod. (infekce, malignita, absence sociálního zázemí)?	ano	ne
Clearance kreatininu nižší než 30 ml/min?	ano	ne
Je přítomno závažné jaterní onemocnění? ^b	ano	ne
Je pacientka těhotná?	ano	ne
Má pacient dokumentovanou heparinem indukovanou trombocytopenii?	ano	ne
Pokud je jedna z odpovědí ANO, pak nemůže být pacient indikován k domácí léčbě.		

^aGastrointestinální krvácení v posledních 14 dnech, recentní cévní mozková příhoda (< 4 týdny), nedávná operace (< 2 týdny), koagulopatie nebo trombocytopenie (< 75 × 10⁹/l), nekorigovaná hypertenze (systolický tlak > 180 mmHg nebo diastolický > 110 mmHg).

^bPonecháno na uvážení ošetřujícího lékaře.

ku časných komplikací. Nezbytné je však vyloučit přetížení PK dle laboratorních (troponin, BNP, resp. NT-proBNP) i zobrazovacích metod a dále posoudit přítomnost jiných závažných komorbidit vyžadujících hospitalizaci. Pro vyloučení rizikových komorbidit jsou zavedena klinická skórovací kritéria Hestia a lze užít též skóre PESI. Hestia kritéria zahrnují jedenáct jednoduchých otázek, které mohou být získány u lůžka nemocného (Tab. 4). Pokud není žádná z otázek s pozitivní odpovědí, pak je možné nemocného bezpečně léčit ambulantně. Při pozitivitě jedné z odpovědí

naopak nelze propuštění doporučit. Kritéria byla užita v multicentrické prospektivní kohortové studii mezi lety 2008–2010. U nemocných s diagnostikovanou PE byla v případě negativních kritérií zvolena časná ambulantní léčba do 24 hod. od stanovení diagnózy. Léčba byla zahájena LMWH s následným převodem na antagonisty vitaminu K (fenprokumon nebo acenocoumarol), u onkologicky nemocných pokračovala léčba LMWH. Incidence recidivy TEN, závažného krvácení ani úmrtí nebyla v následujících 3 měsících u takto léčených

pacientů zvýšena oproti běžné nemocniční léčbě. V případě skóre PESI jde o nízce rizikové nemocné ve třídě I a II. Právě u těchto pacientů je při dobré dostupnosti ambulantních kontrol, odpovídající compliance a sociálním zázemí domácí léčba dle dostupných dat bezpečnou volbou (4, 19).

Závěr

Téma plicní embolie se stává s její rostoucí incidencí stále aktuálnější. Důraz bude kladen nejen na časnou diagnostiku, ale i na redukci neindikovaných, pacienta i systém zatěžujících vyšetření. V diagnostice si můžeme pomoci validovanými skórovacími systémy. Senzitivita i specifita jednotlivých zobrazovacích metod nikdy nedosahuje 100 %, a proto je přesnost výsledku vyšetření závislá právě na správně stanovené předtestové pravděpodobnosti. Volba další strategie léčby pak předpokládá řádnou stratifikaci rizika pacienta a při nízkém riziku akutních komplikací zvažujeme ambulantní léčbu. Pečlivým výběrem zvolíme nemocné vhodné pro perorální antikoagulační léčbu od počátku diagnózy, což umožňují NOAC. NOAC přináší vyšší komfort a compliance v léčbě a indikujeme je i u vybraných onkologických pacientů.

LITERATURA

- Malásk J, Stašek J, Kratochvíl M, et al. Intenzivní medicína v praxi. Praha: Maxdorf; 2020; 381-388. ISBN 978-80-7345-675-7.
- Vojáček J, Kettner J, Dušek J (eds), et al. Klinická kardiologie. Vyd. 4. Praha: Maxdorf; 2019; 661-711. ISBN 978-80-7345-600-9.
- Táborský M, Kautzner J, Linhart A (eds), et al. Kardiologie. Praha: Grada; 2021; 1633-1661. ISBN 978-80-271-1439-9.
- Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2020;62:154-182.
- Hirmerová J, Karetová D, Malý R. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP 2020. Available from: <https://www.angiology.cz/odborne-informace/doporucene-postupy>.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Truhlář A, Černá Pařízková R, Dizon JML, et al. Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2021: Souhrn doporučení. Anest Intenz Med. 2021;32(Suppl. A):1-72. Available from: https://www.aimjournal.cz/artkey/aim-202188-0001_european-resuscitation-council-guidelines-2021-executive-summary.php.
- Ceriani E, Combes C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8:957-970.
- Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YE-ARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017;390:289-297.
- Ercan S, Ozkan S, Yucel N, et al. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:983-987.
- Mořovská Z, Hutýra M, Pařenica J. Doporučení ESC pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2019;61:195-236.
- Copel J, El-Sayed Y, Heine RP, et al. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet. Gynecol. 2017;130(4): 210-216. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002355>
- Bøtker MT, Jacobsen L, Rudolph SS, et al. The role of point

- of care ultrasound in prehospital critical care: a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018;26(51):1-14.
- Aakjær Andersen C, Brodersen J, Davidsen AS, et al. Use and impact of point-of-care ultrasonography in general practice: a prospective observational study. BMJ Open. 2020;10:1-9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037664>.
 - Soni NJ, Arntfield R, Kory P. Point of Care Ultrasound, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. ISBN 978-0-323-54470-2.
 - Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, et al. Focused cardiac ultrasound: recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(6):567-581.
 - Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest. 2008;134(1):117-125.
 - Lyons A, López-Fernández T, Couch L, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-436. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 - Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. J Thromb Haemost. 2011;9:1500-1507.

Klimakterická pacientka v ambulanci praktického lékaře

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická Jihlava

Hormonální substituční terapie je stále nejúčinnější léčbou akutního klimakterického syndromu i prevencí osteoporózy. Při zahájení léčby do 10 let od menopauzy, tedy před nástupem nevratných změn v cévní stěně i nervových tkáních, je prevencí aterosklerózy i demence. Při pozdějším startu naopak tyto procesy zhoršuje.

Pro zvýšení bezpečnosti léčby zejména v ovlivnění prsní tkáně volíme nejnižší účinnou dávku estrogenu a dáváme přednost gestagenům blízkým progesteronu.

Pro ženy, které z objektivních či subjektivních důvodů dávají přednost nehormonální léčbě, lze volit z rozsáhlé nabídky přípravků alternativní terapie. Z nich některé disponují i vědeckým důkazem účinnosti (extrakt fermentované sóji DT56a, pylový extrakt PI82/GC Fem).

Klíčová slova: hormonální substituční terapie, akutní klimakterický syndrom, fytoestrogeny, pylové extrakty.

Climacteric patient in office of general practitioner

Hormone replacement therapy (HRT) is the most effective treatment for acute climacteric syndrome and has been proven to prevent bone loss and fractures. In women within 10 years of the onset of menopause it is prevention of atherosclerosis and dementia. Later initiation of treatment is on opposite side connected with the worsening of these processes.

We prefer the lowest doses of estrogen and natural type of gestagen for higher safety especially from the breast cancer risk point of view. For women which prefer nonhormonal therapy we have broad offer of alternative medicine. Some of them have scientific confirmation of safety and efficacy (DT56a soya bean extract, PI82/GC Fem pollen extract).

Key words: hormone replacement therapy, acute climacteric syndrome, phytoestrogens, pollen extracts.

Úvod

Po vyhasnutí funkce vaječníků ve smyslu produkce estrogenů, které fyziologicky nastupuje kolem 50. roku věku, u 30 % žen jen vymizí menstruace. Zbýlých 70 % žen má některé z příznaků akutního klimakterického syndromu. Jeho příznaky mohou být typické – návaly horka a noční pocení. Mohou se projevovat ale i v jiných oblastech – poruchy spánku, poruchy nálady, úzkosti, bolesti kloubů a svalů, kolísání krevního tlaku či bušení srdce. Potíže mohou předcházet poruchám menstruačního cyklu nebo je následovat. Mohou se vyskytovat společně, ale i izolovaně. Pokud při návštěvě pacientky

v ordinaci nezohledníme možnou příčinu potíží v estrogenním deficitu, může se stát, že odchází s jedním či několika léky, které sice úspěšně upravují její potíže (nejčastěji jsou takto léčeny palpitace, deprese, nespavost a bolesti kloubů), ale neřeší jejich příčinu. Někdy by tak dosaženou polypragmazií mohla nahradit léčba klimakteria, která může, ale nemusí být hormonální, a tak ji může doporučit i praktický lékař, jak je ostatně v mnoha zemích světa zvykem.

Klimakterium neboli přechod

Klimakterium (přechod, perimenopauza) je období přechodu mezi plod-

ným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce ovarií a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Fyziologicky se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem věku, nástup tohoto procesu před 40. rokem označujeme jako předčasné ovariální selhání, mezi 40. a 45. rokem předčasná menopauza.

Menopauza je někdy chápána jako synonymum klimakteria. Většinou tak označujeme poslední menstruační periodu, tedy krvácení řízené ještě ovariální funkcí. Průměrný věk menopauzy je 49–51 let.



doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická Jihlava

tfait@seznam.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):157-162

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2023

Postmenopauza začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení. Je charakterizována trvale zvýšenými hladinami FSH (folikulostimulační hormon) a minimální produkcí estrogenů. **Premenopauza** je období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu (1).

Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17-β estradiolu < 0,1 nmol/l a inhibinu < 72 IU/l.

S poruchou ovariální funkce souvisí poruchy menstruačního cyklu. Pouze u malého procenta žen v premenopauze nastává náhlá zástava cyklického menstruačního krvácení. Obvykle se cykly zkracují v důsledku zkrácení délky folikulární fáze, délka luteální fáze se nemění. U části žen dochází nejprve ke snížení produkce progesteronu, vzniklý stav relativního hyperestrinismu vede k silným metroragiím.

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria je dělena na syndromy:

- vegetativní (poruchy vazomotorické, psychické) (Tab. 1),
- organický (změny kožní, urogenitální),
- metabolický (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy).

Snaha hodnotit míru klimakterického syndromu a případně úspěšnost léčby vedla

k vytvoření mnoha skórovacích schémat (Tab. 2).

Návaly horka pozoruje 70 % žen v premenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Příčinou je porucha termoregulace v hypothalamu (2).

Estrogenní receptory byly prokázány v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu pánevního dna. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou. Snížení prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím. Tyto potíže mohou být přítomny bez objektivně zjistitelných změn urologického nálezu (uretrální syndrom) či s jasnými atrofickými změnami (menopauzální genitourinární syndrom GSM, urogenitální atrofie, vulvární a vaginální atrofie VVA) (3).

Nejde jen o kvalitu života

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví. Recentní studie ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém (4). Neléčené

návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro hypertenzi a endoteliální dysfunkci (5).

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po 14 let bylo prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční u žen s návaly horka. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulinové rezistence a zánětlivých markerů (6). Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence (7).

Critical window hypothesis (healthy cell bias hypothesis)

Ke konci minulého století vedly skvělé výsledky v prevenci ischemické choroby srdeční v četných observačních studiích k postavení dvou dvojité slepých randomizovaných a prospektivních studií, kde indikací k hormonální substituční terapii (HRT) nebyly klimakterické potíže, ale pouhý stav po přechodu, s cílem dokázat pozitivní roli HRT v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Plošné podávání hormonální terapie ženám o průměrném věku při zahájení léčby 67, respektive 64 let se ukázalo být naopak rizikem pro kardiovaskulární systém (8, 9). Krach těchto studií byl spojen s všeobecným odklonem od této léčby. Teprve věková reanalýza těchto studií a další studie zaměřené na skupinu žen maximálně časně postmenopauzálních ukázaly zajímavý, i když v podstatě logický fenomén: před ischemickou chorobou srdeční, rozvojem demence i Alzheimerovy choroby dokáže HRT chránit jen při časném startu do 10 let od menopauzy (10, 11, 12).

Léčba potíží v klimakteriu

Klimakterické obtíže lze léčit režimovými opatřeními nebo farmakologicky. Farmakoterapii dělíme na léčbu hormonální a nehormonální.

U každé naší pacientky nad 40 let bychom se měli zaměřit na:

- nepravidelné krvácení,
- úzkosti,

Tab. 1. Akutní symptomy spojené s klimakteriem

Vazomotorické stavy	Psychické symptomy	
návaly	nespavost	plačtivost
noční pocení	zhoršení paměti	popudlivost
palpitace	úzkost	zhoršení schopnosti rozhodovat
	ztráta libida	
	změny nálad	zhoršení schopnosti koncentrace
	ztráta sebevědomí	

Tab. 2. Menopause Rating Scale (MRS)

Symptom	Intenzita	Intenzita:	nesnesitelné	4
deprese			silné	3
úzkost			střední	2
podráždění			mírné	1
vyčerpání			žádné	0
návaly horka a potu		Výsledek je součtem intenzit		
palpitace		Hodnocení:		
poruchy spánku		33–44	těžký klimakterický syndrom	
bolesti kloubů a svalů		22–33	střední klimakterický syndrom	
sexuální problémy		11–22	lehký klimakterický syndrom	
inkontinence				
suchost pochvy				

- vazomotorické potíže (návaly horka, noční poty, palpitace),
- opakované uroinfekce,
- dyspareunii, vaginální suchost,
- poruchy spánku,
- ztrátu libida,
- bolesti kloubů,
- nárůst centrální obezity.

Tyto příznaky jsou důvodem k nasazení hormonální substituce systémové či u obtížích vycházejících z menopauzální vulvární a vaginální atrofie (VVA) čistě estrogenní vaginální léčby.

Při rozhodování o případné hormonální léčbě současně zvažujeme významný vliv na prevenci osteoporózy, možnost prevence rozvoje aterosklerózy a demence při časném startu léčby, riziko zhoršení těchto nemocí při pozdním startu, riziko tromboembolické nemoci a ovlivnění prsní žlázy při dlouhodobém podávání hormonální léčby (13).

Hormonální léčba asymptomatických pacientek má velmi nízkou compliance, proto o ni usilujeme jen u mladých žen s předčasným ovariálním selháním, kde jsou její preventivní přínosy neoddiskutovatelné (14).

Samozřejmě dodržujeme kontraindikace hormonální léčby (Tab. 3).

Riziko karcinomu prsu závisí na dávce estrogenu, užitém progestinu i délce užívání HRT. Ani zde však nenacházíme důvod k atributivnímu ukončení léčby u žen v 65 letech života. Zvýšené riziko karcinomu prsu při dlouhodobém užívání kombinované hormonální substituční terapie je velmi malé. Přesto je stále jednou z nejvýznamnějších příčin odmítnutí terapie ze strany lékařů i laiků, které prokazatelně poškozují zdraví ženy (15).

Z hlediska rizika karcinomu prsu i tromboembolické nemoci se mikronizovaný progesteron a dydrogesteron jeví jako neutrálnější než ostatní gestageny (16, 17).

Cyklické podávání hormonů s přestávkou bez hormonů (hormone free interval) bylo opuštěno, nemá žádné opodstatnění, a naopak v hormon free období bez hormonů může dojít k návratu příznaků klimakterického syndromu. Později v postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální terapii. U žen bez dělohy preferujeme čistě estrogenní terapii.

Jedinou alternativou HRT v postmenopauze se stejným účinkem na všechny příznaky estrogenního deficitu je tibolon, který byl díky svému bezpečnostnímu profilu zařazen do farmakologické skupiny STEARs (selective tissue estrogen activity regulator). Preferujeme jej u žen s poklesem libida a mastodynemií (18).

V primárním kontaktu se o potřebě nasazení hormonální substituce rozhodujeme dle klinických příznaků. Není nutné nabírat hladiny hormonů a lze se řídit anamnestickými daty. Dle nich také volíme správnou hormonální léčbu.

Začínáme nejnižší dávkou a teprve pokud není účinná, dávku zvyšujeme.

Transdermální podání preferujeme při nesnášenlivosti léčby perorální, alteraci jaterních funkcí, hypertriglyceridemii a cukrovce. Výhodou transdermálního podání je vynechání first-pass efektu a z toho vyplývající nižší zatížení jaterní buňky. Transdermálně podaná účinná látka má vyšší biologickou dostupnost a jsou dosaženy dlouhodobě vyrovnané hladiny estrogenu a fyziologický poměr estradiol/estron. Transdermální formy prokazatelně nezvyšují riziko tromboembolické nemoci (19).

Volba progestinu je částečně indikována interním stavem pacientky. Pro ženy s poruchou glukózového metabolismu volíme dydrogesteron pro jeho neutralitu v této oblasti. Ženy s hypertenzí mohou profitovat s antihypertenzního efektu drospirenonu, který ale není natolik velký, aby bránil jeho užití i u žen normotenzních.

Možnost užití hormonální antikoncepce

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená porucha prokoagulační) je možné použít nízkodávkované kombinované monofazické kontracepční přípravky ze skupiny perorálních kontraceptiv, které udržují pravidelné pseudomenstruace a vyrovnáním hormonálních hladin zabraňují rozvoji klimakterického syndromu a osteoporózy.

Bohužel pro užívání hormonální antikoncepce v této věkové kategorii není dostatek bezpečnostních dat. Při jejím vysazení či plánovaném převodu na HRT se můžeme řídit klinickými příznaky po vysazení či stanovením hladiny FSH poslední den užívání placebové tablety s hraniční hodnotou 20 IU/l (20).

Postavení HRT v managementu osteoporózy

Preventivní i terapeutický efekt HRT je znám již z četných studií z minulého století, kdy byl považován za jeden z nejdůležitějších účinků po léčbě akutního klimakterického syndromu a byl považován i za samostatnou indikaci k jejímu podávání. Paradoxně právě studie Women's Health Initiative, která vedla k výraznému odklonu od HRT, byla nejrozsáhlejší studií potvrzující její příznivé účinky na kostní zdraví. Pro kombinaci konjugované equinní estrogenu (CEE) + medroxyprogesteronacetát (MPA) prokázala 24% snížení osteoporotických zlomenin (hazard ratio HR 0,76, 95 % CI 0,69–0,83), které je významné i při přihlédnutí k věku, body mass indexu, historii pádů či kostní minerální denzitě (BMD) (21), stejně jako synergický účinek HRT a příjmu vitamínu D s kalcie, kde dochází k snížení rizika zlomenin na HR 0,59 (95 % CI 0,38–0,93) (22). Metaanalýza 22 placebem kontrolovaných studií z roku 2001 prokázala snížení nonvertebrálních zlomenin s RR 0,73 (95 % CI 0,56–0,94) po minimálně 12měsíčním užívání HRT s vyšší signifikancí u žen, které začaly užívat před 60. rokem věku bez ohledu na počáteční BMD (23). Také metaanalýza 28 randomizovaných placebem kontrolovaných studií z roku 2016 potvrdila tato

Tab. 3. Kontraindikace systémového podání HRT

estrogen dependentní nádory neléčené (karcinom endometria) i v anamnéze (karcinom prsu, stromální sarkom endometria, meningiom, karcinom plic, karcinom močového měchýře s pozitivitou estrogenních receptorů)
aktivní hepatopatie
anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza)
aktivní nebo nedávnná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris)
známá přecitlivělost na některou složku léčiva

data s RR pro všechny zlomeniny 0,74 (95 % CI 0,69–0,80), zlomeniny krčku kosti stehenní s RR 0,72 (95 % CI 0,53–0,98) a zlomeniny obratlů s RR 0,63 (95 % CI 0,44–0,91) (24).

Standardní i nízká dávka estrogenů brání ztrátě kostní hmoty inhibicí aktivity osteoklastů a snížením kostního obrátu, snižuje počet osteoporotických fraktur ve všech lokalizacích dokonce i u žen bez osteoporózy. Management vedle vhodné HRT zahrnuje i suplementaci kalcie, vitamínem D a cvičení. Nicméně pokračování či ukončení HRT se řídí jejími extraskeletárními účinky.

Vulvovaginální atrofie (genitourinární menopauzální syndrom, GSM)

Nedílnou součástí klimakterického syndromu je i GSM charakterizovaný vulvovaginální atrofií, poševní suchostí, pálením a podrážděním, bolestmi při styku a sníženou lubrikací, urgentní inkontinencí, dysurií a opakovanými záněty močových cest. I zde je zatím nejlepší řešení hormonální terapie. Nízkodávkované vaginální přípravky jsou účinné a bezpečné díky minimálnímu systémovému účinku. Ve spolupráci s onkologem je lze užít i u pacientek s anamnézou karcinomu prsu na terapii tamoxifenem či inhibitory aromatázy. Není nutná opozice lokálních estrogenů progestiny (25). Lékem volby je vaginálně aplikovaný estradiol, případně estriol. Již dávkou 1,14 mg estradiolu ročně lze účinně a bezpečně léčit projevy GSM (26).

Alternativy hormonální léčby

Alternativní léčba klimakterického syndromu je založena na působení fytoestrogenů. Zdrojem může být sója, červený jetel, ploštičník, ale také pyly, chmel, len, vinná réva a další. Jejich výběr často i gynekologové nechávají na lékárnících, což část pacientek kritizuje.

Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogenní efekt. Obvykle se rozdělují na izoflavony (daidzein, genistein, biochanin A, formonetin, glycitein...), lignany (secoisolaricresinol-diglucosid, matairesinol – prekurzory savčích lignanů enterodiolu a enterolactonu) a kumestany (27).

Izoflavony mají výrazně vyšší (pětinásobnou) afinitu k estrogenímu receptoru beta než k receptoru alfa. Fytoestrogeny mají asi 10tisíckrát nižší estrogení efekt než estradiol. To je základ pro jejich vyšší bezpečnost, ale i nižší účinek ve srovnání s HRT. Vedle selektivních estrogeních účinků je jim přičítána i schopnost redukce volných radikálů s teoretickým kanceroprotektivním vlivem mechanismem útlu tyrozin kináz (28).

Snížení frekvence a síly návalů jako hlavního příznaku akutního klimakterického syndromu se při využívání fytoestrogenů pohybuje nejčastěji kolem 30–35 %. Účinek placebo je 25–30 %. Na druhé straně některé studie ukazují efekt větší než 70 %. Existují řádně postavené studie prokazující ochranný vliv na kost se standardizovaným extraktem ze sójových klíčků s vlivem úměrným dávce, stejně jako studie s obdobným množstvím sójových izoflavonů bez prokazatelného účinku (29).

Proč kolísá účinek i u řádně vyrobených přípravků, by mohl vysvětlit metabolismus izoflavonů. Hlavní sójové izoflavony beta-D-glykosidy genistin a daidzin jsou po požití hydrolyzovány bakteriálními beta-glukosidázami v tenkém střevě na genistein a daidzein, které se vstřebávají do organismu. Daidzein je dále metabolizován na equol a O-demethylangolensin. Genistein je metabolizován na p-ethylfenol a 4hydroxyphenyl-2-propionovou kyselinu. Schopnost produkovat equol daná genetickou výbavou jedince a složením jeho střevní flóry může být základem pro vysvětlení kolísavé účinnosti izoflavonů v nedostatečně velkých studiích (30). Pokud výrobce neužívá standardizované extrakty, může mít významný vliv na složení i zdroj fytoestrogenů. Obsah fytoestrogenů v sóji, ale i červeném jetelu, se liší dle místa pěstování.

Na trhu je nepřeborné množství potravinových doplňků, které deklarují účinnost na akutní klimakterický syndrom. Některé z nich nicméně mají za sebou publikované studie o účinnosti.

DT56a (Femarelle®) je extrakt z fermentované sóji, obsahuje 11 různých složek ze skupiny fytoestrogenů. Díky jejich synergickému efektu funguje jako SERM (selektivní

modulátor estrogeních receptorů) – má estrogení účinek v cerebrovaskulární a kostní tkáni, ale nikoli v děloze a prsu (31). Vazba DT56a na estrogení receptor beta je 100 000krát vyšší než na receptor alfa. DT56a také inhibuje aktivitu enzymů a má antioxidační účinky. Ve španělské studii bylo 631 ženám s akutními klimakterickými příznaky 4 týdny podáváno DT56a. Po 2 i 4 týdnech došlo k významnému snížení počtu návalů horka v 80,7 % i jejich síly u 36 % (32) stejně jako v její české verzi (33).

Další možností alternativní terapie klimakterického syndromu je použití pylových extraktů. Extrakce účinných látek vyžaduje speciální technologii, která získá pouze obsah pylových zrn bez bílkovin jejich obalů, které by mohly alergizovat. Zatímco někdy používané včelí produkty obsahují celá pylová zrna a jsou proměnnou směsí pylů různých rostlin, patentovaný pylový extrakt PI82/GC Fem Serelys® je extrahován z přesně definovaných monokultur s důrazem na dobu sběru. Inhibuje zpětné vychytávání serotoninu v hypotalamu obdobně jako SSRI, čímž ovlivňuje spánek a termoregulaci. Nicméně na rozdíl od SSRI nijak neovlivňuje enzymy zapojené do metabolismu tamoxifenu (34).

V otevřené multicentrické placebem kontrolované studii 417 postmenopauzálních žen byly podávány 2 tablety extraktu po 160 mg denně. Již po 3 měsících byl zaznamenán významný pokles návalů horka o 65 % ($p = 0,0659$) ve frekvenci a 64 % v intenzitě ($p = 0,0003$), pocení o 67 % resp. 66 % ($p < 0,0001$), podrážděnosti o 54 % ($p < 0,0001$) a únavy o 51 % ($p < 0,0001$) (35).

Antidepresiva

Pro pochopení mechanismu vzniku návalů horka je důležité zjištění, že nejsou rozdíly v hladinách estradiolu v plazmě, moči či tkáních symptomatických a asymptomatických žen, naopak symptomatické ženy mají vyšší hladiny metabolitu noradrenalinu MHPG (3-methoxy 4-hydroxyphenylglykol) a zvýšenou variabilitu srdečního rytmu. Symptomatické ženy mají zúženou termoneutrální zónu v termoregulačním centru v preoptické oblasti hypotalamu. Poruchy regulace může vyvolat věk i zdravotní stav

(roztřesená skleróza, porucha štítné žlázy, poranění mozku a míchy).

Rozšíření termoneutrální zóny lze dosáhnout podáním estrogenu, clonidinu nebo léků zvyšujících hladinu tryptofanu, respektive serotoninu. Estrogeny ovlivňují serotoninergní systém – zvyšují syntézu serotoninu, snižují jeho odbourávání a moduluji jeho receptory. V noradrenergním systému zvyšují estrogenu produkci noradrenalinu, zvyšují jeho dostupnost a zpomalují odbourávání (36).

Jediná molekula, jejíž studie splňují kritéria FDA, je desvenlafaxin. Byl zkoumán u celkem více než 4 200 žen. V dávce 100 mg dosáhl signifikantního ($p < 0,001$) snížení počtu a síly návalů i epizod nočního buzení po 4 i 12 týdnech užívání. Ve studii ročního užívání s 315 ženami byl jako jediný nežádoucí účinek řešen zvýšený počet nauzey, zejména v prvním týdnu užívání, který lze snížit podáváním poloviční dávky desvenlafaxinu (3 dny 50 mg, 1 den 100 mg) (37).

Při léčbě deprese tak můžeme léčit současně i návaly a naopak.

Zdravý životní styl

Pojem zdravý životní styl je natolik zprofanován, že se stává bezobsažný. Naše pacientky od nás neočekávají mentorování, ale pomoc, která je nebude nijak zatěžovat ani omezovat. Nicméně data hovoří jasně.

Pohybová aktivita zmírňuje projevy akutního klimakterického syndromu. V recentní metaanalýze 21 randomizovaných kontrolovaných studií s 2 884 účastnicemi cvičení významně snižovalo sílu vazomotorických příznaků (10 studií, standardized mean difference [SMD] = 0,25; 95 % confidence interval [CI]: 0,04 to 0,47, $p = 0,02$), ale překvapivě nikoli jejich frekvenci (SMD = 0,14, 95 % CI: -0,03 to 0,31, $p = 0,12$) (38). Současně je pohyb vhodný k udržení svalové síly a optimální mikroarchitektury kosti v prevenci zlomenin.

Závěr pro praxi

1. Hormonální substituční terapie je stále nejúčinnější léčbou akutního klimakterického syndromu i prevencí osteoporózy.

2. Při zahájení léčby do 10 let od menopauzy, tedy před nástupem nevratných změn v cévní stěně i nervových tkáních, je prevencí aterosklerózy i demence (window of opportunity). Při pozdějším startu naopak tyto procesy zhoršuje.
3. Pro zvýšení bezpečnosti léčby zejména v ovlivnění prsní tkáně volíme nejnižší účinnou dávku estrogenu a dáváme přednost gestagenům blízkým progesteronu.
4. Délka užívání není atributivně omezena. Průměrné trvání klimakterického syndromu je 7 let.
5. Lokální estrogení léčbu urogenitální atrofie lze zahájit i ve velkém odstupu od přechodu a po dohodě s onkologem i u žen a anamnézou karcinomu prsu.
6. Nehormonální léčba klimakterického syndromu je postavena na fytoestrogenech (extrakt z fermentované sóji DT56a) a pylových extraktech (PI82/GC Fem).
7. V komplexním přístupu nelze zapomenout na pohybovou aktivitu.

JE VÁM VÍCE JAK 40 LET A ZAČALA VÁM VYNECHÁVAT MENSTRUACE?

NEČEKEJTE AŽ NA ROZVINUTÍ NEPŘÍJEMNÝCH PŘÍZNAKŮ KLIMAKTERIA!

Dovolte, abychom Vám představili doplněk stravy **Sarapis Soja**, který **přináší pomoc pro tělesnou a psychickou pohodu ženy**, a to nejen přímo v období klimakteria, ale blahodárně působí také v období před menopauzou a po menopauze, kdy **příznivě působí na hormonální rovnováhu ženy**. Preparát je vhodný také pro ženy, které nechtějí nebo nemohou užívat hormonální substituční terapii.

- Kombinace látek obsažených v Sarapisu Soja příznivě působí na nepříjemné tělesné projevy klimakteria (tzv. vegetativní syndrom).
- Červený jetel přispívá k pohodlnému prožití menopauzy.
- Včelí mateří kašička v kombinaci s pylem má příznivý vliv na hormonální aktivitu.
- Včelí mateří kašička je považována za elixír mládí, má blahodárné vlastnosti v mnoha směrech lidského zdraví a podporuje také přirozenou obranyschopnost a imunitu.
- Včelí pyl je antioxidantem a působí na kardiovaskulární systém.
- Vitamin D3 přispívá k normální hladině vápníku v krvi a příznivě tak působí na normální stav kostí.
- Vitamin B6 přispívá ke snížení míry únavy a vyčerpání a k regulaci hormonální aktivity.

VYLEPŠENÁ
RECEPTURA



LITERATURA

1. NAMS Position Statement: The 2022 Hormone Therapy Position Statement. *Menopause*. 2022;29(7):767-94.
2. Fait T. Hormone replacement therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in Context*. 2019;8:212551.
3. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:497-515.
4. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017;20(4):306-12.
5. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E, et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2017;24(8):886-93.
6. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015;122:1560-7.
7. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23:27-32.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605. PMID: 9718051.
9. Koire A, Joffe H, Buckley R. Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2022; 30(4):215-22.
10. Kim J, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and metaanalysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631.
11. Fait T, Vrablik M. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(Suppl. 2):17-21.
12. Fait T. Klíč k nasazení HRT. *Gynek Porod*. 2020;4(3):133-6.
13. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-46.
14. Tan DA, Dayu ARB. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric*. 2022;25(4):362-8.
15. Ruan X, Mueck AO. Primary choice of estrogen and progestin as components of HRT. *Climacteric*. 2022;25(5):443-52.
16. Fournier A, Berino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
17. Fait T. Tibolon – jediný zástupce skupiny STEARs. *Cas Lek Ces*. 2019;158:107-111.
18. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and Thrombo-Embolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4. PMID: 12927428.
19. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of menopausal symptoms: a review. *JAMA*. 2023;329(5):405-20.
20. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
21. Robbins JA, Argaki A, Crandall CJ, et al. WHI trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause*. 2014;21(2):116-23.
22. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fracture: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-7.
23. Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-70.
24. NAMS Management of symptomatic vulvovaginal atrophy, position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20:888-902.
25. Ulrich LSG, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;1:228-237.
26. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230-6.
27. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-estrogens. *Best Practice Research Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(2):253-71.
28. Ye YB, Tang XY, Verbruggen M, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women. *Eur J Nutr*. 2006;3:1-8.
29. Atkinson C, Newton KM, Bowless EJ, et al. Demographic, anthropometric, and lifestyle factors and dietary intakes in relation to daidzein-metabolizing phenotypes among premenopausal women in USA. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:679-87.
30. Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, et al. Efficacy and safety of DT56a (Femarelle) compared to hormone therapy in Greek postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:521-6.
31. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P. A prospective study of DT56a (Femarelle®) for the treatment of menopause symptoms. *Climacteric*. 2015;10:1-8.
32. Fait T, Borovsky M. DT56a in treatment of climacteric syndrome in a Central European population sample. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(5):301-4.
33. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal – a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012;19(7):825-9.
34. Fait T, Sailer M, Regidor PA. Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Sérélis® in the management of women with menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):360-3.
35. Llana P, Garcia-Portilla P, Llana-Suarez D, et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturnitas*. 2012;71:120-30.
36. Toffol E, Kekiheimo O, Patronen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal women. *Menopause*. 2015;22(5):564-78.
37. Liu T, Chen S, Milke GI, et al. Effects of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2022;29:1-10.

Připravujeme do příští Medicíny pro praxi

4

- **Přehledové články**
 - Revmatoidní artritida – diagnostika a léčba
 - Celiakie v dnešní době
- **Mezioborové přehledy**
 - Pohled na užívání ACE inhibitorů + sartanu – diabetická nefropatie – kdy použít
 - Spolupráce poskytovatele zdravotnické záchrané služby a ambulantního sektoru
- **Farmakoterapie aktuálně**
 - Psychohygienu praktického lékaře
- **Pro sestry**
 - Perkutánní endoskopická gastrostomie, jejunostomie (PEG, PEJ) v domácím ošetření z pohledu sestry
- **Nejčastější omyly v diagnostice**
 - Diabetologie – úskalí diagnózy cukrovky, rozlišení typů
- a mnoho dalších...

VYJDE
V ZÁŘÍ

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Pacient s ischemickou chorobou dolních končetin v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Matej Pekař, Ph.D., MBA^{1,2}, MUDr. Lubomír Blaha, MBA¹, MUDr. Martin Novák³

¹Centrum cévní a miniinvazivní chirurgie, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí

²Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Novák Medical, s. r. o., ordinace praktického lékaře, Staré Město pod Sněžníkem

Každý pacient s podezřením na ischemickou chorobu dolních končetin, pacient s klaudikací, klidovými ischemickými bolestmi dolních končetin či s nehojícími se defekty DKK by měl podstoupit angiologické vyšetření. Důležité je mít na paměti existenci diagnózy ICHDK, která je v populaci poměrně rozšířená. Správně odebraná anamnéza, provedené klinické vyšetření a včasné odeslání pacienta ke specialistovi může pacientovi zachránit končetinu a uchránit jej od amputace. Tento článek má za cíl přiblížit problematiku ICHDK lékařům první linie.

Klíčová slova: angiochirurgie, angiologie, intervenční radiologie, ischemická choroba dolních končetin, revaskularizace.

A patient suffering from peripheral arterial disease in a general practitioner's office

Every patient suspected from peripheral arterial disease (PAD), a patient with claudication, resting ischemic pain of the lower limbs (LL) or with non-healing LL defects should undergo an angiological examination. It is important to keep in mind the existence of the diagnosis of PAD, which is quite widespread in the population. Correctly taken medical history, performed clinical examination and timely referral of the patient to a specialist can save the patient's limb and save it from amputation. This article aims to introduce the issue of PAD to first-line doctors.

Key words: angiosurgery, angiology, interventional radiology, ischemic disease of the lower extremities, revascularization.

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je závažné a často nedostatečně diagnostikované onemocnění, které vzniká nejčastěji na podkladě aterosklerotických změn cévní stěny. Onemocnění může být dlouhodobě asymptomatické, pacienti nepociťují žádné potíže, mnohdy o postižení cévního řečiště neví až do pokročilejších stadií. Stejně tak je někdy onemocnění opomíjené samotnými lékaři, kteří zvláště při chronickém průběhu nejprve pomýšlejí na etiologii žilní, chirurgickou, ortopedickou či neurologickou. Na podkladě aterosklerotických změn se postupně zužuje lumen tepen a dochází k jejich významné stenotizaci, až úplné okluzi, což

se u pacientů začne projevovat typickými potížemi. Nejdříve jsou to klaudikace, které pak mohou postoupit do klidových bolestí. Dále je alarmující přítomnost defektu, který se hojí velmi pomalu nebo vůbec. Mezi hlavní rizikové faktory patří kouření, hyperlipidemie, diabetes mellitus a arteriální hypertenze. S přítomností ICHDK je spojeno riziko postižení i koronárních a mozkových cév. Pacient s ICHDK by měl mít proto komplexní kardiiovaskulární vyšetření. Čím dříve se terapeuticky zasáhne, tím lepší jsou dlouhodobé výsledky. Edukace lékařů první linie je proto prioritou současné medicíny v boji proti katastrofálním důsledkům ICHDK (1, 2).

Tab. 1. Klasifikace ICHDK dle Fontaina

I	asymptomatické stadium
IIa	klaudikace nad 200 metrů
IIb	klaudikace pod 200 metrů
III	klidové bolesti
IV	ischemické defekty nebo gangréna

ICHDK – symptomy a diagnostika

Mezi nejčastější symptomy ICHDK patří bolesti dolních končetin (DKK). Je nutno již anamnesticky rozpoznat, o jaké bolesti DKK se jedná, protože správně odebraná anamnéza prozradí až 90 % diagnózy. U těchto pacientů je důležité aktivně se ptát na potíže a snažit se zejména rozlišit bolesti ischemické od neurogenních.



MUDr. Matej Pekař, Ph.D., MBA
Centrum cévní a miniinvazivní chirurgie, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí
matej.pekar@npo.agel.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):163-165

Článek přijat redakcí: 4. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2023

Lékař by se měl zaměřit zejména na tyto cílené dotazy:

- Kdy jsou přítomny bolesti DKK (celý den, jenom ráno, horší na večer, jenom po zátěži, bolesti klidové, musí svěřovat končetiny z postele, v noci se budí bolestí). Bolesti ischemické jsou typicky pozátěžové, ve vyšších stadiích pak klidové vleže a nejzávažnější jsou klidové bolesti i přes úlevovou polohu (tedy se svěřením končetin).
- Klaudikace a klaudikační interval, tedy vzdálenost, kterou pacient ujde, než ho začnou bolet DKK. Ischemická bolest je způsobená zhoršeným prokrvením svalů a vznikem ischemických bolestí při aneurobním metabolismu. Je přímo závislá na významnosti postižení cévního řečiště a patří mezi jeden z nejdůležitějších indikačních parametrů další terapie. Správné zhodnocení klaudikačního intervalu je proto velmi důležité. Jelikož indikační kritéria se z velké míry řídí intervalem v metrech, je důležité u pacienta pátrat po odhadu vzdálenosti kterou ujde, nikoliv času, po který se může procházet. Pro objektivizaci slouží vyšetření na běžícím pásu s měřením ušlé vzdálenosti od vzniku prvních bolestí až do zastavení chůze.
- Defekty DKK. Vznik spontánní nebo úrazem, jak dlouho se hojí/nehojí.
- Pocit chladu a barva kůže (promodrání nebo naopak hyperemické zarudnutí).

Již na základě těchto vyšetření je možné určit v případě ICHDK, o jaké stadium onemocnění se jedná (Tab. 1). V diferenciální diagnostice bolestí DKK odlišujeme hlavně bolesti spinální, artropatické a klaudikace při chronické venózní insuficienci. Dalším neodmyslitelným diagnostickým bodem je správné provedené klinické vyšetření.

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření se provádí pohledem, pohmatem a poslechem. Pohled – hodnotíme barvu kůže, trofické změny, přítomnost a charakter defektů. Pohmat – hodnotíme proteplení končetin s kontralaterálním srovnáním, hmatné pulzace; nehmatné pulzace nemusí nutně znamenat přítomnost ICHDK

(vyšetřuje-li nezkušený vyšetřující). Dále je důležité sledování v čase, vymizení pulzací tam, kde byly v minulosti hmatné je alarmující. Při vyšetření pulzací pomůže též tužkový Doppler. Poslechově můžeme slyšet někdy šelest z turbulentního proudění krve v místě stenózy.

Správně odebraná anamnéza a klinické vyšetření může vyloučit ischemickou etiologii bolestí DKK. Například, pokud se jedná o pacienta mladšího věku, který nemá defekty DKK či jiné trofické změny kůže, a má dobře hmatné pulzace na periferních tepnách (arteria dorsalis pedis na hřbetu nohy a arteria tibialis posterior za vnitřním kotníkem), pak je potřebné pátrat po jiné než ischemické příčině bolestí DKK.

Paraklinická vyšetření

Index kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) patří mezi jednoduchá vyšetření. Z vypočteného indexu lze usuzovat na závažnost ischemického postižení periferních tepen DKK. Hodnota $ABI \leq 0,90$ má vysokou senzitivitu i specifitu pro diagnostiku ICHDK. Jako kritickou ischemii označujeme hodnoty $\leq 0,50$. Při hodnotě $ABI > 1,3$, která svědčí pro kalcifikaci tepen (zvláště u diabetiků), je vhodné doplnit měření prstových tlaků a stanovit TBI (toe brachial index), protože tepny na palci jsou méně zatíženy kalcifikací. Hodnoty $TBI \leq 0,70$ znamenají přítomnost ICHDK. Měření kotníkových tlaků a stanovení ABI lze provést v ambulanci praktických lékařů (kód VZP-12024 – „měření ABI (indexu kotník-paže) na čtyřech končetinách oscilometrickou metodou“), měření prstového tlaku (na palci DK) se většinou provádí ve specializovaných cévních ambulancích.

Měření transkutánní tenze kyslíku je nepřímé vyšetření prokrvení tkání. Měří se speciálními kontaktními „elektrodami“, naměřené hodnoty se srovnávají s referenční hodnotou (uloženou v oblasti pod levým klíčkem). Využívá se hlavně při měření prokrvení v okolí defektů, a u diabetiků.

Dopplerovské ultrazvukové vyšetření je zobrazovací metoda první volby. Zobrazí anatomii tepen a žil, přítomnost toku krve v barevném zobrazení a charakter a rychlost toků v triplexním zobrazení. Tzv. cévní ultrazvuk by měl provádět lékař zkušený v diagnostice

ICHDK. Pacient se může ocitnout hned u tří odborností – radiologa, angiologa či cévního chirurga. Ultrazvukový obraz umožní zobrazit velkou část tepenného řečiště již od abdominální aorty přes pánevní tepny až na tepny DKK. U zdravých a hubených lidí lze zobrazit až 80 % průběhu jednotlivých tepen (dáno anatomickými poměry). Ultrazvukem lze odhalit AS změny na intimě tepen, dále zobrazit stenozující pláty a posoudit hemodynamickou významnost těchto stenóz, případně posoudit úplnou okluzi tepen. Pulsním a kontinuálním dopplerovským vyšetřením lze posoudit charakter a rychlost toků v jednotlivých úsecích tepen. Rychlost a charakter křivky se mění při nefyziologickém nálezu. Normálním nálezem je trifazická křivka, která vyjadřuje dobrou pružnost tepen. Při zhoršení nálezu se charakter křivky i rychlosti mění.

Angiografie výpočetní tomografií (CTAG) je vyšetření tepen pomocí CT, u kterého je intravenózně aplikována do těla jódomá kontrastní látka, která zobrazí cévní řečiště. Vyšetření je poměrně rychlé, nevýhodou může být mj. záťaž pro ledviny. Angiografie magnetickou rezonancí není v České republice na rozdíl od CTAG tak snadno dostupná. Vyšetření MR je časově mnohem náročnější. Angiografie skioskopii se provádí na angioline. Podobně jako u CTA se zobrazují tepny pomocí většinou jódomé kontrastní látky. Výhodou je zobrazení průtoku tepenným řečištěm v čase, a možnost pokračovat ihned v revaskularizačním zákroku.

Terapie

Moderní přístup v léčbě pacienta s ICHDK si žádá mezioborové posouzení zdravotního stavu pacienta a v případě zvažování invazivního řešení i společné rozhodnutí o doporučeném terapeutickém postupu. To je zaručeno multidisciplinárním angiointervenčním indikačním seminářem, kde jsou přítomni odborníci ze všech zainteresovaných oborů – cévní chirurg, intervenční radiolog i angiolog, vítán je i ošetřující lékař, pokud se může dostavit osobně. Pro správné zhodnocení pacienta je důležité, aby při rozhodování byly k dispozici i informace o celkovém stavu a komorbiditách nemocného, stejně jako jeho životní prognóza. O dalším postupu rozhoduje multidisciplinární komise, která „ušíje“ pacientovi terapii na míru. Následná péče je

individuální. Významným limitem je i imobilita a kontraktury velkých kloubů.

Možnosti terapie ICHDK spočívají v dodržování režimových opatření, farmakoterapii, endovaskulárních intervencích a operacích. Kombinaci chirurgického a endovaskulárního zákroku nazýváme hybridní výkon.

Režimová opatření

- zákaz kouření (toto většina pacientů nezvládne jenom svou pevnou vůlí nebo mají vysoké riziko relapsu, proto je důležité poučit je o škodlivosti kouření a odeslat je do specializované ambulance odvykání kouření, kde je úspěšnost léčby mnohem vyšší), – trénink chůze (tak jako sportovec musí cvičit svaly, aby dosáhl nejlepšího výkonu, tak i pacient s ICHDK musí cvičit chůzi, aby se jeho klaudikační interval prodlužoval; navíc fyzickou aktivitou dochází k roztažení kolaterál.

Farmakoterapie

Velmi často farmakoterapie spolu s režimovými opatřeními udrží pacienta v uspokojivém stavu a omezí nutnost endovaskulární nebo chirurgické revaskularizace.

Farmakoterapie zpomaluje progresi aterosklerotických změn.

1. Základem farmakoterapie ICHDK je antiagregace + statin. Z antitrombotik je nejčastěji používána kyselina acetylsalicylová, méně často nebo také v kombinaci s ní se užívá clopidogrel či jiné moderní antiagregans. Pacienti však také mohou být rezistentní na tyto látky, a ty jsou pak neúčinné. Lze to zjistit laboratorním testem. Kontroly složek krevních lipidů jsou důležité pro dávkování statinů či jiných moderních hypolipidemik nebo jejich kombinaci (ezetimib, PCSK9i, inclisiran). ICHDK je řazena do kategorie tzv. „velmi vysokého KV rizika“, kde cílová hladina LDL-cholesterolu je < 1,4 mmol/l.
2. V indikovaných případech se většinou samostatně nebo v kombinaci užívají antitrombotika spolu s antikoagulačními léky

Tab. 2. Endovaskulární metody revaskularizace

Endovaskulární intervence	
angioplastika	roztážení cévy balonkem
potážený balonek	roztážení cévy balonkem s naneseným farmakem, které se otiskne do stěny cévy a brání proliferaci endotelu, čímž brání vzniku sekundárního zúžení lumen
stent	vyztužení stěny cévy a roztážení „trubičky“ v místě zúžení
stentgraft	stent, který je překrytý krvotěsným materiálem
fenestrováný stentgraft	používá se do úseků s větvemi, ve kterých je potřebné zachovat průtok
Možnosti endovaskulární mechanické rekanalizace	
mechanická trombektomie	rekanalizace relativně čerstvých uzávěrů bez větší kalcifikace
litotrypse	na konci katétru vzniká ultrazvuková rázová vlna, která drtí kalcifikované pláty
rotační aterektomie	vytvoří průchod přes kalcifikované lumen, a tím umožní provést další plastiku
aspirační trombektomie	tromby a emboly jsou nasávány do katétru

Tab. 3. Chirurgické možnosti revaskularizace

Chirurgická revaskularizace	
plastika	rozšíření lumen tepny pomocí záplaty
endarterektomie	otevření tepny a odstranění kalcifikovaného plátu
bypass	přemostění překážky grafem
tromb/embolektomie	vytažení trombu/embolu z lumen cév pomocí katétru, který má na konci balonek
resekce aneuryzmatu	vyřazení a odstranění rozšířené části tepny z oběhu, a tím snížení rizika ruptury
exkluze aneuryzmatu	obchvat aneuryzmatu bypassem; aneuryzma je ponecháno in situ, je podvázán přítok a odtok, aneuryzma trombotizuje
Grafty	
biologické	autologní žíla, kryoprezervovaný alograft, xenograft – boviní perikard
umělé	tkané, pletené, polytetrafluorethylenové (PTFE)

(warfarin, DOAC). Kombinace antitrombotik navzájem nebo s antikoagulačními léky jsou často podávány po revaskularizačních výkonech.

3. Mezi léky, které se u ICHDK také často a s efektem (prodlužují klaudikační interval a mohou působit také částečně antitromboticky nebo antikoagulačně) užívají, jsou vazoaktivní léky, jakými jsou naftidrofuryl, sulodexid, cilostazol.

Vazoaktivní léky lze také podat i. v. formou např. ve vazodilat. infuzi (např. prostaglandiny, sulodexid, pentoxifylin).

Možnosti revaskularizace jsou shrnuty v Tab. 2 a 3.

Závěr

U každého pacienta s podezřením na ICHDK, s klaudikacemi, klidovými bolestmi

DKK či s nehojícími se defekty DKK (nad 4–6 týdnů) by měl praktický lékař nemocného podrobně vyšetřit. Pokud má pak lékař podezření na ICHDK, je plně indikováno vyšetření na specializovaném pracovišti. Důležité je mít na paměti existenci diagnózy ICHDK, která je v populaci poměrně rozšířená. Správně odebraná anamnéza, poctivé fyzikální vyšetření a včasné odeslání pacienta ke specialistovi může pacientovi zachránit končetinu a uchránit jej od amputace. Pacienta je nutno odeslat na pracoviště, kde je prováděno specializované ultrazvukové vyšetření tepen a žil dolních končetin (radiologie, angiologie, cévní chirurgie). Zásadní pro úspěšnou léčbu ICHDK je přijít k odborníkovi včas, nechat se ošetřit, respektovat a následně dodržovat dlouhodobou terapii.

Podpořeno MUNI/A/1343/2022.

LITERATURA

1. Frankovičová, et al. Cievna chirurgia. Košice: Equilibria; 2018.
2. Chochola. Ischemická choroba dolních končetin. Med. praxi. 2009;6(3):172-173.
3. Frank U, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa. 2019;48(Supplement 102):1-79.

Rostlinné přípravky v terapii benigní hyperplazie prostaty

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Benigní hyperplazie prostaty sužuje muže již od věku 40 let a její prevalence vzrůstá s věkem. Na světě tímto onemocněním trpí miliony mužů a mnozí z nich volí alternativní léčebný přístup pomocí fytoterapeutik, která jsou dostupná ve formě registrovaných přípravků anebo doplňků stravy. Tyto přípravky obsahují extrakty drog, jež byly testovány v rámci klinických studií. Mnohé z těchto studií byly kriticky vyhodnoceny systematickými review a metaanalýzami. Z dostupných dat plyne, že signifikantní efekt vykazuje serenoa plazivá (*Serenoa repens*). Mezi další drogy používané v terapii BHP/LUTS patří kopřiva dvoudomá, lykopen, slivoň africká, tykev obecná a žitný pyl. Nicméně výsledky studií nelze extrapolovat do konkrétních produktů, pokud u nich nebyly dodrženy správné extrakční techniky, fytochemické analýzy a dávkování. Tento příspěvek si klade za cíl přehled nejnovějších poznatků z oblasti fytoterapie BHP/LUTS s důrazem na klinický efekt, nežádoucí účinky, interakce a racionální dávkování.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, kopřiva, lykopen, serenoa, slivoň, tykev, žitný pyl.

Herbal preparations in treating benign prostatic hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia affects men from the age of 40 and its prevalence increases with age. Millions of men worldwide suffer from this disease, with many of them choosing an alternative treatment approach using phytotherapeutics, which are available in the form of registered preparations or food supplements. These preparations contain extracts that have been tested in clinical studies. Many of these studies have been critically evaluated by systematic reviews and meta-analyses. Recent data shows that saw palmetto (*Serenoa repens*) has a significant effect. Other drugs used in the treatment of BPH/LUTS include stinging nettle, lycopene, pumpkin, pygeum and rye pollen. However, the results of studies cannot be extrapolated to specific products unless proper extraction techniques, phytochemical analysis and dosage have been followed. The present paper aims to provide an overview of the latest knowledge in the field of BPH/LUTS phytotherapy with an emphasis on the clinical effect, side effects, interactions and rational dosage.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lycopene, nettle, pumpkin, pygeum, rye pollen, saw palmetto.

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je adenom prostaty charakterizovaný proliferací stromálních a epiteliálních buněk v tranzientní zóně prostaty (1). Prostatická tkáň přerůstá kolem močové trubice, zužuje její otvor a způsobuje symptomy dolních močových cest (LUTS). Příznaky spojené s LUTS zahrnují urgenci, polakisurii, nykturii, neúplné močení a slabý proud moči. Pokud se BHP neléčí, mohou se objevit komplikace, jako je retence moči, renální insuficience a močové kame-

ny, které vyžadují chirurgický zákrok (2). BHP je patrná až u 40 % mužů ve věku 40–50 let a její prevalence se zvyšuje s věkem. V roce 2016 trpělo BHP klinicky 14 milionů mužů ve Spojených státech a 30 milionů mužů na celém světě (1). Výsledky studií naznačují, že téměř 1 ze 4 mužů bude trpět BHP během svého života (2). V posledních letech roste zájem o alternativní terapii BHP a uvádí se, že rostlinné přípravky tvoří v Evropě až 50 % preskripce. Dostupné jsou přípravky monokomponentní, ale i polykomponentní. Nejpoužívanějšími

rostlinami jsou serenoa plazivá (*Serenoa repens*), kopřiva dvoudomá (*Urtica dioica*), tykev obecná (*Cucurbita pepo*), slivoň africká (*Prunus africana*), len setý (*Linum usitatissimum*) a lykopen (1).

Rostlinné přípravky

Na rozdíl od konvenčních léčiv, která obsahují definovaná množství terapeuticky aktivních chemických látek, obsahují rostlinné přípravky definovaná množství extraktů, ale zřídka se zmiňují o koncentraci bioaktivních



PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.
Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita
sychrova@pharm.muni.cz

Převzato z: Urol. praxi. 2022;23(3):131-136

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2022

Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2022

látek. Terapeutický potenciál léčivých rostlin je určen jejich chemickým profilem a možnou synergií obsahových látek. Obecně platí, že povaha metabolitů a jejich koncentrace v různých částech rostliny jsou ovlivněny podmínkami okolního prostředí a fází zrlosti rostliny. Mezi další faktory, které mohou způsobit změny v chemickém profilu rostlin, patří posklizňové zpracování, podmínky skladování, akumulace pesticidů, falšování a mikrobiální kontaminace. Což v konečném důsledku způsobí změny také v terapeutickém profilu rostlin a následně komplikace při ověřování účinnosti a bezpečnosti výsledných produktů (3). Bylinné extrakty, případně jejich hlavní účinné látky, mohou být zpracovány do formy registrovaných přípravků nebo doplňků stravy. Fytofarmaka nebo tradiční rostlinné léčivé přípravky posuzuje a schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který deklaruje jejich bezpečnost a terapeutický efekt. Na druhé straně je tu velké množství doplňků stravy, které obsahují látky s nutričním nebo fyziologickým efektem, u kterých není nikým objektivně posuzována účinnost. Nejsou určeny k léčbě či prevenci nemocí, pouze doplňují běžnou stravu (4). Úskalím těchto výrobků je nedostatek informací k přesnému složení, výrobním postupům a mnohdy absence standardizace extraktů.

Serenoa plazivá (*Serenoa repens*)

Je to nízce rostoucí palma s charakteristickým plazivým kmenem a vějířovitými listy, která je endemitem jihovýchodu USA a Floridy, kde tvoří nepropustné porosty. Sladce vonící plody jsou tmavě hnědé až černé, hladké, 2 cm dlouhé peckovice. Na podzim se sklízí a suší pro léčebné použití (5, 6). *Serenoa* se tradičně doporučovala k terapii urogenitálních onemocnění, při mužské neplodnosti a impotenci (7). Jedná se o nejužívanější rostlinu v terapii BHP (1). Zralé plody jsou bohaté na lipidy (15–20%), především volné mastné kyseliny, estery mastných kyselin, triglyceridy a steroly. Dále jsou obsaženy polysacharidy, fenolické kyseliny, flavonoidy a karotenoidy. Plody se extrahují ethanolem, hexanem anebo pomocí CO_2 (5). Mechanismy působení, které jsou přisuzovány *S. repens*, zahrnují inhibici 5 α -reduktázy a aromatázy, inhibici vazby dihydrotestosteronu na an-

drogenní receptor, modulaci prolaktinové signalizace, protizánětlivou aktivitu inhibicí cyklooxygenázy (COX) a lipoxygenázy (LOX), snížení oxidativního stresu, antiproliferativní a proapoptotické působení. LUTS mohou být zlepšeny relaxací hladké svaloviny, účinkem na α_1 -adrenoreceptory, muskarinové a vaniloidní receptory. Terapeutická účinnost serenoy byla zhodnocena systematickým review z roku 2022, připraveným metodikou Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (1). Užíváním dávek 320 mg denně došlo ke zlepšení Mezinárodního skóre Prostatických symptomů/Symptom index Americké urologické asociace (IPSS/AUASI), maximální rychlosti průtoku moči (Q_{max}), prostatického specifického antigenu (PSA), skóre kvality života (QoL scores), post-mikčního rezidua (PVR) a objemu prostaty (PV) (1, 8). Pozitivních výsledků bylo dosaženo i v případě použití polykomponentního přípravku (1). Tato zjištění jsou v souladu s Cochran review z roku 2002, které uvádí, že serenoa zlepšuje mírné až střední LUTS, srovnatelně s finasteridem (9). Metaanalýza z roku 2004 navíc udává zlepšení maximálního průtoku a nykturie ve srovnání s placebem (10). Novější metaanalýza 27 studií potvrdila srovnatelný účinek hexanového extraktu serenoy (HESr) s α_1 -adrenergním antagonistou, tamsulosinem. Bylo pozorováno zmenšení objemu prostaty, nedošlo k narušení sexuálních funkcí a nebyl pozorován klinicky relevantní účinek na PSA (11). Studie z roku 2022 porovnává změny u symptomů a QoL u pacientů léčených hexanovým extraktem versus pozorně sledovaných (WW). Na rozdíl od předchozích studií hodnotící efekt u pacientů s mírnými obtížemi pacienti zařazení do této studie trpěli středně těžkým až těžkým LUTS/BHP. Přesto i tito hlásili po šesti měsících užívání HESr zlepšení symptomů i QoL (12). V rozporu s těmito tvrzeními je Cochran review z roku 2012, které tvrdí, že ve srovnání s placebem ani dvojnásobná a trojnásobná dávka serenoy neposkytuje žádné zlepšení nykturie, maxima průtoku moči a skóre symptomů u mužů s BHP (13). Je známo, že extrakty se mezi výrobci významně liší, neboť různé extrakční techniky ovlivňují jejich výsledné složení a následně i biologickou aktivitu. Proto se jako vysvětlení rozporu tvrzení metaana-

lyz nabízí chybné srovnávání výsledků studií u produktů různých značek (11). Za selhání účinku mohou být zodpovědné také přípravky nižší kvality. Existují důkazy (Obr. 1) o falšování extraktů serenoy pomocí příměsí řepkového, kokosového, olivového a slunečnicového oleje nebo mastných kyselin živočišného původu. Tyto praktiky jsou typické pro materiál získaný z Číny (5). Ani v jedné studii nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky, kromě výskytu GIT obtíží (1). Užívání serenoy neovlivňuje sexuální funkce (8) ani naměřené hodnoty PSA (14). Zaznamenané lékové interakce nemají klinicky relevantní charakter vzhledem k faktu, že se jedná o ojedinělé případy. Užívání po dohodě s lékařem se doporučuje jen u pacientů užívajících antikoagulanty (6). Lze tedy konstatovat, že se jedná o drogu bezpečnou a dobře tolerovanou, jejíž účinek se dostaví nejdříve za 4–8 týdnů (7).

Slivoň africká (*Prunus africana*, syn. *Pygeum africanum*)

Je to asi 30 m vysoký stálezelený strom, který pochází z horských lesů rovníkové Afriky. Jeho silné listy jsou podlouhlého tvaru, tmavě zelené a lesklé a po rozdrcení voní po mandlích. Květy jsou malé a bílé. Plodem je červená bobule, která ve zralosti připomíná třešň. Drcená kůra voní po kyselině kyanovodíkové a je to část rostliny používaná k léčebným účelům (15). Slivoň byla po staletí doporučována africkými léčiteli k terapii genitourinárních problémů (7). Dnes je užívána k terapii LUTS/BHP stadia I a II (15). V kůře se nachází především v tuku rozpustné obsahové látky jako fytosteroly (beta-sitosterol), volné mastné kyseliny, pentacyklické triterpeny (kyselina ursolová), alifatické alkoholy s dlouhým řetězcem

Obr. 1. Barva autentických ethanolových extraktů serenoy (1, 2) a CO_2 extraktů (3, 4); falšované extrakty (5–8) (5)



(n-dokosanol) a jejich transestry s kyselinou ferulovou (15, 16). Extrakty bývají standardizovány na obsah 13–14 % triterpenů a 0,5 % n-dokosanolu. Z dichlormethanového extraktu byly izolovány N-butybenzensulfonamid a kyselina atrarová, vykazující antiandrogenní aktivitu (15). Kyselina atrarová navíc potlačuje androgenem regulovanou neoangiogenezi u kastročně rezistentního karcinomu prostaty (17). Mezi mechanismy účinku se řadí antiproliferativní, antioxidační a protizánětlivá aktivita. Slivoň také ovlivňuje kontraktilitu močového měchýře. Na základě nejnovější systematické studie a review z roku 2020 lze konstatovat, že při léčbě samotnou slivoní dochází k signifikantnímu zlepšení IPSS (1, 18), stejně jako při užívání polykomponentního přípravku obsahujícího dýni, vrbovku, lykopen, slivoň a serenou (20). Tato zjištění jsou v souladu se starším systematickým review, kde u mužů klesla nykturie o 19 %, zbytkový objem moči o 24 % a maximum průtoku moči bylo zvýšeno o 23 % (21). Oproti tomu Melo et al. 2002 zhodnotili kombinaci 25 mg slivoně a 300 mg kopřivy jako srovnatelně účinnou s placebem (22). Liposterolový extrakt se užívá v dávkách 25–50 mg až do 100 (v klinickém hodnocení 200) mg denně. Vedlejší účinky nejsou téměř zaznamenány, ojediněle se objevují GIT obtíže, jako nauzea, konstipace, diarreha a bolesti žaludku. Interakce s léčivými nebyly zaznamenány (15).

Kopřiva dvoudomá (*Urtica dioica*)

Kopřiva je vytrvalá dvoudomá rostlina pocházející z Evropy. Dorůstá do výšky jednoho metru vzpřímenou lodyhou nesoucí řapíkaté, vejčité a pilovitě zubaté listy. V zemi odvozuje plazivý oddenek. Kvete od jara do podzimu. Celá rostlina je chráněna žahavými trichomy, které vyvolávají podráždění a pálení na kůži (23). Již od starověku byla doporučována jako diuretikum, laxativum a k terapii gynekologických onemocnění. Klinicky se užívá při terapii BHP (kořen), diabetu a artritidy (nať). Obsahové látky, které se nacházejí v kořeni a uplatňují se v terapii BHP, jsou polysacharidy, lektiny, lignany, mastné kyseliny, terpeny, steroly a kumarín (7). Extrakty z kořenů modulují globulin vázající pohlavní hormony, epidermální růstové faktory, steroidní membránové receptory

a expresi aromatázy, také působí antiproliferačně, protizánětlivě a diuretický (7, 24). Ačkoliv je kopřiva považována za drogu ulevující od potíží spojených s BHP, vysoce kvalitních klinických studií je pouze omezené množství. Další překážkou v hodnocení jejího účinku je fakt, že se používá v kombinaci s jinými drogami, většinou s *P. africanum* a *S. repens* (1). Samostatně prokázala zlepšení IPSS při užívání 450 mg extraktu denně po dobu 12 týdnů (25). Klinické studie s přípravky obsahujícími kopřivový extrakt uvádí pouze mírné nežádoucí účinky. Zaznamenán byl gastrointestinální diskomfort (nevolnost, pyróza, pocit plnosti, flatulence a diarreha), případně alergická reakce (urtika). Hodnoty PSA byly neměnné počas 18měsíční léčby. Interakce s léčivými nebyly zaznamenány (7, 24).

Tykev obecná (*Cucurbita pepo*)

Dýně je jednoletá popínavá rostlina, pocházející pravděpodobně z Mexika. Typická je svým několika metrů dlouhým hranatým stonkem, trojúhelníkovitými listy, žlutými květy a dominantními plody. Tyto plody mohou mít variabilní tvar, velikost, hmotnost i zabarvení. Semena jsou kapkovitého tvaru (26) a spolu s olejem se více než 30 let používají k úlevě od obtíží spojených se zvětšenou prostatou a k léčbě problémů s močením, které souvisejí s hyperaktivním močovým měchýřem. Tradičně byla doporučována jako anthelmintikum. Dýňová semena obsahují přibližně 50 % mastných kyselin (kyselinu linolovou a olejovou), tokoferoly, karotenoidy, steroly (avenasterol, spinasterol, sitosterol, stigmasterol) a bílkoviny (1, 27). Předpokládané mechanismy účinku zahrnují snížení lipoperoxidace, antiproliferační a protizánětlivou aktivitu, snížení kontraktility močového měchýře a inhibici aktivity aromatázy a 5 α -reduktázy (1). Izolované Δ 7-steroly inhibují vazbu dihydrotestosteronu na androgenní receptor, avšak jejich aktivita je v porovnání s finasteridem nebo antiandrogeny nízká, a proto je nezbytné je užívat ve vysokých dávkách po dobu 12 měsíců a více (28). Klinická účinnost se zdá být závislá na typu použitého extraktu, zda-li se jedná o extrakt celých semen, dýňový olej a nebo celá semena (1). Signifikantní zlepšení IPSS/

AUASI bylo pozorováno ve skupině užívající celá semena (29) a olej (30), parametry Q_{max} a QoL byly zlepšeny ve skupině léčené dýňovým olejem (30). Droga vykazuje účinnost v kombinaci (20). Doporučené dávky jsou do 20 g/den semen, 500 mg 2 $\times$ denně polotuhého extraktu, 300 mg/den suchého extraktu a 3–4 g oleje denně. Dlouhodobé užívání (více jako 4 týdny) je možné. Droga sice nezpůsobuje vážné nežádoucí účinky, kromě GIT diskomfortu, ale může vyvolat alergickou reakci. V kombinaci se serenou a vitaminem E byl zaznamenán případ interakce s antikoagulační terapií, nicméně se nejedná o klinicky relevantní záznam (27).

Lykopen

Jedná se o karotenoid, který se nachází v rostlinách včetně některých druhů ovoce a zeleniny (např. rajčatech). Lykopen je přírodní červený pigment, který slouží jako potravinářské barvivo. Je doporučován u věkem podmíněné makulární degenerace a jeho antioxidační vlastnosti byly zkoumány pro možné použití při kardiovaskulárních onemocněních a prevenci nádorového bujení, zejména rakoviny prostaty (31). V těle se nachází ve vysokých koncentracích v játrech, nadledvinách, prostatě, varlatech a spermatu (1). Ačkoli se asi 90 % lykopenu v potravinách nachází v lineární, all-trans konformaci, lidské tkáně obsahují hlavně cis-izomery (32). Zpracování rajčat zahříváním převádí all-trans lykopen na cis-izomery, které jsou považovány za biologicky dostupnější, protože jsou rozpustnější a lépe se vstřebávají ze střevního lumen (33). Lykopen zasahuje do syntézy prozánětlivých mediátorů cestou inhibice COX, LOX a transkripčních faktorů, jako je nukleární faktor kappa B. Dále snižuje tvorbu kyslíkových radikálů a indukuje apoptózu. Posouzení účinnosti lykopenu je značně nelehké, protože se ve většině relevantních studií vyskytuje v kombinaci s jinými rostlinami (1). Ve studii Schwarz et al. (2008) bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení IPSS a PSA, zatímco zlepšení QoL bylo nevýznamné při užívání 15 mg lykopenu po dobu 48 týdnů (34). Lykopen je dobře snášen, z nežádoucích účinků byly popsány jen mírné GIT obtíže. Interakce s léky nebyly zaznamenány (35).

Žitný pyl (*Secale cereale*)

Studie, které potvrzují účinek žitného pylu, se vztahují k přípravku Cernilton®, který je v Evropě užíván k terapii nebakteriální prostatitidy a BHP již více jako 35 let. Jedná se o standardizovaný extrakt, který je složený z vodné a acetonové frakce obsahující β -steroly (36). Za účinkem stojí pravděpodobně blokáda α -adrenergických receptorů, antian-drogenní, protizánětlivý a antiproliferativní efekt, relaxace močových sfinkterů a zvýšení

kontrakility svalů močového měchýře (37, 38). Výsledky klinických studií s použitím tohoto přípravku prokázaly výrazné snížení reziduálního objemu moči, objemu prostaty a podstatné zlepšení rychlosti průtoku moči u pacientů s BHP (36). Systematická review dokazují, že snižuje nykturii, ale rozporují signifikantní zlepšení urodynamických parametrů (36, 37, 38). Působí bez závažných vedlejších účinků (mírná nauzea). Obvykle užívaná dávka Cerniltonu® je 2 kapsle (500 mg) 3x denně (8).

Přípravky s obsahem rostlinných drog dostupné na trhu v ČR

Tabulka 1 sumarizuje nejběžnější přípravky obsahující rostlinné drogy používané k terapii BHP. Dokládá spíše rozmanitost než kompletní souhrn všech dostupných produktů. V tabulce je kladen důraz na složení přípravku včetně standardizace a použitého extrakčního solventu. Uvedená množství extraktů je možné konfrontovat s klinickými studiemi zmíně-

Tab. 1. Nejběžnější přípravky s obsahem rostlinných drog používané k terapii BHP

NÁZEV (VÝROBCE)	SLOŽENÍ	DENNÍ DÁVKA
REGISTROVANÉ PŘÍPRAVKY		
Capistan (Pierre Fabre Medicament s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 160 mg (extrahováno hexanem)	1-0-1 tobolka
Epilobin Planta (Leros)	<i>Epilobium parviflorum</i> 0,750 g, <i>Agathosma betulina</i> 0,375 g, <i>Solidago virgaurea</i> 0,225 g, <i>Calendula officinalis</i> 0,150 g v 1,5 g sáčku	1 sáček 2–3x
Prostakan forte (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG)	<i>Serenoa repens</i> 160 mg (extrahováno ethanolem 90 %), <i>Urtica dioica</i> 120 mg (extrahováno ethanolem 60 %)	1-0-1 měkká tobolka
Prostamol UNO (Berlin-Chemie AG)	<i>Serenoa repens</i> 320 mg (extrahováno ethanolem 96 %)	1 měkká tobolka
DOPLŇKY STRAVY		
3BULLUS (Dr. Max Pharma s.r.o.)	<i>Tribulus terrestris</i> 300 mg (45 % saponinů), <i>Pygeum africanum</i> 100 mg (13 % fytosterolů), <i>Turnera diffusa</i> 50 mg, <i>Lepidium meyenii</i> 50 mg, <i>Panax ginseng</i> 20 mg (5 % ginsenosidů), zinek 5 mg	1 kapsle
DI-PROSTAN (Simply you pharmaceuticals a.s.)	<i>Pygeum africanum</i> 100 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg	1 tobolka
fin Lycoforscaps (Finclub)	5 mg lykopenu z vyšlechtěné odrůdy rajčat HLLS	1-0-1 kapsle
FytoProst duo (Biomedica s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 320 mg, resveratrol 25 mg	1 tobolka
NO-PROSTAL Strong (Simply you pharmaceuticals a.s.)	<i>Serenoa repens</i> 350 mg, vitamin E 6,7 mg	1 tobolka
Polenal Forte (Graminex)	<i>Secale cereale</i> 250 mg	1–3x 2 tablety
Proerecta PROSTATE (eMarkest, s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 250 mg, <i>Curcuma longa</i> 250 mg, <i>Pygeum africanum</i> 50 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg, <i>Allium sativum</i> 25 mg, Bioperine 5 mg	1 kapsle
Prostafit Plus (VIRDE spol. s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 200 mg, <i>Ptychopetalum olacoides</i> 50 mg, <i>Panax ginseng</i> 40 mg, <i>Ginkgo biloba</i> 30 mg	1 tobolka
Prostanol GEN (Generika)	<i>Serenoa repens</i> 160 mg (45 % mastných kyselin), směs <i>Secale cereale</i> a <i>Pinus pinaster</i> 150 mg (50 % β -sitosterolu), zinek 10 mg, <i>Urtica dioica</i> 7,5 mg	1-0-1 kapsle
Prostalex (ADVANCE nutraceutics s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 320 mg, <i>Pygeum africanum</i> 50 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg, β -sitosteroly 20 mg	1 kapsle
Prostasan (A.Vogel)	<i>Serenoa repens</i> 320 mg (extrahováno 96 % ethanolem)	1 tobolka
Prostata formula (Medpharma spol. s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 187,5 mg, <i>Cucurbita pepo</i> 50 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg, L-alanine 50 mg, L-glycin 50 mg, L-glutamová kyselina 50 mg, <i>Eleutherococcus senticosus</i> 25 mg, <i>Pygeum africanum</i> 15 mg, zinek 15 mg, květní pyl 10 mg, vitamin E 4 mg, lykopen 3 mg, vitamin B ₆ 3 mg, betakaroten 1,5 mg, selen 30 μ g	1 tableta
Prostate Complex (Dr. Max Pharma s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 160 mg, <i>Urtica dioica</i> 120 mg, zinek 7 mg, lykopen 3 mg, měď 0,5 mg, selen 25 μ g, vitamin D 5 μ g	1-0-1 kapsle
Prostate complex (Goldfitness.cz)	<i>Secale cereale</i> 150 mg (50 % β -sitosterolů), <i>Urtica dioica</i> 75 mg, <i>Pygeum africanum</i> 75 mg, <i>Serenoa repens</i> 50 mg, <i>Curcubita moschata</i> 25 mg	1-0-1 kapsle
Prostattox chelát (GreenFood Nutrition s.r.o.)	Diindolylmethan 150 mg, maca 100 mg, <i>Tribulus terrestris</i> 100 mg, brusinkový extrakt 100 mg, Ashwagandha 50 mg, astaxanthin 50 mg, <i>Serenoa repens</i> 50 mg, zinek chelát 10 mg, Dimethylaminoethanol 10 %	1 kapsle
Protease Saw Palmetto (Jamieson Laboratories)	<i>Serenoa repens</i> 125 mg	1 kapsle
Prostena Control (Walmark Stada Group)	<i>Serenoa repens</i> 320 mg (5 % sitosterolů), <i>Urtica dioica</i> 240 mg, <i>Tribulus terrestris</i> 100 mg (40 % saponinů), vitamin D ₃ 10 μ g, vitamin B ₆ 1,4 mg, zinek 10 mg	1 tableta
RED3 (Cemio Switzerland, s.r.o.)	<i>Pygeum africanum</i> 600 mg, <i>Glycine max</i> 50 mg, <i>Lepidium meyenii</i> 25 mg, <i>Eleutherococcus senticosus</i> 100 mg, <i>Eucommia ulmoides</i> 30 mg, <i>Lycium chinense</i> 10 mg, <i>Linum usitatissimum</i> 40 mg	1 kapsle
Saw palmetto (Pharma Activ)	<i>Serenoa repens</i> 160 mg (45 % mastných kyselin)	1 tableta
Saw palmetto berry (Goldfitness.cz)	<i>Serenoa repens</i> (45–50 % volných mastných kyselin a sterolů) 150 mg, <i>Serenoa repens</i> raw prášek z bobulí 132 mg	1–3 vegetariánské kapsle
Saw palmetto Star (Starlife s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 1 000 mg	1-0-1 kapsle
Vrbovka malokvětá (Herbex Czechia s.r.o.)	<i>Epilobium parviflorum</i> 3 g	1 sáček
Zdravá prostata (BIOVIT IMPEX CO. s.r.o.)	<i>Serenoa repens</i> 80 mg, olej z dýňových semen 125 mg, <i>Pygeum africanum</i> 15 mg, olej z lněných semen 125 mg	1–2 kapsle

nými výše. Dávkování je u většiny přípravků 1–2× denně, po jídle nebo během jídla, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, nejlépe vody. Pro potřeby pacientů je specifikována také léková forma. Z tabulky plyne, že neužívanější drogou je *Serenoa repens*, ať už samostatně nebo v kombinaci. Pokud se přípravky zaměřují na podporu sexuálních funkcí, jsou přidány extrakty z *Ginkgo biloba*, *Lepidium meyenii* (Maca), *Panax ginseng* a *Tribulus terrestris* (39). Někteří výrobci doplňují směsi o látky s prokázaným protizánětlivým a protinádorovým účinkem (*Curcuma longa*, Bioperine®, resveratrol) (40).

U kurkuminu, piperinu a resveratrolu je nutné zvažovat možný interakční potenciál (31, 41).

Závěr

V současnosti je především profil pacienta tím, co ovlivňuje volbu léčby. Ve studiích byla fytotherapie použita u mladších pacientů s mírnějšími příznaky a menší prostatou. Obecně lze říci, že je doporučována u stadia I a II. Dle klinického hodnocení lze konstatovat, že výše zmíněná fytotherapeutika jsou dobře snášena, objevují se u nich jen mírné nežádoucí účinky v podobě GIT diskomfortu. Na rozdíl od léků

ze skupin α -blokátorů a inhibitorů 5 α -reduktázy nemá léčba fytotherapeutiky vedlejší účinky v podobě poruch erekce, ejakulace a snížené sexuální apetence. Navíc se nepředpokládají žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce se souběžně podávanými léčivými v této indikační oblasti. Jedná se o léčbu dlouhodobou, u které se efekt projeví nejdříve po 4–6 týdnech. Za klinicky nejprůkaznější lze považovat účinek *Serenoa repens*.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

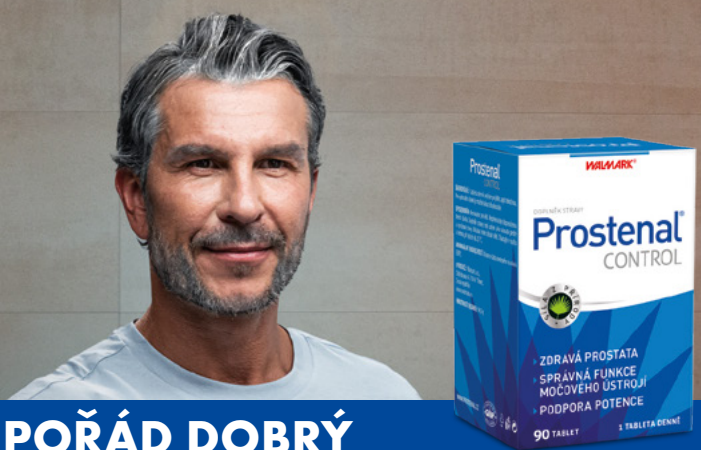
LITERATURA

1. Leisegang K, Jimenez M, Durairajanayagam D, et al. A systematic review of herbal medicine in the clinical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Phytomed.* Plus. 2022;2(1):100153.
2. Lee SWH, Chan, EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1-10.
3. Dhami N, Mishra AD. Phytochemical variation: how to resolve the quality controversies of herbal medicinal products? *J. Herb. Med.* 2015;5(2):118-127.
4. SÚKL. Rozlišení doplňků stravy od léčivých přípravků [on-line]. Praha. ©2010. [cit. 08-09-2022]. Available from:

- https://www.sukl.cz/leciva/rozlišení-doplňku-stravy-od-lecivých-přípravků.
5. Gafner S. Saw palmetto extract laboratory guidance document [online]. Austin, TX: ABC-AHP-NCNPR. Botanical Adulterants Prevention Program. 2019. [cit. 25-08-2022]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336124094_Saw_Palmetto_Extract_Laboratory_Guidance_Document.
6. European Medicines Agency. Assessment Report on *Serenoa Repens* (W. Bartram) Small, Fructus; European Medicines Agency: Amsterdam, The Netherlands, 2015. [cit. 27-08-2022] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment.

7. Braun L, Cohen M. Herbs and Natural Supplements, Volume 2: An Evidence-Based Guide (Vol. 2). Australia. Elsevier Health Sciences. 2014:1384 s.
8. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2008;179(6):2119-2125.
9. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;3:CD001423.

Další literatura u autorky a na www.medicinapropraxi.cz



Prostenal®

VÍCE NEŽ JEN SAW PALMETTO

Špičkové komplexní složení pro zdravou prostatu, normální proud moči a podporu potence

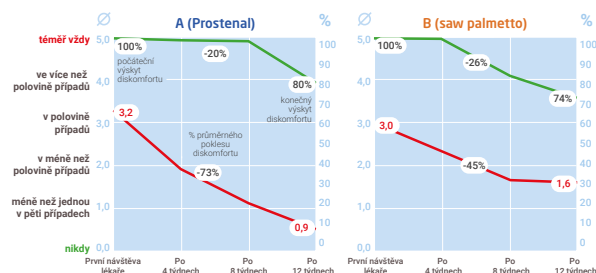
Saw palmetto	320 mg	Zinek	10 mg
(serenoa repens)		Vitamin B6	1,4 mg
Kopřiva dvoudomá	240 mg	Vitamin D	10 µg
Kotvičnick zemní	100 mg		

Doplňek stravy. Obsahuje extrakty ze saw palmetto pro podporu zdraví prostaty a normálního proudu moči, kopřivu dvoudomou pro správnou funkci močového ústrojí a kotvičnicku pro podporu potence.

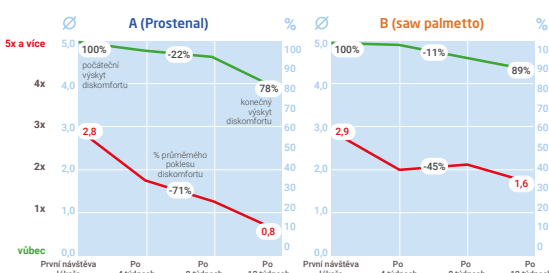
POŘÁD DOBRÝ

Výsledky observační studie doplňku stravy Prostenal Control a doplňku stravy pouze s extraktem ze saw palmetto 320 mg prokázaly vyšší účinnost Prostenalu ve sledovaných parametrech Mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS).

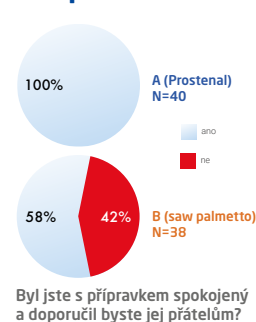
Frekvence močení



Noční močení



Spokojenost a doporučení



Farmakoterapie chronické bolesti – současné principy léčby a nové léky

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Chronická bolest představuje závažný zdravotní problém, který zatěžuje celý systém zdravotnictví. Její léčba by měla být vedena racionálně a na podkladě současných vědeckých poznatků. Článek shrnuje současný pohled na tuto problematiku a poukazuje na nová analgetika a doporučení.

Klíčová slova: nová definice bolesti, nociplastická bolest, nesteroidní antiflogistika, kombinovaná analgetika, opioidy, opioidy indukovaná obstrukce.

Treatment of chronic pain-up to date

Chronic pain is a serious health problem that puts a strain on the entire health system. Her treatment should be conducted rationally and on the basis of current scientific knowledge. The article summarizes the current view of this issue and points to new painkillers and recommendations.

Key words: new pain definition, nociplastic pain, nonsteroid antiinflammatory drugs, combine analgesics, opioids, opioid induced obstipation.

Úvod

Chronická bolest, nazývaná také syndrom chronické nenádorové bolesti, se vyznačuje stížnostmi na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3–6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Dlouhodobá chronická bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap.

Nová definice bolesti

V roce 2020 byla upravena IASP (Mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti) původní definice bolesti z roku 1979. Nová definice bolesti: Bolest je nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná

té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena (1). Tato definice lépe vyjadřuje následující body, které mají vést ke zlepšení hodnocení bolesti, a tím ke zlepšení péče o osoby trpící bolestí (2):

- bolest je vždy osobní zkušenost ovlivněná biologickými, psychologickými a sociálními faktory,
- bolest a nocicepce jsou dva různé pojmy,
- životní zkušenosti vedou u jednotlivců k učení se pojmu bolesti,
- je třeba respektovat sdělení jednotlivce, že prožívá a cítí bolest,
- bolest obvykle plní adaptivní roli, ale může mít nepříznivé účinky na funkční, sociální a psychologickou rovnováhu,
- neschopnost komunikace nevylučuje, že člověk nebo zvíře pociťuje bolest.

Nově se v literatuře vyskytuje i pojem **nociplastická bolest (3)**. Je definována jako bolest, která vzniká změnou nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, která způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci. Teorie vychází z praktických zkušeností u pacientů, u nichž nejsou doloženy jasné objektivní nálezy, které by vysvětlovaly jejich bolestivé stesky. Významnou roli hraje neuroplasticita centrálního nervového systému. Příkladem této bolesti je syndrom chronické pánevní bolesti nebo muskuloskeletální bolest.

Obecné principy léčby chronické bolesti

Farmakoterapie chronické bolesti se odvíjí od patofyziologického původu bolesti,



MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.
KARIM VFN a 1. LF UK Praha
pavlina.noskova@vfn.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):171-178

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2023

který je zřejmý z pečlivě odebrané anamnézy. Základní typy bolesti jsou:

- nociceptivní – analgetika dle analgetického žebříčku WHO,
- neuropatická – adjuvantní analgetika (koanalgetika),
- smíšená – kombinace analgetik a koanalgetik,
- psychogenní – psychofarmaka,
- dysautonomní (komplexní regionální bolestivý syndrom) – multidisciplinární léčba.

Vodítkem pro farmakoterapeutickou léčbu je stále analgetický žebříček WHO (Obr. 1). U chronické bolesti se postupuje „zdola nahoru“, pouze u silné nádorové bolesti je uplatňován systém „výťah“, kdy se rovnou užívají silné opioidy. Důvodem je nutná účinná analgezie u rychle progredující onkologické bolesti a časnější zlepšení kvality života. V době rozvoje intervenční algeziologie se diskutuje i rozšíření původně třístupňového žebříčku na stupně čtyři (4).

Volba a vedení terapie vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Jednoznačně se upřednostňuje neinvazivní podávání léků (perorální, rektální, transdermální) s výjimkou onkologických pacientů v terminálním sta-

vu. Analgetika se podávají pravidelně podle časového plánu. Vždy se titruje od nejnižších dávek k analgeticky účinné a pacientem dobře tolerované hladině léku. V případě výskytu průlomových bolestí je nemocný vybaven i farmaky s rychle nastupujícím účinkem – záchrannou medikací. Kombinací opioidních a neopiodních analgetik lze dosáhnout aditivního účinku.

Při dlouhodobém podávání je třeba brát v úvahu nežádoucí účinky léků na jednotlivé systémy, pouze v případě onkologické bolesti v paliativním režimu není jejich eventuální toxicita překážkou, to se týká zejména nesteroidních antiflogistik. Vždy je preferován individuální přístup k pacientovi s využitím dostupných lékových forem vhodných pro daného pacienta. Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Neopiodní analgetika, analgetika-antipyretika

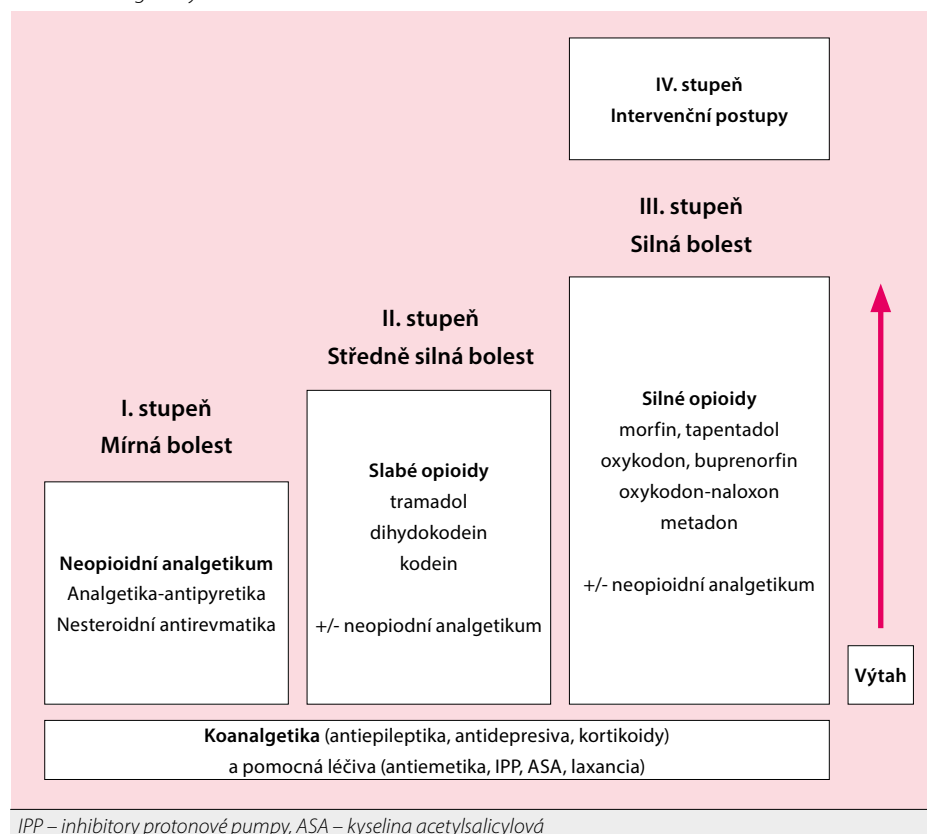
Analgetický účinek **paracetamolu** vzniká cestou inhibice COX-3 (cyklooxygenáza) v CNS, jiné hypotézy předpokládají ovlivnění nociceptivních receptorů TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) a TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1). Analgeticky účinná dávka je 625–1 000 mg (5), v případě akutní bolesti

maximálně 4 g denně, u chronické bolesti by se neměla překračovat dávka 2,5 g. Opatrnosti je třeba u osob s hmotností pod 50 kg. Zde je nutno dodržovat jednotlivé dávkování 500 mg a nepřekračovat v akutních stavech denní dávku 3 g (Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL, 2012). 5–9 % paracetamolu je metabolizováno v játrech na toxický metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon imin), který je odbouráván glutathionem a dále vyloučen močí a žlučí. Při nízkých hladinách glutathionu (kachexie, hepatitida C a chronický alkoholismus) a při předávkování se NAPQI kumuluje v hepatocytech a způsobuje jejich nekrózu. Rizikovými pacienty jsou proto i nemocní v malnutrici. I současné podávání jiných hepatotoxických látek může zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu. Největší nebezpečí představují kombinovaná léčiva z řad analgetik-antipyretik, zejména volně prodejná k řešení viróz. Absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě, je tedy možné ji pozitivně ovlivnit prokinetiky (6). Nezanedbatelný klinický význam má i vzájemná interakce paracetamolu s warfarinem z hlediska potenciace antikoagulačního účinku a ovlivnění hodnot INR. Odborníci se v současné době shodují, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, ale až od dávek 2 gramů denně, pokud jsou takové pacienty upozornit na možný výskyt zvýšené krvácivosti (5).

Mechanismus analgetického účinku **metamizolu** není stále objasněn. Centrální účinek je uvažován cestou COX-3 (cyklooxygenáza), kdy dochází k inhibici tvorby prostaglandinů v zadních rozích míšních. Na periférii neselektivně inhibuje COX-1 a COX-2 a byla popsána i inhibiční aktivita na TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1 – iontový kanál na buněčné membráně subpopulace nociceptorů) vedoucí k modifikaci vedení bolestivého signálu. Významná je také vazba na kanabinoidní receptory (CB1, CB2) zodpovědná za antispasmodický účinek, který je podstatný u léčby viscerální, zejména kolikové bolesti (4).

V průběhu let, i v současnosti, toto léčivo vyvolává stále kontroverze z důvodu možného závažného rizika poruchy krvetvorby při dlouhodobém podávání, a to vede k rozdílné registraci léku v celosvětovém měřítku. Metamizol není registrován například ve

Obr. 1. Analgetický žebříček WHO



Metamizol STADA



CELÁ RODINA BEZ BOLESTI

- Analgetikum a antipyretikum s mírným protizánětlivým a spasmolytickým účinkem
- Vhodný pro děti (bez omezení věku), mladistvé i dospělé
- Neopioidní analgetikum pro léčbu bolesti a horečky s relativně nízkou pravděpodobností výskytu možných lékových interakcí a s minimem nežádoucích účinků na GIT
- Ve formě tablet a perorálních kapek s malinovou příchutí



Zkrácená informace o přípravku: METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok, METAMIZOL STADA 500 mg tablety

Indikační skupina: jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony. **Složení:** Kapky: 1 ml (20 kapek) obsahuje metamizolum natrium monohydricum 500 mg, 1 kapka obsahuje metamizolum natrium monohydricum 25 mg. **Tablety:** Jedna tableta obsahuje metamizolum natrium monohydricum 500 mg. **Indikace:** k léčbě akutní silné posttraumatické nebo pooperační bolesti, bolestivých kolik, nádorové bolesti, jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována, vysoké horečky, která neodpovídá na jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** **Kapky:** dětem a dospívajícím do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8–16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4× denně v intervalech 6–8 hodin. Kapky se užívají nakapáním do trochy vody. **Tablety:** dospělí a dospívající ve věku 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg metamizolu. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivé dávky užít až 4× denně v intervalu 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4000 mg. Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na pyrazolony nebo pyrazolidiny, např. léčivé přípravky obsahující sodnou sůl metamizolu, propyfenazon, fenazon nebo fenylbutazon, nebo na kterukoli pomocnou látku, analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen, porucha funkce kostní dřeně, vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, akutní hepatická porfyrie, třetí trimestr gravidity, pro Metamizol STADA 500 mg tablety: děti mladší než 15 let. **Významné interakce:** metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací s možným snížením klinické účinnosti. Souběžné podání metamizolu a chlopromazinu může mít za následek těžkou hypotermii. Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál způsobit interakce s perorálními antikoagulanty, kaptoprilem, lithiem, methotrexátem a triamterenem a ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. **Hlavní nežádoucí účinky:** souvisejí s hypersenzitivními reakcemi, nejvýznamnějšími jsou šok a agranulocytóza. Tyto účinky se vyskytují velmi vzácně, ale jsou život ohrožující. **Těhotenství a kojení:** obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Užívání během třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. Během kojení je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu. **Upozornění:** **Agranulocytóza a pancytopenie:** pokud se objeví známky agranulocytózy, trombocytopenie nebo pancytopenie musí být přípravek ihned vysazen a krevní obraz je třeba monitorovat až do doby než se normalizuje. **Anafylaktické/anafylaktoidní reakce:** u pacientů s následujícími onemocněními je riziko vzniku potenciálně těžkých anafylaktoidních reakcí výrazně zvýšené: syndrom analgetického astmatu, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinuitidou a nosními polypy, chronická kopřivka (urtika), intolerance některých barviv (např. tartrazin) nebo konzervačních látek (např. benzoátů), intolerance alkoholu. **Těžké kožní reakce:** byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARS), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální. **Hypotenze reakce:** přípravek může vyvolat hypotenzi reakce. Jejich riziko je zvýšené u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolémií nebo dehydratací, pacienti s nestabilním oběhem, s počátečním oběhovým selháním nebo s vysokou horečkou: Kapky i tablety obsahují sodík. **Balení na trhu:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: 20 ml a 100 ml, METAMIZOL STADA 500 mg tablety: 20 a 60 tablet. **Podmínky uchování:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: Chraňte před mrazem a chladem. METAMIZOL STADA 500 mg tablety: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 7. 4. 2022. **Registrační číslo:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: 07/456/13-C, METAMIZOL STADA 500 mg tablety: 07/521/15-C, **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně nebo úplně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. METAMIZOL STADA 500 tablety je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Spojených státech amerických, Singapuru, Švédsku, Velké Británii, Austrálii a Japonsku, naopak v Německu, Španělsku, Brazílii a v České republice jde o běžně užívané léčivo.

Mezi nejobávanější klinicky významné nežádoucí účinky patří po desetiletí výskyt agranulocytózy (absolutní počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$), aplastické anémie, trombocytopenické purpury a hemolytické anémie. Tato reakce je nepředvídatelná a její vznik souvisí pravděpodobně s genetickou predispozicí v HLA systému (7), některé práce poukazují na možnost vzniku toxických prekurzorů pro granulocyty po opakovaných intravenózních aplikacích (8). Epidemiologické studie ukazují, že toto riziko je velmi nízké (1 : 1 000 000) a zejména krátkodobé užívání toto riziko nezvyšuje. Riziko úmrtí je velmi nízké, 20–25 úmrtí u 100 milionů exponovaných osob, což je 20x menší než u diklofenaku (9). Podstatné je, že agranulocytóza bývá reverzibilní. Jejím klinickými projevy jsou horečka, pharyngitis, zvýšená sedimentace, které se mohou objevit po 7–14 dnech užívání s latencí až 3 měsíců. U známé neutropenie ($< 1,5 \times 10^9/l$) není podávání metamizolu vhodné.

Pro praktické užívání metamizolu je třeba upozornit na riziko vzácné, ale těžké anafylaktoidní reakce, kterou tento lék může vyvolat. Proto by neměl být podáván u závažného astma bronchiale, polyvalentních alergiků a anamnézy bronchospasmu po salicylátech, ibuprofenu a paracetamolu. Riziko alergické reakce je zvýšené u parenterálního podání (8). Nejčastějšími klinickými projevy jsou urtika, angioedém a bronchospasmus.

Pokud je metamizol podáván rychlou intravenózní infúzí zvyšuje se riziko hypotenzní reakce, zejména u pacientů dehydratovaných a hypovolemických. Na rozdíl od nesteroidních antiflogistik nevykazuje metamizol gastrointestinální a kardiovaskulární toxicitu.

Koncem roku 2020 vydala EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) a SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) informační dopis o možné hepatotoxicitě indukované podáváním metamizolu. Poškození jater bylo pozorováno jako převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Známky a příznaky zahrnovaly zvýšení jaterních enzymů s nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka,

krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie), nebo byly doprovázeny známkami autoimunitní hepatitidy. U některých pacientů se poškození jater opakovalo po opětovném zahájení léčby. Mechanismus metamizolem indukovaného poškození jater není zcela znám, nicméně dostupná data naznačují alergickoimunitní reakci. Na základě kumulativních marketingových zkušeností trvajících téměř 100 let a rozsahu expozice pacientů je výskyt metamizolem indukovaného poškození jater považován za velmi vzácný, nicméně přesnou frekvenci výskytu nelze určit (10).

Neopioidní analgetika, nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) se vyznačují silnou analgetickou potencí. V praxi jsou velmi oblíbená, navíc volně prodejná bez preskripce. Podkladem jejich účinku je inhibice syntézy prostaglandinů prostřednictvím cyklooxygenáz 1 a 2 (COX-1, COX-2), která je zodpovědná za protizánětlivý a analgetický účinek a současně způsobuje významné vedlejší nežádoucí účinky na organismus. NSA negativně ovlivňují:

- gastrointestinální systém (NSA gastropatie, NSA kolopatie),
- jaterní a ledvinné funkce (snížení glomerulární filtrace),
- trombocyty (COX-1 – proagregace, COX-2 – antiagregace),
- kardiovaskulární systém (COX-1 – vazokonstrikce, COX-2 – vazodilatace).

Obávanou komplikací koxibů je výskyt akutního koronárního syndromu, avšak toto riziko je spojeno s celou skupinou NSA a zvyšuje se s dobou užívání. U astmatiků se často setkáváme s bronchiální hyperreaktivitou po podání NSA. Mezi rizikové faktory vzniku nežádoucích účinků patří i věk nad 65 let, současná léčba kortikoidy a antikoagulancii. K prevenci NSA gastropatie je doporučeno podávání NSA s inhibitory protonové pumpy, u kardiovaskulárního rizika je to kombinace NSA s nízkou dávkou aspirinu (100 mg/den) (11). EMA a SÚKL přijaly doporučení pro bezpečné užívání NSA (12):

- všechna NSA používat v co nejmenší dávce,
- všechna NSA používat nejkratší nutnou dobu,

- nutno respektovat kontraindikace a rizikové faktory podání NSA,
- nekombinovat NSA navzájem, ani různými cestami podání,
- je třeba se vyhnout dlouhodobému pravidelnému podávání všech NSA.

Nová kombinovaná analgetika

- paracetamol s tramadolem
- paracetamol s ibuprofenem
- paracetamol s dexketoprofenem

Kombinovaná analgetika s nesteroidními antiflogistiky mají své místo zejména v léčbě bolesti akutní. V případě bolesti chronické je možné jejich krátkodobé užívání v případech akutních zhoršení chronického bolestivého stavu.

V současné době je u nás dostupná fixní kombinace **tramadolu a paracetamolu** ve dvou silách, IR (immediately release) a SR (slow release) formách. Jediný Zaldiar má kromě tabletové formy i formu effervescentní tablety s rychlejším nástupem účinku. V roce 2018 byla pozastavena Státním ústavem pro kontrolu léčiv registrace léčiva Doreta Prolong 75 mg/650 mg, které je jedinou SR formou kombinace paracetamol/tramadol. Důvodem bylo hlášení úmyslného i náhodného předávkování ze Švédska s rizikem závažné hepatotoxicity (13). V únoru 2021 (SÚKL 2021) bylo u daného léčiva ukončeno pozastavení registrace, byl upraven vnější obal k odlišení od IR formy a analgetikum s prodlouženým uvolňováním je opět na trhu. U pacientů je tato forma velmi oblíbená pro dlouhodobý účinek a podávání ve dvou denních dávkách. Praktické využití kombinace paracetamol/tramadol nacházíme při řešení akutních i chronických bolestivých stavů: vertebrogenní algický syndrom (nociceptivní charakter), osteoartrótické bolesti, bolesti zubů, traumatická bolest, pooperační bolest, průlomová bolest s pozvolným nástupem epizody bolesti a průlomová bolest mírné až střední intenzity předvídatelná (nejčastěji spojená s pohybovou aktivitou). Přípravek se užívá v jednotlivé dávce 1–2 tablety u kombinace paracetamol 325 mg / tramadol 37,5 mg a 1 tableta paracetamol 650 mg / tramadol 75 mg v intervalu 4–6 hodin (u SR formy

NENÍ ČAS NA BOLEST



ZALDIAR®

ZALDIAR®
EFFERVESCENTS

Zkrácená informace o přípravku Zaldiar 37,5 mg/325 mg potahované tablety, Zaldiar Effervescens 37,5 mg/325 mg šumivé tablety

Indikační skupina: opioidní analgetika (anodyna), opioidní analgetika v kombinaci s neopioidními analgetiky. **Složení:** tramadol hydrochloridum 37,5 mg; paracetamolom 325 mg v jedné potahované nebo šumivé tabletě. **Indikace:** léčba bolesti střední až silné intenzity. Použití přípravku má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem. **Dávkování:** doporučená počáteční dávka pro dospělé a dospívající (ve věku 12 let a starší): 2 tablety, max. denní dávka 8 tbl/den (tj. 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu). Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin. **Způsob podání:** perorální podání. Šumivé tablety se rozpustí ve sklenici vody, potahované tablety se polykají celé, lze užívat nezávisle na jídle. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na tramadol, paracetamol nebo pomocnou látku. Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidními nebo psychotropními látkami, léčba inhibitory MAO alesp. 14 dnů od ukončení. Závažné poškození jater, neléčená epilepsie. **Upozornění:** nepodávat u závažných poruch renálních funkcí ($Cl_{CR} < 10 \text{ ml/min}$), u těžkého poškození jater, při těžké respirační nedostatečnosti. U predisponovaných pacientů nebo léčených přípravky snižujícími práh pohotovosti možnost vzniku křečí. Léčení epileptiky by neměli přípravek užívat. Současné užívání přípravku Zaldiar a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz SPC bod 4.4). Přípravek Zaldiar Effervescens obsahuje 179,4 mg sodíku, což odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku. **Hlavní nežádoucí účinky:** nauzea, závratě a ospalost, dále zvracení, zácpa, průjem, bolesti břicha, bolesti hlavy, třesy, zmatenost, změny nálady, poruchy spánku, pocení, pruritus. **Interakce:** souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotoninergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz SPC bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz SPC body 4.4 a 4.8). Kombinace s inhibitory MAO je kontraindikována (nebezpečí serotoninového syndromu), nedoporučeno podávání s karbamazepinem a jinými induktoři enzymů, agonisty-antagonisty morfinu a alkoholem. **Těhotenství a kojení:** nemá být v těhotenství a během kojení užíván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo s jinými CNS tlumivými látkami. Pacient, u kterého se tyto účinky vyskytly, nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** potahované tablety: žádné zvláštní podmínky, šumivé tablety: a) balení ve střípech - uchovávejte při teplotě do 25°C, b) balení v tubách - uchovávejte při teplotě do 30°C, po otevření tuby dobře uzavřít, chránit před vlhkostí. **Balení na trhu:** 10, 20 a 30 potahovaných tablet nebo 10 šumivých tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Datum poslední revize textu:** 4. 5. 2022. **Registrační číslo:** potahované tablety: 65/237/02-C, šumivé tablety: 65/107/11-C. **Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující:

Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů.⁽¹⁾ • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu.⁽¹⁾ U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, aby bylo přiměřené⁽³⁻⁴⁾ a v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti) dle dohody s pacientem⁽³⁻⁴⁾. • Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti⁽³⁻⁴⁾. • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů⁽¹⁾. • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. Přesnou prevalenci zneužití u pacientů s chronickou bolestí léčenou opioidy je obtížné určit⁽⁵⁾. • Při dlouhodobém užívání opioidů jsou nezbytné pravidelné lékařské kontroly, které mají posoudit stav bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, vedlejší účinky a potřebu další léčby⁽²⁾. • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby⁽³⁻⁴⁾. • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit⁽³⁻⁴⁾. • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně⁽⁶⁾.

1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. *European Journal of Pain* 2017; 21:3-192. 3. *Fakulta analgetik, OpioidsAware* <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., *Sci. Pract. Perspect* 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 16(5):405-416. 6. *Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD.* Květen 2019. <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.html>.

Zastoupení v ČR:

STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

12 hod.) do maximální denní dávky 8/4 tablet (300 mg tramadolu / 2 600 mg paracetamolu).

Novinkou na trhu volně prodejných kombinovaných analgetik je **kombinace paracetamolu 500 mg a ibuprofenu 200 mg** v jedné tabletě (14). Tento přípravek je vhodný ke krátkodobé léčbě bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný paracetamol nebo ibuprofen. Vzhledem k obsahu ibuprofenu je třeba brát v úvahu kontraindikace podávání nesteroidních antiflogistik. Využití analgetika v praxi zahrnuje bolestivé stavy středně silné intenzity. Klinická účinnost ibuprofenu a paracetamolu byla prokázána u bolesti hlavy, zubů a dysmenorey a pohybového systému.

Další novou fixní kombinaci analgetik představuje tableta **obsahující 75 mg tramadolu a 25 mg dexametoprefenu** (15) a je určena k symptomatické léčbě akutní bolesti středně silné až silné intenzity. Výhodou je rychlý nástup a dlouhá doba účinku v perorálním podání. Léčivo je dostupné i v rozpustné granulátové formě, která zajišťuje i komfortní užívání u pacientů s horší tolerancí polykání. Je to první kombinovaná tableta tramadolu a nesteroidního antiflogistika s periferním a centrálním protizánětlivým účinkem a současně působící na opioidní receptory. Klinické využití přípravku zahrnuje akutní zhoršení bolesti pohybového aparátu, traumatické stavy, dnový záchvat, záněty šlach a kloubů, bolesti hlavy a zubů. Předmětem dalšího zkoumání by mohla být i bolest u akutního výsevu herpes zoster a prevence vzniku postherpetické neuralgie.

Současný pohled na opioidní analgetika

Pohled na opioidní léčbu u chronické nenádorové bolesti prošel v průběhu desetiletí několika etapami: od opioidní fobie, přes opioidní epidemii k současnému opioidnímu realismu. Zejména v USA se léčba silnými opioidy vymkla kontrole, a to v případě nadužívání oxykodonu v populaci. V onkologii je situace jiná, zde jsou u opioid senzitivní bolesti používané bezlimitní dávky, hlavním cílem je úleva onkologickému pacientovi. U nenádorové etiologie je předpoklad časově neomezeného užívání opioidů, a to přináší celou řadu problémů, které dlouhodobá léčba opioidy přináší:

- imunosuprese,
- snížení hladin hormonů (testosteron),
- opioidy indukovaná obstipace,
- hyperalgie,
- vliv na kognitivní funkce,
- riziko vzniku psychické závislosti.

Na druhou stranu je třeba zdůraznit, že opioidy jsou při správné indikaci nejúčinnější analgetika bez orgánové toxicity a vedou ke zlepšení kvality života pacientů s chronickou bolestí. V praxi je s výhodou kombinovat opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky, pokud jsou indikovaná, to vede k celkově nižší dávce opioidu.

Při léčbě opioidy je nutné dodržovat důsledně aktuální pravidla pro léčbu silnými opioidy (2, 11, 16):

- bolest musí být opioid senzitivní, prioritou je užívání neopioidních analgetik,
- znalost psychosociálního prostředí nemocného,
- preskripci omezit na jednoho lékaře, při nedodržování léčebného režimu a častého střídání lékařů k preskripci je nutno léčbu přerušit,
- léčba se zahajuje co nejnižšími dávkami k zachycení nežádoucích účinků a pacient je vždy vybaven pro toto období pomocnými léky,
- monitorace nežádoucích účinků léčby,
- u chronické nenádorové bolesti není vhodné překročit střední denní dávky (120–180 mg morfinových ekvivalentů) pro existující riziko možného abúzu,
- nepoužívat duální kombinaci depotních opioidů, riziko vzniku abúzu (IR a SR formu ano),
- po navýšení dávky opioidu je nutné vyhodnotit rizika a přínosy léčby během 1–4 týdnů,
- nové nasazení opioidů na 3 měsíce, potom kontrola s hodnocením efektu,
- CAVE tramadol nad 400 mg / den – riziko abúzu.

Z hlediska farmakologických vlastností a účinků na různých opioidních receptorech je aktuální nové třídění opioidů na **atypické** (17), které působí nejen na μ -receptory, a klasické **konvenční** μ -agonisty. Do skupiny atypických opioidů se řadí buprenorfin, tapentadol a tramadol. U tapentadolu a tramadolu agonistická složka na μ -opioidním receptoru zajišťuje

analgetický potenciál pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu zprostředkuje vliv na neuropatickou komponentu bolesti.

Dostupné opioidy v perorálních SR formách **morfin, oxykodon (oxykodon-naloxon), hydromorfon, tapentadol** se podávají 2× denně. Velmi oblíbené jsou transdermální formy v matrixových systémech: **buprenorfin a fentanyl**, které zajišťují 72–84hodinové působení a velký komfort pro pacienta.

Výhodou tapentadolu a oxykodonu je dostupnost v IR a SR formě, to umožňuje nastavení léčby bolesti dle individuálního stavu pacienta.

Pokud je důvod k ukončení léčby silnými opioidy, postupuje se sestupnou titrací během několika dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup a opioidy vysazovat podle instrukcí a pod kontrolou lékaře. Prospěšné mohou být ke zvládnutí abstinčních příznaků i adjuvantní léky β -lytika, (metoprolol), klonidin nebo trankvilizéry (alprazolam).

Opioidy indukovaná obstipace a její léčba

Častým steskem pacientů při dlouhodobé opioidní léčbě je obstipace, tzv. obstipace indukovaná opioidy, která může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacienta. U některých, zejména onkologických pacientů, se mohou vyvinout i ileózní stavy s nutností operačního řešení. Doporučuje se úprava diety, dostatek tekutin a laxativa s preferencí přírodních látek. Při neúspěchu lze podávat laxativa (laktulóza, list senny, bisakodyl). Často je třeba laxativa kombinovat a střídát.

Obstipaci indukovanou opioidy lze dále řešit rotací na kombinovaný preparát **oxykodon-naloxon** nebo podávat subkutánně methylnatrexon. Další možností kauzální léčby obstipace je **naloxegol** v tabletové formě (Moventig). Naloxegol v pegylované formě (větší molekula) blokuje μ -opioidní receptory pouze v gastrointestinálním traktu, ale neprochází hematoencefalickou bariérou, a tím zachovává analgetický účinek opioidu. Léčivo se užívá 1× denně.

Nenádorová průlomová bolest u ambulantního pacienta

Epizody průlomové nenádorové bolesti se nejčastěji vyskytují u pacientů s bolestmi pohybového aparátu několikrát denně a trvají

nejčastěji 10–60 minut (18). Příčinami jsou zvýšená pohybová aktivita v rámci běžných denních aktivit (úklid, chůze, nákup, vaření), ale i různé procedury (rehabilitační cvičení). Zcela specifickou vyvolávající aktivitou jsou převazy ran.

Pro léčbu mírně až středně silné bolestiých epizod průlomové bolesti jsou vhodná **neopioidní analgetika a kombinovaná léčiva** paracetamolu se slabými opioidy (tramadol, kodein) nebo s kofeinem. Kombinace metamizolu se spazmolytikem pitofenonem představuje účinnou léčbu u bolestí břicha, je dostupná i v kapkové formě.

Nesteroidní antiflogistika (NSA) lze pro jejich silný analgetický potenciál využít, kde se nepředpokládá jejich dlouhodobé užívání a léčba je řešena symptomaticky. K řešení průlomové bolesti jsou vhodná zejména NSA s krátkým poločasem, a to ibuprofen a diklofenak. Vhodnými léky k léčbě silné bolestivých epizod předvídatelných průlomových bolestí jsou slabé (tramadol) a silné **opioidy v IR formě** (morfin, tapentadol, oxykodon).

Nádorová průlomová bolest u ambulantního pacienta

V současné době jsou i v České republice registrovány a dostupné moderní **transmukózní formy fentanylu** s rychlým nástupem účinku: intranazální sprej, sublinguální tableta a bukalní aplikace ve formě tablety a filmu (Tab. 1).

Indikací těchto léčiv je léčba průlomové bolesti pouze u opioid tolerantních onkologických pacientů. Denní dávka opioidu by měla být ekvivalentní 60 mg morfinu (transdermální fentanyl 25 µg/hod, oxykodon 40 mg a hydromorfon 8 mg perorálně). Jejich indikací je rychle nastupující silná onkologická bolest, zejména spontánní, nepředvídatelná (11).

Svým rychlým nástupem, přesně definovanou dávkou a snadnou aplikací představují účelnou léčbu silné průlomové bolesti, zejména u ambulantních pacientů. Účinek perorálních opioidů (morfin) nastupuje až asi po 30 minutách a velká část epizod spontánní průlomové

bolesti do té doby odezní. Transmukózní systémy svým rychlým nástupem účinku zasáhnou maximální intenzitu bolesti a nehrozí zde při udržování dávkovacích schémat riziko kumulace jako u perorálního morfinu. Analgetický účinek nastupuje již po 7–10 minutách, plného účinku je dosaženo po 30 minutách (11).

Nevýhodou pro praxi je preskripční omezení těchto analgetik, které vyžaduje spolupráci s onkologem, hematologem nebo algeziologem.

Adjuvantní analgetika a neuropatická bolest

Antiepileptika snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken. V poslední době byl prokázán i příznivý efekt některých antiepileptik III. generace, nazývaných také gabapentinoidy, a ta se stala běžnou součástí léčby neuropatické bolesti.

Gabapentin inhibuje napětově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABA-ergní (kyselina gama-amino-máselná) tlumivé účinky. Začíná se dávkou 300 mg na noc (v geriatрии při zhoršené toleranci 100 mg) a opatrně se v průběhu několika dní až týdnů podle snášenlivosti titruje do analgeticky účinné dávky. Denní dávkovací rozmezí je 900–3 600 mg, rozdělené do 3 dávek. Gabapentin je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin je nově vyvinutý nástupce gabapentinu se silnější afinitou k podjednotce Ca kanálu. Jednou z výhod oproti gabapentinu je výborná biologická dostupnost (bioavailability), takže nevyžaduje delší titrační období. Příznivě ovlivňuje i poruchy spánku a deprese. V psychiatrii je indikován i k terapii afektivně úzkostné poruchy. Podle efektu a tolerance se užívá 100–600 mg/den většinou ve 2 denních dávkách. Má poměrně více nežádoucích účinků, z nichž nejčastější jsou sucho v ústech, poruchy vidění, ospalost, otoky (zejména periferní) a přírůstek hmotnosti. V současné době je i v naší

republice dostupná tableta o síle 50 mg, která umožňuje lepší snášenlivost v geriatрии. Novější forma roztoku pregabalínu zase usnadňuje užití u osob, které hůře tolerují tabletové formy léků.

Druhou významnou skupinou koanalgetik jsou tricyklická antidepresiva. Mechanismus jejich analgetického účinku spočívá v potenciaci noradrenergí a serotoninergní neurotransmise na úrovni descendentního tlumivého systému míšního. Lékem první volby je **amitriptylin**. Začíná se co nejdříve dávkami 25–50 mg na noc pro jeho tlumivý účinek, v případě potřeby až do maximální analgetické dávky 150 mg/den. Výskyt nežádoucích účinků narůstá s věkem a dávkou, mezi nejčastější patří sucho v ústech, sedace, ortostatická hypotenze, poruchy rytmu a retence moči. Jeho podání je kontraindikováno u pacientů s kardiologickou anamnézou, s glaukomem a v kombinaci s IMAO (inhibitory monoaminooxidázy).

Z moderních antidepresiv se v léčbě neuropatické bolesti uplatňuje **venlafaxin**. Venlafaxin (SNRI Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) patří v denních dávkách 150–225 mg do první linie léčby periferní neuropatické bolesti. Současně je využíván jeho antidepresivní efekt. Indikací podávání **duloxetinu** 30–60 mg/den je diabetická polyneuropatie.

Lokální léčba u neuropatické bolesti

Systémové podávání analgetik doprovází významně také lokální terapie s použitím **lidokainu** a kapsaicinu. Lokální přípravky se aplikují přímo v dermatomu postiženého periferního nervu odpovídající lokalizaci mechanické alodynii. Efekt místně podaného lidokainu spočívá v blokádě periferních sodíkových kanálů a tím ektopických výbojů, uvažuje se i účast na mechanismu primární a sekundární senzitivace. 5% lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt nežádoucích účinků indikován jako lék první volby zejména v geriatрии, kde je velkým jeho přínosem zachování netknutých kognitivních funkcí. Další skupinou jsou polymorbidní pacienti s rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorpce je malá. Užívání náplasti je určeno pouze pro intaktní kůži po zhojení akutní fáze herpes zoster. Náplast nesmí být přiložena déle než 12 hod a následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin. V praxi

Tab. 1. Transmukózní fentanylové systémy pro nádorovou PB (Česká republika 2023)

Léková forma	Doba nástupu max. účinku (min.)	Firemní název
Intranazální sprej	10–15	Instanyl, PecFent
Sublinguální tableta	15	Lunaldin, Vellofent, Fentalis Akut, Menasu
Bukální tableta	30	Effentora, Fenroo
Bukální film	15–30	Breakyl

se také osvědčuje aplikace lidokainu ve formě magistraliter rozepsaného gelu nebo v oblasti vlasaté části hlavy lidokainový sprej.

Jako lokální lék druhé linie lze použít 8% kapsaicinovou náplast. **Kapsaicin** způsobuje depolarizaci nervové membrány přes vaniloidní receptor 1 (TRPV 1), kde zpočátku stimuluje a později blokuje nervová vlákna. Po aplikaci 30–60 minut dochází k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Časté jsou nežádoucí účinky ve formě svědění a erytému.

LITERATURA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982.
2. Skála B, Kozák J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné lékaře: Léčba bolesti 2021. [cited 7. 4. 2023]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporu%C4%99en%C3%A9-postupy/2020/DP-Bolest.pdf>.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382–1386.
4. Pergolizzi J, Raffa R. The WHO Pain Ladder: Do We Need Another Step? *Pract Pain Manag*. 2014;14(1).
5. Prokeš M, Suchopár J. Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. *Med praxi*. 2015;12(5):247–251.
6. Kršiák M. Jak zvýšit analgetickou potenci paracetamolu? *Praktik*. 2012;8(5):214–216.

Kanabinoidy

Konopí obsahuje asi 460 chemických substancí, zhruba 60 z nich má kanabinoidní strukturu. Hlavní účinnou složkou je tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Existují dva kanabinoidní receptory CB1 v CNS a CB2 v buňkách imunitního systému. Kanabinoidy mohou ovlivnit mechanismus bolesti. Prokazatelný analgetický účinek mají u nádorové bolesti, některých neuropatických bolestí (HIV neuropatie) a mají příznivý vliv na spasticitu u neurologických onemocnění

(RS). Zároveň mají antiemetický efekt, zlepšují chuť k jídlu a spánek. V současné době jsou u nás dostupné kanabinoidy jako konopí pro léčebné požití pro inhalační a perorální podání (www.sakl.cz).

Závěr

Léčbu chronické bolesti je nutné přizpůsobovat aktuálním vědeckým poznatkům a uvádět je do praxe. V současné době se aktualizují Doporučení pro léčbu chronické bolesti SSLB, dostupná budou v dohledné době.

7. Rozsivalová P, Štichhauer R, Holická L, et al. Metamizol v léčbě bolesti u dětské populace. *Pediatr praxi*. 2020;21(5):323–329.
8. Miljković MN, Rančić NK, Simić RM, et al. Metamizole: Current Status of the Safety and Efficacy. *Hospital Pharmacology*. 2018;5(3):694–704.
9. Kršiák M, Doležal T, Lejčko J. Neopioidní analgetika in: *Bolest*. 2. vydání Praha: Tigris; 2012.
10. Informační dopis – Metamizol: Riziko léky indukovaného poškození jater. SÚKL 2020. [cited 7. 4. 2023]. Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-metamizol-riziko-leky-indukovaneho-poskozeni-jater>.
11. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*. 2016;19(suppl 1). www.tigris.cz.
12. Gabrhelík T. Chyby v léčbě bolesti. *Bolest*. 2023;26(1):17–23.
13. Salmonson H, Sjöberg G, Brogren J. The standard treatment protocol for paracetamol poisoning may be inadequate following overdose with modified release formulation: a pharmacokinetic and clinical analysis of 53 cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;6(23):1–6.
14. Cetalgen, SPC [cited 7. 4. 2023]. Available from: www.sukl.cz.
15. Skudexa, SPC [cited 7. 4. 2023]. Available from: www.sukl.cz.
16. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical practice guideline for prescribing opioids for pain-United States. 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(3):1–95.
17. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain manag*. 2018;8(5):327–339.
18. Fricová J, Hák M. Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Bolest*. 2017;20 (suppl1):7.

Usnadňujeme práci autorům a recenzentům

Medicína pro praxi využívá redakční systém Actavia



Actavia hlídá termíny – autorům i recenzentům je ve chvíli, kdy se blíží či expiruje důležitý termín, poslán e-mail s tzv. „autorským“ nebo „recenzním odkazem“. Ten jim umožní přejít rovnou ke konkrétnímu rukopisu a pracovat s ním bez nutnosti přihlašování.



Redakční systém Actavia je uživatelsky přívětivý – s jednoduchým intuitivním uživatelským rozhraním. Do Actavie se vstupuje přes webový prohlížeč, tzn. všichni zúčastnění se mohou dostat ke své práci kdekoli a kdykoli mají přístup k internetu.



Actavia zachovává celou historii článku, všechny verze rukopisu a grafiky.



V Actavii mohou autoři kontrolovat stav svého rukopisu on-line a dostávat e-mailem aktuální informace.



Actavia procesuje celou cestu článku od podání rukopisu, přes recenze, korektury až po zveřejnění a export do vědeckých databází.



Více informací na
www.medicinapropraxi.cz



Časopis Medicína pro praxi využívá unikátní redakční systém Actavia, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.



Využívejte redakční systém ACTAVIA naplno

Jste autor?

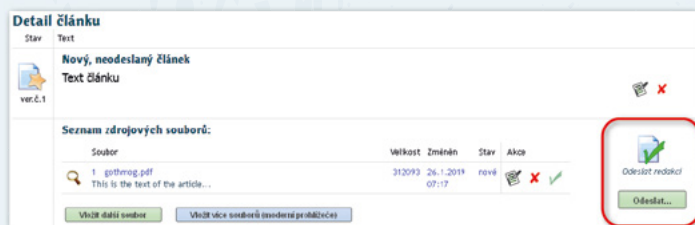
Přihlaste se



Pod přihlašovacími okénky naleznete i postup, co dělat, pokud jste zapomněli heslo nebo zatím jméno a heslo do systému nemáte.

Vložte článek do redakčního systému a odešlete jej redakci

S vloženým textem lze **průběžně pracovat**, ale **nezapomeňte si jej ukládat** (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Tento krok je velmi důležitý.

Před odesláním redakce o vašem textu neví.

Další práce s vaším článkem probíhá kompletně v redakčním systému Actavia

- recenzní posudky dostanete z Actavie automaticky e-mailem
- novou verzi článku vložíte opět do Actavie
- potvrzení o přijetí článku k publikaci získáte e-mailem z Actavie

Jste recenzent?

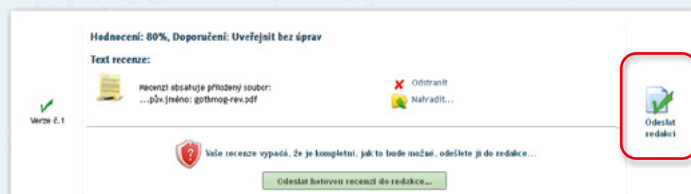
Kvalitní recenzní řízení je alfou a omegou dobrých vědeckých časopisů a recenzní posudky patří k vědecké práci lékařů na všech úrovních. Děkujeme všem recenzentům za jejich práci a ovlivnění kvality našeho časopisu a apelujeme na oslovené recenzenty, aby neodmítali žádosti o recenze, a na vedoucí pracovníky, aby tuto činnost podporovali.

Postupujte podle pokynů systému

Přijetí/odmítnutí žádosti o recenzi, vypracování recenze, informace o stavu recenzovaného článku...

Na co dát pozor?

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Hotovou recenzi je třeba **odeslat redakci** – před odesláním o ní redakce neví.

Kompletní představení
redakčního systému
ACTAVIA najdete na
www.actavia.cz



V případě nejasností kontaktujte:
Mgr. Helena Zedníčková
zednickova@solen.cz / +420 778 976 986

Hypo/hypervitaminózy – část 2. – Vitaminy rozpustné v tucích

Mgr. Miroslava Kamenská

Oddělení léčebné výživy, Fakultní nemocnice Brno

Článek podává shrnutí aktuálních informací o funkci, zdrojích a biologické dostupnosti liposolubilních vitaminů A, D, E a K. Dále uvádí výživové referenční hodnoty dle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin pro dospělé populaci, důsledky, rizikové skupiny pro vznik hypovitaminózy a možné komplikace při vysokém příjmu těchto sloučenin.

Klíčová slova: vitaminy, hypovitaminóza, hypervitaminóza, výživové referenční hodnoty.

Hypo/hypervitaminosis, part 2 – Fat-soluble vitamins

This article summarizes current information about the function, source, and bioavailability of fat-soluble vitamins A, D, E, and K. Furthermore, it shows dietary reference values stated by European Food Safety Authority for the adult population, lists hypovitaminosis high-risk groups and states potential complications that could arise from ingesting these compounds.

Key words: vitamins, hypovitaminosis, hypervitaminosis, dietary reference values.

ÚVOD

Vysvětlivky k denní potřebě: Všechny hodnoty uvedené v článku se řídí doporučením Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) pro dospělé populaci, těhotné a kojící ženy. Použité výživové referenční hodnoty jsou:

Referenční příjem pro populaci (PRI): příjem živiny, který pravděpodobně uspokojí potřeby téměř všech zdravých lidí v populaci (1).

Dostatečný příjem (AI): průměrné množství živin, které denně zkonzumuje typická zdravá populace a které se považuje za odpovídající potřebám populace. Používá se v případě, že není k dispozici dostatek údajů pro výpočet průměrné potřeby (AR) a PRI (1).

Tolerovaná horní hranice příjmu (UL): maximální úroveň celkového chronického příjmu živiny ze všech zdrojů, u nichž se předpokládá, že u lidí pravděpodobně nepředstavuje riziko nepříznivých zdravotních účinků (2).

Vitamin A

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin A je souhrnný název pro skupinu retinoidů, především retinolu (vitamin A₁) a retinalu (vitamin A₂), kyseliny retinové a retinylesterů. Hraje klíčovou roli při buněčném růstu a diferenciaci zejména pojivových tkání, podílí se na imunitních a reprodukčních funkcích organismu a je základní složkou očního barviva rodopsinu. Karotenoidy provitaminu A jsou rostlinné pigmenty, které lidské tělo dále dokáže metabolizovat na vitamin A. Hlavními zástupci jsou β-karoten, v menší míře i alfa a gama-karoten, jejich účinnost je však nižší. Jiné typy karotenoidů (např. lykopen, lutein, zeaxanthin) mají v lidském organismu spíše antioxidační účinky a nejsou prekurzorem vitaminu A (3, 4). Vitamin A je rozpustný v tucích, a proto je jeho resorpce závislá na přítomnosti tuku ve stravě. Tělo je schopné absorbovat 75–100 % dietárního retinolu. U β-karotenu je absorpce variabilní (5–65 %), značné zlepšení můžeme docílit tepelnou úpravou potravin (1, 4).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: Různé formy vitaminu A se vzhledem k rozdílné biologické aktivitě uvádějí v jednotkách ekvivalentu retinolu (RE). 1 µg RE se rovná 1 µg retinolu, 6 µg β-karotenu a 12 µg ostatních karotenoidů provitaminu A.

PRI vit. A je u mužů 750 µg RE/den, u žen 650 µg RE/den. Při těhotenství se hodnota PRI navyšuje na 700 µg RE/den a kojící ženy ji mají stanovenou až 1 300 µg RE/den (1).

Tolerovaná horní hranice příjmu UL je pro vit. A 3 000 µg RE/den bez rozdílu pohlaví, platí i v období těhotenství a laktace. Betakaroten tuto hodnotu nemá stanovenou (2).

Hlavní zdroje: Obsah vitaminu A v potravinách je nejvyšší v játrech, nachází se i v rybách, vejci a mléčných produktech. Většina přijatého provitaminu A ve formě karotenoidů pochází ze zeleniny oranžové a žluté barvy, listové zeleniny, rajčatových produktů, ovoce a některých rostlinných olejů (4).



Mgr. Miroslava Kamenská
Oddělení léčebné výživy, Fakultní nemocnice Brno
Kamenska.Miroslava@fnbrno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):180-184

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2023

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Nejčastějším klinickým příznakem nedostatku vitamínu A je šeroslepost a xeroftalmie, která může v závažných případech vést až k trvalé slepotě. Chronický nedostatek vitamínu A je také spojován s abnormálním vývojem plic, respiračními onemocněními a zvýšeným rizikem vzniku anémie. Dalším důsledkem může být zhoršení průběhu infekcí (zejména spalniček a infekčních průjmů) (3, 4).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Nedostatek vitamínu A je ve vyspělých krajinách vzácný, problematické jsou hlavně oblasti subsaharské Afriky a Asie, kde je odpovědný až za 2 % všech úmrtí u dětí mladších 5 let.
 - Rizikovou skupinou mohou být lidé s gastrointestinální malabsorpcí, např. pacienti s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Až 90 % lidí s cystickou fibrózou trpí pankreatickou insuficiencí, což může vést k zhoršenému vstřebávání tuků, a tím také ke zvýšenému riziku deficitu vitamínu A (3, 4).
 - Mezi rizikové pacienty dále patří lidé s chronickým onemocněním jater a nadužíváním alkoholu. Zvýšenou pozornost je potřebné věnovat pacientům s chronickým onemocněním ledvin, u kterých můžeme paradoxně pozorovat zvýšené i snížené hladiny retinolu v séru v závislosti na stupni a délce poškození (3).
 - Těhotné ženy mají zvýšenou potřebu vit. A, při suplementaci je však vzhledem k jeho teratogenním účinkům potřebná zvýšená opatrnost (viz sekce hypervitaminóza) (3).
- **Léčba a suplementace:** Nejčastěji obsahují doplňky stravy vit. A ve formě retinylacetátu a retinylpalmitátu, u provitaminu A je to beta-karoten. Absorpce esterů vit. A z doplňků stravy činí 70–90 %, u betakarotenu je stejně jako u potravinových zdrojů absorpce velmi variabilní (8–65 %) (4).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Akutní toxicita vzniká během dnů až týdnů po požití jedné nebo několik velmi vysokých dávek vitamínu A (typicky více než 100násobek PRI). Projevuje se obvykle silnou bolestí hlavy a svalů, rozmazaným viděním, nauzeou a problémy s koordinací. V těžkých případech se může zvýšit tlak mozkomíšního moku, což vede k ospalosti, kómatu a ojedinele k smrti. Chronická hypervitaminóza může způsobit suchou kůži, bolesti svalů a kloubů, únavu, depresi a abnormální výsledky jaterních testů (3, 4).
- **Rizikové skupiny:** Nadměrný příjem vitamínu A u těhotných žen může způsobit vrozené vady plodu (malformace oka, lebky, plic a srdce plodu) až teratogenitu. U těhotných a kojících žen nebo před plánovaným těhotenstvím se proto doporučuje omezit užívání vysokých dávek (více než 3 000 µg RE/den). Zdrojem mohou být doplňky stravy, ale i medikace či kosmetické přípravky používané při léčbě akné nebo psoriázy. Příklad takhle vysokých dávek jenom pomocí stravy je velmi nepravděpodobný (3, 4).
Není známo, že by měl beta-karoten teratogenní účinky nebo vedl k reprodukční toxicitě. Nejčastějším důsledkem dlouhodobého nadužívání je kerotenodermie, neškodný stav, při kterém se kůže stává žlutooranžovou. Dlouhodobá suplementace vysokými dávkami však může dle výzkumů zvyšovat riziko rakoviny plic a ischemické choroby srdeční u mužských kuřáků (4).
- **Interakce:** Orlistat může snížit vstřebávání vitamínu A, dalších vitaminů rozpustných v tucích a beta-karotenu. Retinoidy používané k léčbě různých kožních problémů mohou zvýšit riziko hypervitaminózy vit. A. Proto je u daných pacientů potřebná zvýšená opatrnost při kombinaci užívání doplňků stravy s obsahem tohoto vitamínu (4).

Vitamin D

Fyziologická funkce a metabolismus: Jednou z hlavních funkcí vitamínu D je udržování fyziologické koncentrace vápníku a fosfátu v krvi a podpora vstřebávání vápníku v trávicím traktu, čím umožňuje normální mineralizaci kostí a zabraňuje hypokalcemické tetanii. Hraje klíčovou roli při růstu a remodelaci kostí nejen u dětí, ale i dospělé populace (1, 5).

Vitamin D má v lidském těle i další role, včetně regulace zánětlivých a imunitních procesů, neuromuskulárních funkcí a metabolismu glukózy. Částečně je jeho přítomnost ovlivňována exprese některých genů regulujících buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu (1, 5).

Vitamin D získaný působením slunečního záření, potravin a doplňků stravy je biologicky inertní a pro aktivaci musí v těle projít dvěma hydroxylacemi. Ty se uskutečňují v játrech a následně v ledvinách, kde vznikne fyziologicky aktivní 1,25-dihydroxyvitamin D, také známý jako kalcitriol (5).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: Hodnota AI je u vitamínu D stanovena na 15 µg/den pro obě pohlaví, stejně jako při graviditě nebo kojení. Tato hodnota platí při předpokladu minimální kožní syntézy vitamínu D (1).

Hodnota UL pro dospělé populaci činí 100 µg/den (2).

Další jednotkou používanou při udávání množství vit. D je International Unit (IU), kde platí vztah 1 µg = 40 IU nebo 0,025 µg = 1 IU (1).

Hlavní zdroje: Pro velkou část populace je hlavním zdrojem vit. D endogenní syntéza. UV záření typu B (UVB) s vlnovou délkou přibližně 290–320 nanometrů proniká nekrytou kůží a přeměňuje kožní 7-dehydrocholesterol na provitamin D₃, který se následně stává vitaminem D₃. Účinnost této proměny je multifaktoriální, což stěžíze vytvoření plošných doporučení pro běžnou populaci. Ovlivňujícími faktory jsou např. roční období, část dne, oblačnost, smog a obsah kožního melaninu. UVB záření neproniká sklem, takže vystavení slunečnímu záření v interiéru neprodukuje vitamin D (1, 5).

Jeho dalším zdrojem je perorální příjem. Mezi nejlepší nefortifikované potravinové zdroje patří maso z tučných ryb (losos, tuňák a makrela) a olej z rybích jater. V menším množství je obsažen v hovězích játrech, vaječném žloutku a mléčném tuku. S ohledem na běžnou konzumaci těchto potravin jsou v naší populaci pro většinu lidí nejvýznamnějším potravinovým zdrojem vit. D. Mezi další zdroje patří houby, které poskytují variabilní množství vitamínu D₂. Koncentrace závisí na délce a intenzitě jejich vystavení UV záření (3, 5).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** U dětí se nedostatek vitamínu D projevuje jako křivice. Onemocnění je charakterizované nedostatečnou mineralizací kostní tkáně, což má za následek měkké kosti a deformity skeletu. Těžký stupeň křivice může způsobit neprospívání, opožděný vývoj, hypokalcemické záchvaty, tetanické křeče, kardiomyopatii a dentální abnormality (1, 5).
 - U adolescentů a dospělé populace může nedostatek vit. D vést k osteomalacii, kdy je stávající kost neúplně nebo defektně mineralizována během procesu remodelace, což má za následek zvýšenou křehkost kosti. Příznaky a symptomy osteomalacie jsou podobné jako u křivice (1, 5).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Deficit vitamínu D může být způsoben nedostatečnou expozicí slunečnímu záření, obvykle v kombinaci s dlouhodobě sníženým perorálním přísunem nebo poruchou vstřebávání v trávicím traktu. Strava s insuficientním obsahem vitamínu D je častější u lidí, kteří mají alergii na bílkovinu kravského mléka nebo intoleranci laktózy. Další důvodem může být porucha proměny 25(OH)D na aktivní formu v ledvinách (1, 3, 5).
 - Schopnost syntetizovat vitamin D klesá s věkem. Zhoršená kondice a zdraví seniorů taktéž často omezuje jejich čas strávený na slunci a v kombinaci s jednotvárným složením jídelníčku přispívá k zvýšenému riziku deficitu (1, 5).
 - Obézní jedinci mívají nižší hladiny sérové hodnoty vit. D. Bariatrické operace jako žaludeční bypass mohou způsobit deficit z důvodu obcházení horní částí tenkého střeva, kde se vitamin D vstřebává (1, 5).
 - Malabsorpce tuku při některých typech jaterních onemocnění, cystické fibróze, celiakii, Crohnově chorobě a ulcerózní kolitidě zvyšuje riziko hypovitaminózy podobně jako u jiných liposolubilních vitaminů (1, 5).
- **Léčba a suplementace:** Doplnky stravy mohou obsahovat vitamíny D₂ (ergokalciferol) a D₃ (cholecalciferol), které se chemicky liší pouze strukturou postranního řetězce. Ergokalciferol se vyrábí pomocí UV ozařování ergosterolu v kvasinkách. Cholecalciferol vzniká ozařováním 7-dehydrocholesterolu lanolinu z ovčí vlny, na trhu je také veganská verze pocházející z lišejníků (5).
 - Obě formy se dobře vstřebávají v tenkém střevě. Účinnost na nárůst plazmatické hladiny se ale dle výzkumu jeví lepší u formy D₃. Současná přítomnost tuku zvyšuje vstřebávání, ale část vitamínu D se vstřebává i bez něho. Stárnutí ani obezita nemění vstřebávání vitamínu D ze střeva (5).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Protože vitamin D zvyšuje vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu, nadměrné množství vede k výrazné hyperkalcemii a hyperkalciurii. Může se projevovat nevolností, zvracením, svalovou slabostí, neuropsychiatrickými poruchami, ztrátou apetitu, dehydratací, polyurií a ledvinovými kameny. V extrémních případech způsobuje toxické množství vitamínu D selhání ledvin, kalcifikaci měkkých tkání, srdeční arytmie a dokonce smrt (3, 5).
- **Rizikové skupiny:** Intoxikace je vzácná, byla popsána při předávkování doplňky stravy v denní dávce nad >10 000 IU. Dál se může výjimečně vyskytnout u lidí se zvýšenou citlivostí na vitamin D, např. idiopatická infantilní hyperkalcemie (3).
 - Nadměrné slunění pravděpodobně nevede k toxickému množství vitamínu D. Časté používání solárií však může ojediněle vést k hladinám 25(OH)D nad 375–500 nmol (5).
- **Interakce:** Statiny mohou snižovat hodnoty vit. D omezením dostupnosti cholesterolu, který je potřebný pro jeho endogenní syntézu. Naopak vysoký příjem vitamínu D může negativně ovlivnit účinnost statinů z důvodu soutěžení o stejný metabolizující enzym (5).
 - Prednison může snižovat absorpci vápníku a zhoršovat metabolismus vitamínu D. Thiazidová diuretika snižují vylučování vápníku močí a kombinace s nadměrným množstvím vit. D může vést zejména u seniorů, jedinců s poruchou funkce ledvin anebo hyperparatyreózou k hyperkalcemii (5).

Vitamin E

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin E je souhrnný název pro skupinu sloučenin s antioxidačními účinky. Vyskytuje se v osmi chemických formách, za nejúčinnější se považuje alfa-tokoferol.

Vitamin E zamezuje produkci reaktivních forem kyslíku. Dále se podílí na imunitních funkcích, buněčné signalizaci, regulaci genové exprese a dalších metabolických procesech. Alfa-tokoferol např. inhibuje aktivitu proteinkinázy C (enzym účastní se buněčné proliferace a diferenciaci v hladkém svalstvu, krevních destičkách a monocytech) (3, 6).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: U dospělých mužů je AI pro alfa-tokoferol stanovena na 13 mg/den a u žen 11 mg/den nezávisle na graviditě nebo kojení (1). Hodnota UL je pro dospělou populaci určena na 300 mg/den (2). Některé zdroje používají mezinárodní jednotku IU, kde pro vit. E platí vzorec 1 mg alfa-tokoferolu = 1,49 IU přírodní formy nebo 2,22 IU syntetické formy (viz sekce Léčba a suplementace) (1).

Hlavní zdroje: Mezi nejlepší zdroje patří rostlinné oleje, klíčky, skořápkové plody a semena. Vitamin E je citlivý na opakované zahřívání, světlo a kyslík, proto je vhodné oleje skladovat ve tmě a omezit výrazné změny teplot (1, 6).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Deficit vitamínu E není častý a klinické příznaky nedostatku jsou vzácné. Mezi symptomy patří periferní neuropatie, ataxie, kostní myopatie, retinopatie a porucha imunitní odpovědi (1, 6).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Stejně jako u jiných liposolubních vitaminů jsou v riziku hlavně jedinci s malabsorpcí tuku (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, cystická fibróza atd.). Do této skupiny patří i lidé se vzácnou genetickou poruchou abetalipoproteinemií, která vede ke špatnému vstřebávání tuků z potravy a vyžaduje enormní dávky vitamínu E (přibližně 100 mg/kg nebo 5–10 g/den) (1, 6).
- **Léčba a suplementace:** Doplnky stravy vitamínu E většinou obsahují alfa-tokoferol. Pro lepší zachování jeho antioxidačních vlastností je často esterifikován a tělo hydrolyzuje a absorbuje tyto estery (alfa-tokoferylacetát a sukcinát) stejně účinně. Přirozeně se vyskytující alfa-tokoferol existuje v jedné stereoizomerní formě, syntetické preparáty však obvykle obsahují mix vícero stereoizomerů, což snižuje jejich aktivitu o přibližně polovinu (6).

Hypervitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Zatím nebyly zjištěny žádné nepříznivé účinky konzumace vitamínu E z potravinových zdrojů. Vysoké dávky doplňků stravy s alfa-tokoferolem však mohou inhibovat agregaci krevních destiček a způsobit krvácení. Některé studie naznačují při dlouhodobém nadužívání zvýšené riziko hemoragické mrtvice (1, 6).
- **Interakce:** Užívání léků s antikoagulačními anebo antitrombotickými účinky jako je warfarin může zvýšit riziko krvácení, zejména ve spojení s nízkým příjmem vitamínu K. Množství vitamínu E potřebné k vyvolání klinicky významných účinků není známo, ale pravděpodobně překračuje 400 IU/den (6).
 - Onkologové obecně nedoporučují užívání antioxidačních doplňků stravy během chemoterapie nebo radioterapie. Důvodem je možné snížení účinnosti terapie inhibicí buněčného oxidačního poškození v maligních buňkách, proto je vždy vhodná konzultace užívání s odborníkem (6).

Vitamin K

Fyziologická funkce a metabolismus: Vitamin K je obecný název pro skupinu sloučenin zahrnující fylochinon (vitamin K₁) a řadu menachinonů (vitamin K₂). V těle funguje jako koenzym pro vitamin K-dependentní karboxylázu (enzym nezbytný pro syntézu protrombinu, který se přímo podílí na srážení krve) a osteokalcinu podílejícím se na mineralizaci a přeměně kostí (1, 7).

Lidské tělo zadržuje asi jenom 30–40 % perorálního příjmu fylochinonu, přičemž exkrece probíhá hlavně cestou žluče a v menší míře i močí. Následkem jsou jeho relativně nízké zásoby ve srovnání s ostatními vitaminy rozpustnými v tucích. O vstřebávání a transportu vitamínu K produkovaného střevními bakteriemi je známo jen málo, v tlustém střevě však vzniká značné množství menachinonů s dlouhým řetězcem s předpokladem alespoň částečného vstřebávání (1, 7).

Denní potřeba a horní tolerovaná dávka: U dospělé populace je hodnota AI stejná, a to 70 µg fylochinonu/den (1). Hodnota UL není EFSA stanovena (2).

Hlavní zdroje: Fylochinon je u běžné populace hlavním zdrojem vitamínu K. Potravinové zdroje zahrnují zejména listovou zeleninu (špenát, brokolice, ledový salát) a rostlinné oleje. Menachinony, které jsou převážně bakteriálního původu, jsou v malých množstvích přítomny v různých živočišných a fermentovaných potravinách. Absorpce volného fylochinonu je přibližně 80 %. V rostlinách je obvykle pevně vázán na chloroplasty, což výrazně zhoršuje jeho biologickou dostupnost. Konzumace zeleniny současně s tukem zlepšuje jeho vstřebávání (1, 7).

Hypovitaminóza

- **Patofyziologie a klinické projevy:** Následkem deficitu je typicky prodloužení protrombinového času s poruchou srážlivosti krve, krvácení se vyskytuje pouze v těžkých případech. Vzhledem k tomu, že vitamin K je nezbytný pro karboxylaci osteokalcinu v kostech, deficit může také snížit mineralizaci kostí a přispět k osteoporóze (1, 7).
- **Příčiny nedostatku a rizikové skupiny:** Klinicky významný nedostatek vitamínu K je u dospělých s pestrou stravou vzácný. Obvykle je omezen na osoby s malabsorbními poruchami nebo na ty, kteří užívají léky, které interferují s metabolismem vitamínu K (3, 7).
- **Léčba a suplementace:** V doplňcích stravy se používá několik forem vitamínu K. Menadion, který se někdy nazývá „vitamin K₃“, je syntetická forma vitamínu K, v doplňcích stravy se ale z důvodu hepatotoxicity nepoužívá (7).

Hypervitaminóza a interakce

Užívání vitamínu K₁ a K₂ má nízké riziko toxicity. U intravenózního podání byly vzácně hlášeny anafylaktoidní reakce s bronchospasmem a srdeční zástavou (3).

Vitamin K může mít závažnou a potenciálně nebezpečnou interakci s antikoagulanty, typicky např. warfarinem. Tyto léky antagonizují aktivitu vitamínu K, což vede k depleci koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Lidé užívající warfarin musí udržovat konzistentní příjem vitamínu K, protože náhlé změny v příjmu mohou zvýšit nebo snížit jeho antikoagulační účinek (7).

Antibiotická léčba může zničit bakterie produkující vitamin K ve střevě, což potenciálně může snížit stav vitamínu K v organismu. Tento účinek je výraznější u cefalosporinových antibiotik, protože mohou také inhibovat účinek vitamínu K v těle (3, 7).

Sekvestranty žlučových kyselin brání reabsorpci žlučových kyselin, čímž mohou také snižovat vstřebávání vitamínu K a dalších vitaminů rozpustných v tucích. Klinický význam tohoto účinku není jasný.

LITERATURA

1. Dietary Reference Values for nutrients – Summary report. European Food Safety Authority (EFSA); 2019 Sep [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>.
2. In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2006 [cited 2023]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/nda-tolerableuil.pdf.
3. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. Espen micro-nutrient guideline. Clinical Nutrition. 2022;41(6):1357–424.
4. Office of dietary supplements – vitamin A and carotenoids [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2022 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional>.
5. Office of dietary supplements – vitamin D [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2022 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional>.
6. Office of dietary supplements – vitamin E [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2021 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional>.
7. Office of dietary supplements – vitamin K [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2021 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional>.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

- Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- Algoritmus vyšetření závrativého pacienta – MUDr. Michaela Danková
- Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- Vyšetření pacienta se závratí – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

Registrace je **ZDARMA**

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

Počet kreditů **3**

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

TERMÍN:

březen až prosinec 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.cz

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neurootologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Ambulantní monitorace krevního tlaku

MUDr. Jan Hůlka

ProKardio HK, s. r. o., Hradec Králové

Arteriální hypertenze spolu s kouřením, cukrovkou, dyslipidemií a obezitou je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních (KV) komplikací – cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční a dalších projevů aterosklerózy (1).

Prevalence hypertenze v České republice ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 50 % u mužů a 34 % u žen se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Úspěšná kontrola hypertenze, tj. dosažení cílového TK, se daří u 30–37 % hypertoniků (2).

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mmHg naměřené minimálně při 2 různých návštěvách. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií TK je uvedena v Tab. 1 (1). Jiné hodnoty pak platí pro různé typy měření mimo ordinaci (Tab. 2).

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) po dobu 24 hodin je zlatým standardem měření TK mimo zdravotnické zařízení. Provádíme je validizovanými přístroji, a to 1× za 20 minut v denní době a 1× za 30 minut v noci. Nejdůležitějším parametrem pro hodnocení je 24hodinový průměr TK, který má nejlepší reprodukovatelnost.

Výhody AMTK

Získáme profil TK pacienta za 24 hodin, dobře nám rozliší syndrom bílého pláště a maskovanou hypertenzi, přinese informaci o změně TK během různých činností pacienta, potvrdí nebo vyvrátí nekorigova-

nou nebo rezistentní hypertenzi, detekuje noční hypertenzi nebo absenci nočního poklesu tlaku (1). Provedení AMTK by mělo být vždy zváženo u pacientů se zvýšenými hodnotami TK v ordinaci k vyloučení nebo potvrzení diagnózy arteriální hypertenze. Dále je výhodné doplnit AMTK v diferenciální diagnostice stavů slabosti, bolestí hlavy, námahové dušnosti po vyloučení jiných příčin apod. Často se v praxi také setkáváme, zvláště u mladších pacientů, se stavy slabosti doprovázené palpitacemi, kdy jde ve většině případů o posturální ortostatickou tachykardii a tachykardie je pouze reaktivní při poklesu TK způsobeném vazodepresí. V tomto případě palpitace nemají typický charakter supraventrikulární tachykardie a dobře to rozlišíme kombinací monitorací dle Holtera a AMTK.

Nevýhody AMTK

Měření, zvláště pak v noční době, může být pro pacienta nepříjemné, stresující, a tím může dojít ke zkreslení hodnot TK. Tlak v manžetě při nafukování koreluje s výškou TK, proto u pacientů s vysokými hodnotami bývá měření často až bolestivé.

Při nasazení automatického tlakoměru k AMTK je důležité nejprve pacienta poučit o intervalech měření během denní a noční doby, nutnosti zápisu aktivit a doby a kvality spánku do záznamu, protože časté noční buzení a nekvalitní spánek TK zvyšují. Manžetu nasazujeme na nedominantní horní končetinu a během jednotlivých měření je velmi důležité, aby byla horní končetina maximálně uvolněná, jinak může dojít ke zkreslení měření nebo TK nemusí být vůbec změřen. Jde o jednu z nejčastějších příčin neúspěšného měření! Po sundání přístroje musí být záznam vyhodnocen lékařem s přihlédnutím na úspěšnost měření, činnosti pacienta a kvalitu spánku. Záznam by měl obsahovat minimálně 70 % validních měření TK.

Syndrom bílého pláště

Jde o situaci, kdy je TK zvýšený pouze při měření v ordinaci lékaře ($> 140/90$ mmHg), při měření mimo ordinaci jsou hodnoty TK normální. Syndrom bílého pláště (WCH) se vyskytuje asi u třetiny osob s hypertenzí v ordinaci, a to častěji u žen starších 50 let. Jedinci s WCH mají vysoké riziko rozvoje trvalé hypertenze a manifestace cukrovky (3).

Tab. 1. Definice a klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (mmHg)

Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
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



MUDr. Jan Hůlka
ProKardio HK, s. r. o., Hradec Králové
prokardiohk2@seznam.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):185-186

Článek přijat redakcí: 12. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2023

Tab. 2. Hodnoty krevního tlaku (v mmHg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření

	Systolický tlak	Diastolický tlak
Měření TK v ordinaci	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování TK	≥ 130	≥ 80
Průměr v denní době	≥ 135	≥ 85
Průměr v noční době	≥ 120	≥ 70
Měření TK v domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85
Automatický TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti personálu	≥ 135	≥ 85

K léčbě se přikláníme u nemocných s vyšším KV rizikem daným metabolickými odchylkami nebo přítomností orgánového poškození (1).

Maskovaná hypertenze

Je definována jako normální TK v ordinaci a zvýšený TK mimo ni. Prevalence maskované hypertenze (MH) v obecné populaci je 13–16 % (4). Je častější u mužů kuřáků s vysokým normálním TK při měření v ordinaci (130–139/85–89 mmHg) a cukrovkou. Prognóza MH je spojena s vysokým rizikem KV podobným jako u trvalé hypertenze (4). Problémem je ale vyhledávání jedinců s MH, a proto se doporučuje provádět domácí měření

TK nebo AMTK všem dospělým alespoň 1× ročně. V případě potvrzení diagnózy MH je namíste léčba jako u trvalé hypertenze.

Paroxysmální hypertenze

Za paroxysmální hypertenzi se označují vzestupy TK provázené různými symptomy, které jsou připisovány vysokému TK. Postupně dochází k nárůstu počtu pacientů udávajících záchvatovitě vzestupy TK. Jedinou pravou paroxysmální hypertenzi můžeme pozorovat u některých pacientů s feochromocytomem, který je však velmi vzácný s prevalencí do 0,1 %. Nejčastěji jde o reaktivní vzestupy

TK při bolesti nebo rozrušení, panické atace nebo jde o špatně změřený TK. Reaktivní vzestupy TK mohou i u normotoniků dosáhnout hodnot 180 mmHg systolického TK (1). Tyto pacienty je pak nezbytné opakovaně poučit o přirozeném kolísání TK v závislosti na denní době, fyzické a psychické zátěži a zakázat jim používání domácího tonometru. Pacienti si často TK měří pouze při obtížích a jsou přesvědčeni o tom, že jejich potíže jsou vyvolány právě vysokým TK a sami si pak upravují léčbu.

U nemocných, kteří nemají známky akutně progredujícího orgánového poškození, nejsou žádné důkazy o tom, že by krátkodobá korekce TK ad hoc podanou medicací dokázala příznivě ovlivnit krátkodobou nebo dlouhodobou prognózu. Existuje doložené riziko poškození přílišným poklesem TK po jednorázovém podání rychle působícího antihypertenziva (5). Nejlepší akutní pomocí je užití anxiolytika případně dlouhodobé užívání sertralinu nebo escitalopramu.

LITERATURA

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Česká společnost pro hypertenzi. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.hypertensi-on.cz/doporučení-a-praktické-postupy-csh>.
2. Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech

- MONICA and Czech post-MONICA. 1985–2016/17. PLoS One. 2020;15:e0232845.
3. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. J Hypertens. 2009;27:1672–8.
4. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascu-

- lar events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25:2193–8.
5. Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, et al. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286:832–4.

Chcete číst aktuální články časopisu Medicína pro praxi ON-LINE?

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ



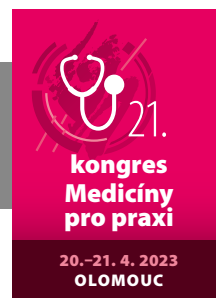
- na www.medicinapropraxi.cz ČTĚTE IHNED v podobě listovačky či ve formátu PDF
- bez přihlášení/předplatného jsou články přístupné až po 1 roce
- 5 čísel/rok – 600 Kč (vč. tematických příloh)

Objednávejte v našem e-shopu →



www.solen.cz

Zaznělo na 21. kongrese Medicíny pro praxi V Olomouci 20.–21. dubna 2023



Deprese u somaticky nemocného; průvodce praktického lékaře

Na 21. kongrese Medicíny pro praxi v Olomouci zazněla zajímavá přednáška MUDr. Jany Hořínkové, Ph.D., z Psychiatrické kliniky FN Brno věnovaná tématu deprese u pacientů se somatickým onemocněním. Ve své přednášce paní doktorka Hořínková shrnula diagnostiku deprese a vhodná antidepresiva, která lze u této skupiny pacientů v primární péči využít. Větší část přednášky pak věnovala využití trazodonu v léčbě deprese.

Depresivní syndrom

Depresivní syndrom je závažné onemocnění s významným socioekonomickým dopadem. Prevalence deprese je kolem 5 %, přičemž častěji trpí depresí ženy. Depresivní syndrom se může v dospělosti rozvinout kdykoliv, nejčastěji je prvně diagnostikován kolem 20. roku života. K největšímu funkčnímu poškození dochází ve věkové kategorii 30 až 60 let, ve které je depresivní syndrom vedoucí příčinou pracovní neschopnosti.

Příznaky deprese a její diagnostika

Mezinárodní klasifikace nemocí, revize 10 (MKN-10) uvádí následující diagnostická kritéria depresivní poruchy: ze 3 hlavních kritérií (patologická depresivní nálada neodklonitelná vnějšími událostmi, neschopnost těžit se z činností, které dříve vyvolávaly radost, a snížená výkonnost či zvýšená únavnost) musí být přítomny minimálně 2. K dalším symptomům patří: snížené sebevědomí, poruchy psychomotorického tempa (obvykle zpomalení), výčitky, narušení soustředění či nerozhodnost, narušení chuti k jídlu (obvykle hypoorexie), narušení spánku (hyposomie, méně hypersomie), suicidální úvahy či jed-

nání. K diagnostice alespoň lehké deprese musí být celkově přítomny 4 příznaky z výše uvedených po dobu alespoň 2 týdnů.

Pokud máme u pacienta podezření na depresivní syndrom, je důležitá diferenciální diagnostika k vyloučení jiné etiologie rozvoje těchto symptomů. Například příznaky somatických onemocnění jako jsou hypothyreóza, Cushingův syndrom, anémie, srdeční selhání či CHOPN mohou příznaky depresivní poruchy připomínat. V rámci skupiny psychiatrických poruch je třeba odlišit zejména přítomnost demence, hypoaktivního deliria, úzkostných poruch či intoxikaci sedativně působícími substancemi.

Porucha spánku u pacientů s depresí

Porucha spánku je popisována až u 90 % pacientů s depresí. Nespavost je často reziduálním symptomem, který může vést k relapsu deprese. Poruch spánku rozeznáváme několik typů, porucha usínání je častější u pacientů s úzkostí, pacienti s depresí mohou trpět přerušovaným spánkem, pro depresivní syndrom, resp. pro melancholickou depresi je pak typické brzké ranní probouzení (o 2–3 hodiny dříve, než je zvykem).

Somatická onemocnění a deprese

Depresivní syndrom se často rozvíjí u pacientů trpících somatickým onemocněním, přičemž u některých typů onemocnění nacházíme depresi dokonce i ve více než 50 % případů. Deprese nejčastěji provází autoimunitní a onkologická onemocnění, ve významné míře depresi nacházíme i u pacientů trpících chronickou bolestí, cukrovkou 2. typu či kardiovaskulárními nemocemi. Významným precipitujícím faktorem rozvoje deprese může být prodělání infekce virem SARS-CoV-2. Přítomnost deprese může negativně ovlivňovat léčbu základního onemocnění, zejména díky nižší compliance pacienta k léčbě a s tím spojeným častým přerušováním terapie. Deprese sama o sobě pak významně zasahuje i do fyzického a sociálního fungování pacientů, čímž snižuje kvalitu jejich života a často ovlivňuje i jejich socioekonomický status.

Farmakoterapie v léčbě deprese

Antidepresiva, stejně jako ostatní skupiny léčiv, s sebou kromě kýženého efektu často přinášejí i vedlejší účinky. Zatímco nežádoucí



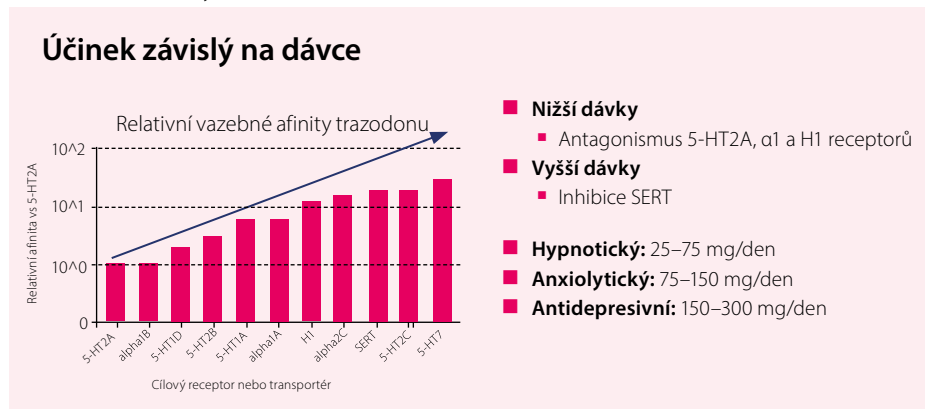
MUDr. Pavel Rutar
Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha
pavel.rutar@homolka.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):187-190
Článek přijat redakcí: 16. 5. 2023

Obr. 1. Délka pokračovací a profylaktické fáze



Obr. 2. Účinek závislý na dávce



účinky se mohou projevovat již na začátku terapie, antidepressivní účinek farmak povětšinou nastupuje s časovým odstupem, a proto musíme efekt medikace vyhodnocovat po 2–3 týdnech, a v případě, že není dosaženo kýženého efektu je vhodné provést navýšení dávky, abychom dosáhli uspokojivé klinické odezvy do 3 až 6 týdnů od začátku léčby. Vzhledem k časté přítomnosti anxiety a insomnie u deprese je při využití některých typů antidepressiv doporučováno v úvodu terapie přechodně využívat kombinace s benzodiazepiny a hypnotiky, kterým se však obecně v klinické praxi snažíme z řady důvodů, například rizika rozvoje závislosti, vyhnout. Jak dlouho je doporučováno antidepressiva užívat? Po stabilizaci onemocnění je z důvodu rizika recidivy onemocnění nutná dlouhodobá léčba, jejíž délka se liší v závislosti na tom, o kolikátou epizodu deprese u pacienta šlo, a také, jaká byla odezva pacienta na terapii (Obr. 1). V případě první epizody deprese je udržovací terapie indikována na 9 měsíců. V případě, že má pacient pozitivní rodinnou anamnézu, došlo u něho jen k parciální remisi či měl suicidální pokus, prodlužujeme

udržovací fázi léčby na dva roky, stejně jako u pacientů, u kterých šlo o druhou ataku deprese. Po třetí epizodě deprese je udržovací fáze léčby 5 let, po čtvrté epizodě pak antidepressiva podáváme již doživotně.

Volba antidepressiva v primární péči

Při výběru léku se snažíme vždy individualizovat terapii a současně vždy volíme bezpečný, pokud možno co nejlépe snášený lék, s minimálním výskytem nežádoucích účinků a interakcí, a s rychlým nástupem účinku. Vzhledem k velmi časté přítomnosti poruch spánku a úzkosti u depresivních pacientů je pak s výhodou užití antidepressiva, které dobře ovlivní i tyto příznaky.

Jednou ze skupin antidepressiv první volby dostupných praktickým lékařům, jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) působící víceméně selektivně na serotoninový transport. Jinou možností se širším spektrem ovlivněných neurotransmiterových systémů je multimodálně působící trazodon. Díky širšímu spektru obsazovaných typů receptorů v CNS je konečný klinický efekt tra-

zodonu ovlivněn použitou dávkou (Obr. 2) – nižší dávky totiž antagonizují serotoninové 5HT2A, α 1 a histaminové H1 receptory CNS, zatímco dávky vyšší pak vedou i k inhibici serotoninového transportéru. Trazodon v podávaných dávkách 25–75 mg denně tedy působí hypnoticky, v dávkách 75–150 mg denně anxiolyticky a antidepressivního účinku trazodonu dosahujeme při podávání 150–300 mg denně. Díky výše zmíněnému tedy trazodon přináší výborný hypnotický a anxiolytický efekt a současně má nižší výskyt sexuálních dysfunkcí proti preparátům ze skupiny SSRI a má i nižší riziko výskytu SIADH (syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu) a interakcí s antikoagulancii. Trazodon je bezpečný lék, vyšší obezřetnosti při jeho použití je třeba věnovat v případě terapie u pacientů s epilepsií, u kterých se musíme vyhnout náhlým výkyvům hladin, dále u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními užívajícími léky prodlužující QT interval a u pacientů s poruchou mikce či glaukomem s uzavřeným úhlem. Vzhledem k jaterní metabolické cestě trazodonu je jeho užití u pacientů s onemocněním ledvin snadné a bezpečné, u těžké poruchy funkce ledvin lze trazodon podávat s opatrností. V případě podávání trazodonu u pacientů s jaterní insuficiencí je pak naopak na místě obezřetnost a monitorace jaterních funkcí.

Jak titrovat trazodon v klinické praxi? Například při využití formy s řízeným uvolňováním (Trittico AC) zahajujeme terapii 25 mg a každé 3 dny o 25 mg navýšíme dávku. V případě, že cílíme na denní dávku 150–300 mg, je s výhodou využití formy s postupným uvolněním (Trittico Prolong) 150 mg první 3 dny, následně 3 dny 225 mg a od sedmého dne 300 mg. Je-li obava z tolerance trazodonu, lze zvolit i pozvolnější titrování dávky po 75 mg každé 3 dny. Vysazování trazodonu pak probíhá rovněž postupně, je třeba vyhnout se náhlému vysazení léčiva.

Závěr

Deprese je závažná porucha, která významně ovlivňuje kvalitu života pacienta a nepříznivě zasahuje i do léčby dalších přítomných somatických onemocnění. Léčba deprese je důležitou součástí terapie



TRITTICO[®] PROLONG

150 mg, 300 mg

tablety s prodlouženým uvolňováním
trazodoni hydrochloridum



Trojí účinek pro maximální spokojenost vašich pacientů s depresí

Antidepresivní, anxiolytický, spánek normalizující

TRITTICO PROLONG S: Trazodoni hydrochloridum 150 mg, 300 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním. **I:** Deprese různé etiologie u dospělých, včetně typů provázených anxiety, poruchami spánku nebo sexuální dysfunkcí neorganického původu. **KI:** Přecitlivělost na účinnou látku nebo pomocné látky, intoxikace alkoholem nebo hypnotiky. **Akutní infarkt myokardu. ZU:** Pacienti s rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy, především na začátku léčby, po změně dávkování a zejména mladí dospělí do 25 let, musí být pečlivě sledováni. Je nutné dávkovat s opatrností a pravidelně monitorovat pacienty s epilepsií, hypertenzí, poruchami močení, akutním glaukomem s uzavřeným úhlem, zvýšeným nitroočním tlakem a hepatálním, renálním nebo kardiálním onemocněním (včetně prodloužení QT intervalu). U starších pacientů se může častěji vyskytnout ortostatická hypotenze, somnolence a anticholinergní účinky trazodonu. V případě výskytu „flu-like“ syndromu (horečka, bolest v krku) se doporučuje sledovat hematologické parametry. Pokud se u pacienta vyvine žloutenka, léčba trazodonem musí být přerušena. Podávání antidepresiv pacientům s psychotickými onemocněními může vést ke zhoršení psychotických symptomů. Během léčby maniodepresivní psychózy trazodonem se může depresivní fáze změnit v manickou. V tomto případě musí být léčba trazodonem zastavena. Přípravek by neměl být podáván dětem a mladistvým do 18 let věku. Obsahuje sacharosus. Trazodon má mírné nebo střední účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **NÚ:** Ospalost, závratě, únava, bolest hlavy, insomnie, neklid, snížená pozornost, rozmazané vidění, nauzea, zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, serotoninový syndrom, ortostatická hypotenze, myalgie, artralgie, vyrážka, pruritus. **IT:** Sedativní účinek antipsychotik, hypnotik, sedativ, anxiolytik a antihistaminik může být zvýšen, v těchto případech je doporučeno snížení dávky. Metabolismus antidepresiv je zrychlován perorálními kontraceptivy, fenytoinem, karbamazepinem a barbituráty. Cimetidin a některá antipsychotika metabolismus antidepresiv inhibují. Tricyklická antidepresiva se nemají podávat souběžně s trazodonem. Je-li trazodon podáván se silným inhibitorem CYP3A4, měla by být zvážena nižší dávka trazodonu. Je však třeba, kdykoliv je to možné, se vyvarovat společného podávání trazodonu a silných CYP3A4 inhibitorů. Pokud je trazodon podáván spolu s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou, nežádoucí účinky mohou být častější. V průběhu léčby trazodonem by neměl být požíván alkohol. **TL:** Data dokazují, že trazodon nemá žádné vedlejší účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Při kojení je nutno zvážit poměr risk/benefit. **D:** Počáteční dávka 150 mg/den může být zvýšena o 75 mg/den každé tři dny až do maximální dávky 300 mg/den. V některých případech lze počáteční dávku snížit na 75 mg/den. Při léčbě depresí provázených sexuální dysfunkcí se podává 150 mg denně. Doporučená dávka pro starší a oslabené pacienty je snížena na 75 mg/den. Přípravek se podává na lačno a zapije se sklenicí vody, vždy jednou denně, večer. Léčba by měla trvat alespoň jeden měsíc. Náhlému vysazení léčby je třeba se vyhnout. Při ukončování léčby se má dávka postupně snižovat. Neexistují žádné důkazy, že by byl trazodon návykový. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg.č.:** Trittico Prolong 150 mg: 30/140/14-C, Trittico Prolong 300 mg: 30/141/14-C. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu, chránit před světlem a vlhkostí. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnným údajů o přípravku (SPC).



somatických onemocnění. V léčbě deprese kromě úpravy životního stylu a psychoterapie využíváme farmakoterapii. Vzhledem k častému výskytu insomnie a anxiety u pacientů s depresí je vhodným antidepresivem první volby dostupným v primární péči trazodon. Trazodon má rychlý nástup klinických účinků (přibližně týden), velmi dobře ovlivňuje spánek i bez přídatné hypnotické

medikace a velmi dobře ovlivňuje úzkost, a to bez přítomnosti iniciačního prohloubení úzkosti. Trazodon je dobře tolerované antidepresivum s nízkým výskytem nežádoucích účinků, což je mimo jiné dáno tím, že v CNS ovlivňuje hned několik typů receptorů. S touto multimodalitou je pak spojen i klinický efekt trazodonu, kdy dávky do 75 mg denně působí hypnoticky, dávky mezi 75–150 mg

denně anxiolyticky. Antidepresivního účinku trazodonu dosahujeme pomocí dávek 150–300 mg denně, k jejichž dosažení využijeme preparát s prodlouženým uvolňováním Trittico Prolong, podávaný v jedné denní dávce navečer.

*Zpracoval: MUDr. Pavel Rutar
Interní oddělení Nemocnice Na Homolce*

ON-LINE KURZ

Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

PŘEDNÁŠKY

- **Úvod** – MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
- **Migréna u praktického lékaře** – MUDr. Irena Novotná
- **Bolest dolní končetiny, (pseudo)radikulární syndrom** – MUDr. Luboš Dušek
- **Bolest zad – klinický algoritmus, možnosti intervenční léčby** – MUDr. Michal Adam
- **Bolest hlavy – jde opravdu o migrénu?** – MUDr. Irena Novotná

ODBOBNÝ GARANT

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice Praha

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

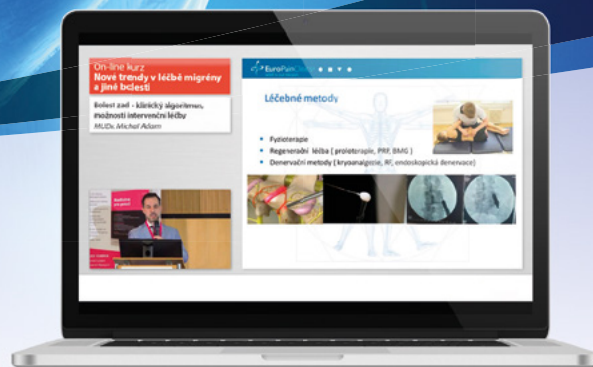
duben 2023
až březen 2024

dostupný na
online.solen.cz

MEDIÁLNÍ
PARTNER

**Medicina
pro praxi**

**Vnitřní
lékařství**





kongres Medicíny pro praxi

**8.–9. 9. 2023
BRNO**

SOLEN MEDICAL EDUCATION



MÍSTO KONÁNÍ

Hotel International

Husova 200/16, 602 00 Brno



AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena 12 kredity pro lékaře

CÍLOVÁ SKUPINA

- všeobecní praktičtí lékaři

ODBORNÝ GARANT AKCE

- prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 6. 2023: **1 300 Kč**
- při registraci od 1. 7. 2023: **1 700 Kč**
- při registraci na místě: **1 900 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s II. interní klinikou FN u sv. Anny v Brně
- Mgr. Vendula Pávková
777 714 679, pavkova@solen.cz

Vážené dámy, vážení pánové,

dovolujeme si vás pozvat na již 8. kongres Medicíny pro praxi v Brně, který se uskuteční ve dnech 8.–9. 9. 2023 v Hotelu International Brno, pod záštitou odborného garanta prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc., přednosta II. interní kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Stejně jako v minulých ročnících jsme pro vás připravili odborná sdělení z různých oborů s důrazem na využití nových informací ve vaší ambulantní praxi.

Kongres je primárně zaměřen na skupinu všeobecných praktických lékařů, ale vítáni jsou i zdravotníci jiných specializací.

Novinkou tohoto ročníku je souběžně probíhající 1. ročník kongresu Farmacie pro praxi, kdy v sobotní den propojíme obě specializace společnými prezentacemi na téma spolupráce praktických lékařů a farmaceutů.

Těšíme se na vás.

TEMATICKÉ BLOKY PROGRAMU

- **Diabetologie** – odborná garantka MUDr. Jana Bělobrádková
- **Právně správně** – odborný garant JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.
- **Aktuality do vaší ordinace** – odborný garant bude doplněn
- **Sociálně-právní problematika – kompenzační pomůcky a předpisy péče** – odborná garantka Mgr. Potměšilová Hana, BA, DiS.
- **Lékové problémy – spolupráce praktického lékaře a farmaceuta** – odborní garanti PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D., doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D., PharmDr. Jana Šolínová
- **Novinky v magistraliter přípravě – spolupráce praktického lékaře a farmaceuta** – odborný garant PharmDr. Aleš Mareček

**Registrace a další informace
na www.medicinabrno.cz**



Medicína pro praxi

www.medicinapropraxi.cz