



PRACTICUS

pro praktické lékaře zdarma • č.8/2018 • ročník 17



TÉMA:

Etika v ordinaci primární péče

Upozornění pro atestanty!

PRAKTICKÁ ČÁST SPECIALIZAČNÍHO KURZU „LÉKAŘSKÁ PRVNÍ POMOC“

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
dovolujeme si vám oznámit, že dne 21. 11. 2018 proběhne v sídle SVL ČLS JEP,
Sokolská 31, Praha 2, 6. patro, praktická část povinného specializačního kurzu
„**Lékařská první pomoc**“
pro lékaře před atestací z všeobecného praktického lékařství.

Kurz začíná v 12.45 hodin vstupním testem.

Podmínkou účasti je splnění teoretické části tohoto kurzu publikovaného
na vzdělávacím portálu EUNI (www.euni.cz),
kde můžete najít podmínky a podrobnosti k jeho provedení.

Podrobnější informace vám poskytne sekretariát SVL, **tel.: 267 184 064, 042**

Vaše přihlášky posílejte prosím na:
e-mail: **seminare.svl@cls.cz**

Těšíme se na vaši účast.

Za SVL ČLS JEP:

MUDr. Rudolf Červený, Ph.D.
odborný garant

INFO SVL

- 04 EDITORIAL
- 05 XXIV. BRNĚNSKÉ DNY PRAKTICKÉHO LÉKAŘSTVÍ

ODBORNÝ ČLÁNEK

- 06 **PSORIÁZA – PŘEHLED O ONEMOCNĚNÍ A INDIKACE K BIOLOGICKÉ LÉČBĚ**
doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.
- 11 **SPIRONOLAKTON – PROVĚŘENÁ MOLEKULA V LÉČBĚ REZISTENTNÍ HYPERTENZE**
MUDr. Jiří Veselý
- 16 **ETIKA V ORDINACI PRIMÁRNÍ PÉČE**
prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.
- 18 **LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIDIABETIK**
MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár
- 27 **KOLONOSKOPIE**
MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.
- 30 **CHOPN V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE, MOŽNOSTI VČASNÉHO ZÁCHYTU ... ANEB ZAPOJTE SE TAKÉ!**
*MUDr. Norbert Král, doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
MUDr. Stanislav Konštacký, Ph.D., PhDr. Karel Hejduk
RNDr. Ondřej Májek, Ph.D., MUDr. Ivana Čierná – Peterová*

AKTUALITY

- 33 **LUMBAGO A KOŘENOVÁ BOLEST: CO POMÁHÁ?**

ZPRÁVA Z VÍKENDOVÝCH SEMINÁŘŮ

- 34 **ANAFYLAKTICKÁ REAKCE**
MUDr. Tomáš Hlaváček

TISKOVÁ ZPRÁVA

- 36 **REAKCE AIFP NA USNESENÍ ČESKÉ LÉKÁRNICKÉ KOMORY**

DOPISY REDAKCI

- 37 **JAK NA DIAGNOSTIKU DEMEN**

ZE SVĚTA MLADÝCH PRAKTIKŮ

- 38 **NÁDOROVÁ BOLEST A JEJÍ ŘEŠENÍ U POKROČILÉHO TUMORU PLIC**

Vydavatel:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Adresa redakce:

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: 267 184 064
e-mail: practicus.svl@cls.cz
www.practicus.eu

Redakce:

Šéfredaktor:

MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.,
konstackys@seznam.cz

Zástupci šéfredaktora:

MUDr. Dana Moravčíková
dana.moravcikova@medicina.cz,
MUDr. Jana Vojtíšková
janav.doktor@volny.cz

Manažerka časopisu:

Hana Čížková
practicus.svl@cls.cz

Redakční rada: MUDr. Kamil Běský,
MUDr. Pavel Brejtník, MUDr. Jiří Burda,
doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Rudolf Červený, Ph.D., MUDr. Eva Grzegorová,
MUDr. David Halata, MUDr. Alice Havlová,
MUDr. Jiří Havránek, MUDr. Otto Herber,
MUDr. Petr Herle, MUDr. Ambrož Homola, Ph.D., MUDr. Toman Horáček, MUDr. Jiří Horký, MUDr. Igor Karen, MUDr. Mgr. Josef Kořenek, CSc., MUDr. Vladimír Marek, MUDr. Petra Mestická, MUDr. Zuzana Miškovská, Ph.D., MUDr. Cyril Mucha, MUDr. Šárka Drbalová, doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Bohumil Skála, Ph.D., MUDr. Alexandra Sochorová, MUDr. Helena Stárková, MUDr. Jan Šindelář, MUDr. Josef Štolfa

Spolupracovnice časopisu:

Andrea Vrbová, Romana Hlaváčková

Náklad 6 000 ks. • • • Vychází 10x ročně.
Pro praktické lékaře v ČR zdarma.
Roční předplatné pro ostatní zájemce
610 Kč. • • • Příhlášky přijímá redakce.
Toto číslo bylo dáno do tisku 18. 10. 2018 MK
ČR E13477, ISSN 1213–8711.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Redakce neodpovídá za správnost údajů uvedených autory v odborných článcích. Texty neprochází jazykovými korekturami. Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele. © SVL ČLS JEP, 2018

EDITORIAL



MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.
Šéfredaktor časopisu Practicus

Milé kolegyně, milí kolegové,
opět po měsíci vám přinášíme další číslo našeho časopisu a jistě v něm najdete nové informace, osvěžení znalostí z lékařských fakult a spoustu rad, jak při léčbě některých onemocnění postupovat. Článek doc. Čelakovské o psoriáze, diagnostice, hodnocení závažnosti, formách, léčbě a indikaci k biologické léčbě mi připomněl mého prvního pacienta, kterého jsem samostatně vyšetřoval v rámci zkoušky z dermatologie. Po příchodu na pokoj se ihned svlékl a já viděl kůži po celém těle chorobně změněnou. Zřejmě si všiml mého zděšení a řekl: „Sedni si a piš!“ Při odebrání anamnézy jsem docela rychle usoudil, že se bude jednat o nějakou formu lupénky a pacient mi na závěr diagnózu prozradil, aniž bych ho o to žádal, generalizovaná psoriáza. Výsledek mé zkoušky byl nejen díky pacientovi výtečný. Článek v tomto časopise bude jistě více než jen informativní, navíc s fotografií pacienta, který se podobal tomu „mému prvnímu“. Dr. Veselý připomněl spironolakton, lék, který je indikován pro léčbu hypertenze u primárního hyperaldosteronismu, seznámil nás se studii, které se tohoto léčivého přípravku týkají, především při léčbě hypertenze a chronickém srdečním selhání. Problematika etiky ve zdravotnictví je velmi důležitá a jak prof. Haškovcová uvádí, tak o etice v primární

péči nebylo mnoho informací publikováno. Přesto je důležité o těchto oblastech hovořit a autorka upozorňuje na okruhy etických problémů, které se týkají především nás, praktických lékařů. Dr. Prokeš jako expert na farmakoterapii upozorňuje na interakce antidiabetik, jako příklad nejčastěji užívaný Metformin, a nevhodnost RTG vyšetření kontrastní jódovou látkou při současném podávání. Ale i mnoho dalších, což považujeme za velmi důležité, zvláště proto, že máme zájem o rozšíření možnosti preskripce praktických lékařů i o nová antidiabetika. Kolonoskopii a především přípravě k tomuto vyšetření se věnuje článek dr. Kojeckého, porovnává způsoby přípravy pacientů před tímto vyšetřením a poukazuje na klady, případně zápory některých laxativ používaných před vyšetřením. Dr. Král a kolektiv informuje o CHOPN a o novém screeningovém programu organizovaném ÚZISem o Včasném zachytu pacientů s CHOPN. Podrobnější informace pak bude na naší XXXVII. Výroční konferenci v Karlových Varech. Jistě neujde vaší pozornosti změna v doporučeném postupu pro léčbu anafylaktické reakce (šoku) a způsobu podání adrenalinu, ale i o předplněném peru Emerade, obsahujícím požadované množství tohoto léčivého přípravku, jak uvádí dr. Hlaváček. Rozhodně za pozornost stojí ještě i článek dr. Housky z Centra paliativní péče, z. ú. Praha, týkající se nádorové bolesti. Jsme rádi, že tento článek patří do publikací od našich Mladých praktiků.

Snad najdete čas na prolistování tohoto čísla. Na některé články jsem se snažil upozornit, ale i další si zaslouží vaši pozornost. Věřím, že se sejdem na Výroční konferenci v Karlových Varech, a pokud vám to v tomto roce nevyjde, jistě přineseme informace v dalších číslech Practicusu.

XXIV. Brněnské dny praktického lékařství



MUDr. Stanislav Konštacký, CSc.
Šéfredaktor časopisu Practicus

Ve dnech 21. a 22. 9. 2018 se v Brně konaly již 26. Brněnské dny praktického lékařství, tentokrát nesly název **Praktický lékař a Myoskeletální medicína**. Oba dny byl velký sál zcela zaplněn a po většině přednášek i živá diskuse, která nejednou posunula časový rozvrh. Úvodní přednášku přednesl předseda SVL, docent Býma, účastníky seznámil s názory občanů na vybrané aspekty činnosti praktických lékařů. Ve většině oblastí jsme nedopadli špatně, plně a spíše spokojeno s péčí PL bylo více než 66 % dotazovaných a s prací sester ještě o něco více. Profesorka Vašků z Ústavu patologické fyziologie přednesla sdělení „Co víme nového o pohybovém aparátu“: mluvila o poruchách kostní modelace a v některých otázkách se dostala na submikroskopickou úroveň, což my starší jsme ani z výuky na lékařských fakultách nepamatovali. Informace o osteoporóze a vlivu vitamínu K2 byly velmi zajímavé - indukuje apoptózu osteoklastů ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede k ke zvýšené tvorbě kostí. Přednáška opravdu zaujala, i když byla z teoretického oboru. Syndrom karpálního tunelu a další úžinné syndromy byly obsahem přednášky dr. Kryštofové. Mluvila o epidemiologii, klinickém obraze diagnostice a léčbě jak chirurgické, tak i konzervativní. I v této oblasti se používá endoskopická technika, která přináší lepší výsledky než dříve často používaná chirurgická dekomprese. Jak správně ordinovat rehabilitaci, přednášela primářka Jurášková. V úvodu se věnovala dělení rehabilitace na léčebnou, sociální, pedagogickou a pracovní rehabilitaci. S léčebnou rehabilitací by se mělo začít již v akutním stádiu nemoci a měla by vycházet z krátkodobého tříměsíčního a dlouhodobého rehabilitačního plánu. Mimo jiné hovořila o tom, jak vybírat fyzikální terapii, a upozornila, že by neměla být jedinou metodou, ale jako součást komplexního přístupu a výběr by měl záležet na diagnóze a očekávaném účinku. Neměli bychom zapomínat na kontraindikace, vybrat správnou lokalizaci a další. Vyzvedla význam

balneoterapie, která je v naší republice na vysoké úrovni. I když jsou vertebrogenní potíže z velkého procenta funkční, lze je rehabilitací upravit. Při odesílání pacienta k rehabilitaci by měla být vždy uvedena diagnóza, pro kterou ji chceme ordinovat, a cíl, jehož chceme dosáhnout. O nových molekulách v léčbě revmatoidní artritidy hovořil PharmDr. Kolorz, který přislíbil zaslat podrobnější informaci do některého z příštích čísel našeho časopisu. Profesorka Matějovská-Kubešová hovořila o úskalí farmakoterapie pohybového systému, vyjmenovala všechny skupiny léků, které se pro léčbu těchto potíží používají, upozornila na vedlejší účinky a interakce, zmínila se o používání opioidů u seniorů, vitamínu D a kalcii. Léčbě neuropatické bolesti byla věnována přednáška dr. Hakla-Hovořil o výskytu, projevech, zmínil doporučené postupy, podrobněji se věnoval postherpetické neuralgii, polyneuropatii, bolesti při neuralgii trojklaného nervu, centrální bolesti a seznámil s novou účinnou molekulou v léčbě bolesti, tapentadolem. V další přednášce se dr. Ryba věnoval vertebrogennímu algickému syndromu, tak častému onemocnění našich pacientů. Přednáška byla bohatě dokumentována RTG snímky a schémata. Připomenul dělení podle délky potíží, podle etiopatogeneze a pohovořil o jednotlivých vyšetřovacích metodách používaných pro diagnostiku vertebrogenního algického syndromu. Zdůraznil závažná onemocnění páteře, pokud se VAS objevuje u nemocných pod 20 a nad 55 let, pokud je pozitivní RA, OA-onkologická, infekce, násilné poranění páteře, nevysvětlitelné bolesti břicha, podbřišku, zhoršení bolestí v klidu (noční bolesti), celkové příznaky jako horečka, hubnutí a další. Profesor Brhel hovořil o profesní nemoci pohybového aparátu a o zásadách spolupráce s praktickými lékaři a rovněž on přislíbil zaslat ucelenou informaci o této problematice do jednoho z příštích čísel našeho časopisu. I další přednášky byly zajímavé: Typická sportovní postižení pohybového systému, přednesená docentem Hrazdírou, Systémová enzymoterapie jako součást léčby artrózy a revmatismu měkkých tkání, dr. Honzíkové, Současné možnosti regenerativní medicíny v léčbě degenerativních onemocnění kloubů, dr. Pallaye, a tím by ještě výčet přednášek nekončil. Závěrem zůstává pochválit organizátory tohoto odborného setkání, které díky problematice přilákalo velké množství posluchačů a můžeme se jistě těšit na XXVII. Brněnské dny praktického lékařství v příštím roce.

Psoriáza – přehled o onemocnění a indikace k biologické léčbě



doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN Hradec Králové

Souhrn

Článek shrnuje dosavadní poznatky o psoriáze a zabývá se zvláště možnostmi léčby u těžkých forem psoriázy. Prezентujeme zde pacienty se závažnou formou psoriázy, u kterých byla dosavadní léčba lokální a systémová neúspěšná. V obou uvedených případech vedlo podání biologické terapie (adalimumab) k výraznému zlepšení nejen kožního nálezu, ale zmírnily se podstatně i kloubní obtíže a významně se zlepšila kvalita života těchto pacientů. Výhodou biologické terapie je nejen její vysoká účinnost, ale i možnost dlouhodobého podávání, což je podmínka úspěšné léčby psoriázy. Vždy je zapotřebí provést před zahájením léčby screening, zvláště vyloučit možnost tuberkulózy, a následně pacienta pravidelně a pečlivě sledovat. Při dodržení všech podmínek je biologická léčba pro pacienty s těžkou formou psoriázy velkým přínosem.

Etiopatogeneze

Psoriáza je chronické, zánětlivé onemocnění kůže, které postihuje kolem 2–4 % středoevropské populace a je často doprovázena dalšími komorbiditami¹. I když se nejedná o život ohrožující onemocnění, má velký vliv na fyzickou, sociální a hlavně psychickou stránku života. Psoriáza není jen kožním onemocněním, ale je spojena s postižením kloubů jako psoriatická artritida přibližně u 25 % pacientů; dále se s psoriázou může vyskytovat společně i Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, Bechťerovova choroba a hlavně nemoci tzv. metabolického syndromu, jako jsou diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidémie, což může snížit délku života pacienta s psoriázou o 3 až 10 let ve srovnání se zdravou populací².

I když v patogeneze psoriázy došlo v posledních deseti letech k velkému pokroku, není toto onemocnění zcela objasněno. Psoriáza je výsledkem komplexní souhry mezi genetickou predispozicí, spouštěči z prostředí a imunitním systémem. Jedná se o tzv. imunitně zprostředkovanou chorobu, v níž zásadní roli hrají T lymfocyty, což podporují i pozitivní výsled-

ky imunosupresivní léčby³. Asi u 40 % nemocných je prokázána nepravidelně dominantní forma dědičnosti. Působení provokačního momentu, (stres, infekce, např. ložiska fokální infekce, zvláště infekce způsobené *Streptococcus pyogenes*) vyvolává zvláště u geneticky predisponovaných osob zánětlivou reakci. Ta je při psoriáze spouštěna především pomocnými T – buňkami Th17 s prozánětlivými mediátory, jako jsou interleukin IL – 17, IL – 22 a IL – 23. Roli hrají také buňky Th1, produkující interferon – gama a tumor nekrotizující faktor TNF – alfa, a dále cytokiny podporující jejich diferenciaci, jako IL – 12³.

Dochází ke zrychlení epidermální obměny keratinocytů (asi 7× rychlejší než je norma), epidermální buňky takto již před tím ve stavu zrychleného metabolismu, nemohou projít normální keratinizací, a tak se změně ortokeratinizace v parakeratózu. Takto v psoriatickém kůži vznikne masa antigenů v rohové vrstvě, které působí zejména chemotaxi leukocytů, dochází k aktivaci Langerhansových buněk a masivnímu průniku T-lymfocytů¹.

Formy psoriázy, klinické projevy

Psoriázu dělíme na: psoriasis vulgaris, psoriasis pustulosa, psoriasis arthropathica, erythrodermia psoriatica¹.

Psoriasis vulgaris. Typickými kožními projevy psoriázy jsou zarudlá ložiska s šupením a infiltrací v predilekční lokalizaci. Základní morfa je papula hnědočervené barvy, na povrchu se stříbřitě bílou drolivou šupinou, mnohdy ve vysoké vrstvě; tyto papuly se seskupují a tvoří ložiska o různé velikosti – psoriasis punctata, guttata, nummularis, anularis, gyrata, geographica a někdy dochází ke generalizaci – psoriasis generalisata. Psoriatické projevy většinou výrazně nesvědčí.

Psoriasis pustulosa. Psoriasis pustulosa je charakterizována pustulami v psoriatickém ložisku. Jsou však formy, lokalizované především ve dlaních a na ploskách, kdy charakteristické psoriatické ložisko chybí a jsou pouze pustulky. Nemoc může generalizovat a pak může být průběh infaustní.

Psoriasis arthropathica. Je to spojení projevů těžké a úporné psoriázy a projevů podobných kloubovému revmatismu. Nejčastěji jsou postiženy klouby na ruce asymetricky. Jsou oteklé, bolestivé, kůže nad nimi je jasně červená.

Erythrodermia psoriatica. Vzniká často vývinem z normální lupénky, často pokud byla aplikována nevhodná, dráždivá terapie. Kůže je ve velkém rozsahu, jasně rudě až fialově červená, někde mokvá, jinde se hojně v šupinách odlučuje. Přidružuje se zduření lymfatických uzlin, horečka, jedná se o celkově nepříznivý stav.

Lokalizace psoriázy může být sice kdekoliv, vzácně i na sliznicích, přece však nejčastěji na predilekčních místech jako jsou extenzorové části končetin, krajina kosti křížové a rozhraní čela vlasů, dále často ve křtici. V obličeji bývá psoriázy spojena s fotosenzitivitou.

Psoriasis inversa se vyskytuje na opačných plochách, než jsou predilekční, tj. na flexorech, kolem třísel, v axilách, pod koleny a v ohbí loketním. Její průběh je chronický, vzdoruje léčbě.

Psoriáza na nehtech se obvykle projevuje prohlubínami v nehtové ploténce (jako kdyby byla rozpíchána špendlíkem). Vzácněji se objevují pod nehtovou ploténkou nahnědlé skvrny, jako kdyby tam byly kapky oleje. Je to příznak psoriázy nehtového lůžka¹.

Diagnóza psoriázy u většiny nemocných je snadná. Opíráme se o tyto znaky:

Plochá hnědočervená papula nebo ložisko přesně ohraničené od okolní nepostižené kůže. Na povrchu eflorescence jsou stříbřitě bílé drolivé šupinky. Lokalizace je na predilekčních místech. Při seškrábnutí šupin se objeví jakoby nalakovaná hnědá lesklá ploška. Jestliže tuto plošku poraníme, objeví se tečky z krvácejících kapilár. Jev nazýváme fenomén kapilárního krvácení – Auspitzův fenomén. Téměř žádné subjektivní potíže. Velmi malé svědění. Hojení nebo remise (ve smyslu restitutio ad integrum). Někdy však leukoderma psoriaticum, jindy po léčbě naopak hyperpigmentace. Nejsme-li si diagnózou jisti, rozhodne histologický nálezk¹.

Hodnocení závažnosti psoriázy

Pro nutnost objektivizovat závažnost psoriázy byly definovány různé indexy; v roce 1978 byl poprvé použit PASI index (Psoriasis Area and Severity Index). Tímto indexem objektivně stanovujeme procento postižení těla psoriázou, při kterém se hodnotí zarudnutí, infiltrace a deskvamace ložisek. Pacient, který má PASI nad 10, se považuje za pacienta se středně těžkou psoriázou a je kandidátem na fototerapii či jinou systémovou terapii. Psoriáza má i dopad na psychiku pacienta. Uvádí se, že až 10 % pacientů trpí depresemi, proto se používá kromě PASI indexu, který vyplňuje lékař, i dotazník, který vyplňuje sám pacient. Tento dotazník ukazuje, jaký dopad má psoriáza na kvalitu života; nejčastěji se používá DLQI index (Dermatology Life Quality Index). Tento dotazník obsahuje 10 otázek, které se týkají pocitů, práce, volného času pacienta⁴.

Léčba psoriázy

Nemocní s psoriázou potřebují dlouhodobou účinnou a přitom bezpečnou léčbu. Hlavním cílem léčby je dlouhodobá kontrola choroby, v ideálním případě dosažení úplného vymizení psoriatických ložisek. Vzhledem k etiopatogeneze psoriázy a významu spouštěcích faktorů je potřeba se také na tyto faktory také zaměřit, zvláště pátrat po ložiscích fokální infekce¹.

Mírné formy onemocnění, které nepřesahují 5 % celkového kožního povrchu, lze léčit pouze lokálními přípravky. Lokální terapie spočívá v aplikaci keratolytických extern (nejčastěji s 5 % acidi salicylici), kortikoidních

extern a derivátů vitamínu D3 a v promazávací terapii indiferentními externy¹. Středně těžké a těžké formy vyžadují léčbu systémovou. K celkové terapii řadíme léčbu UV zářením, methotrexatem, cyklosporinem, acitretinem – jde o klasickou terapii. Nově máme možnost i terapie apremilastem^{5,6}. V posledních letech se rozšířily naše terapeutické možnosti zavedením nové biologické léčby, která je zacílena na hlavní cytokiny účastníci se vzniku psoriázy; byly také vydány i různé národní a mezinárodní doporučené postupy pro biologickou léčbu psoriázy, tato doporučení se shodují v tom, že biologická léčba je vhodná pouze pro závažná onemocnění, u kterých selhala standardní systémová terapie^{5,6}.

Léčebné možnosti psoriázy

Fototerapie

V léčbě psoriázy se uplatňuje tzv. horské slunce, fototerapie UVB i UVA. Fototerapie snižuje mobilitu Langerhansových buněk, inhibuje aktivaci T lymfocytů a indukce apoptosu aktivovaných T-buněk. Dále blokuje epidermální proliferaci při interakci s DNA keratinocytů. V léčbě psoriázy se využívá úzkospektrá fototerapie o délce 311 nm. Monochromatická excimerová fototerapie využívá vlnovou délku UVB 308 nm. Může být použita jako excimerový laser, který se aplikuje selektivně přímo jen na psoriatická ložiska, a neozářuje tak okolní zdravou tkáň. Pokud se jedná o větší plochu, lze použít excimerovou lampu. PUVA terapie znamená kombinaci fotosensibilizujícího psoralenu s UVA zářením. V ČR byla donedávna registrována látka 8 – methoxypsoralen pod firemním názvem Oxsoralen cps. Psoralen může být podán buď systémově (per os) v dávce 0,6 mg/kg 1–2 hodiny před ozářením, nebo může být rozpuštěn ve vodě (koupelová PUVA) či jako roztok aplikovaný na postižená místa s následným ozářením. Před první aplikací PUVA terapie je nutno stanovit kožní fototyp a minimální fototoxickou dávku¹.

Systémová léčba

Cyklosporin

Cyklosporin je polypeptid, který má 11 aminokyselin a je produkován houbou *Tolypocladium infatum* GAMS. Byl poprvé popsán v roce 1970; patří mezi imunosupresivní léky, indikaci k léčbě psoriázy má od roku 1993. Blokuje T- lymfocyty a inhibuje produkci IL–2, IL–3, IL–4, IL–17, INF gama, TNF alfa a ovlivňuje funkci dendritických buněk.

Methotrexat

Methotrexat, analog kyseliny listové, je antimetabolit využívaný k léčbě psoriázy od roku 1958. Mechanismus účinku methotrexatu spočívá v inhibici dihydrofolátreduktázy, která převádí kyselinu listovou v účinný faktor syntézy DNA. Konečným efektem je zbrzdění syntézy nukleových kyselin a buněčného dělení.

Acitretin

Acitretin je syntetický monoaromatický analog retinové kyseliny. Upravuje proliferaci, diferenciaci a keratinizaci epidermálních buněk. Je indikován u pacientů s těžkou

ložiskovou psoriázou, ale je vhodný i u erythrodermické a pustulosní formy.

Apremilast

Apremilast je inhibitor fosfodiesterázy 4, jehož následkem je potlačení produkce prozánětlivých cytokinů, a naopak podporuje sekreci protizánětlivých cytokinů jako IL–10. V roce 2015 byl schválen pro léčbu psoriatické artritidy a pro léčbu středně těžké až těžké psoriázy⁶.

Biologická léčba

Biologika, obdobně jako klasické léky, ovlivňují biologické procesy v těle. Zatímco klasické léky často blokují některý enzym, případně ovlivňují určitý receptor na buňkách různých tělních systémů, biologické léky účinkují jinak. Velmi často se jedná o protilátky, tedy o bílkovinné molekuly, které se vážou na konkrétní předem určenou strukturu. Tu jsou schopny s velikou přesností rozeznat, což umožňuje jiný způsob léčby s přesností, která dříve nebyla možná. Objev biotechnologické výroby léčiv, resp. monoklonálních protilátek, byl v roce 1984 oceněn Nobelovou cenou. První lék vyrobený biotechnologickým postupem byl inzulin v roce 1978. Biologika jsou léčivé látky vyráběné pomocí živých organismů – buněk, což je zásadní rozdíl oproti klasickým lékům připravovaným chemickou syntézou či v některých případech izolací z přírodních zdrojů (rostliny, výjimečně zvířata). Molekuly biologik jsou často mnohonásobně větší a složitější než klasické léky. Typickým příkladem těchto léčiv jsou protilátky nebo různé signalizační molekuly, které řídí a ovlivňují procesy a chování konkrétních systémů v těle (například imunitního systému). Biologické přípravky jsou tedy jiné než ty klasické, se kterými máme všichni zkušenosti. Přestože s sebou nesou stále rizika určitých nežádoucích účinků a nejsou všemocné, jsou natolik odlišné, že stojí za to znát jejich specifika. Biologické léky jsou podávány téměř výhradně injekčně. Léky jsou vždy užívány pod dohledem odborníků ve specializovaných centrech⁷.

Adalimumab

Adalimumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1 proti TNF alfa.

Etanercept

Etanercept je difusní protein Fc fragmentu IgG1 a TNF alfa receptoru. Váže solubilní TNF alfa i beta a blokuje jejich interakci s povrchovými receptory.

Infliximab

Infliximab je chimerická monoklonální protilátka proti TNF alfa. Na rozdíl od ostatních biologik se aplikuje intravenózně.

Ustekinumab

Ustekinumab představuje první biologikum v nové třídě biologických léků, které cíleně inhibují účinek interleukinů IL–12 a IL 23.

Secukinumab

Secukinumab je schválen v léčbě psoriázy od roku 2015. Jde o plně humánní monoklonální protilátku proti interleukinu IL –17 A, která selektivně suprimuje zánětlivou kaskádu indukovanou cytokinem IL–17.

Ixekizumab

Ixekizumab je monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na interleukin IL –17 A.

Kasuistika 1

Pacient, muž, 42 let, v rodině se vyskytuje psoriáza u sestry a u synovce. Z osobní anamnézy – pro psoriatickou artritidu se léčí od roku 2002, jinak je zdravý, na alergie netrpí. Dlouhodobě užíval Medrol tabl 4 mg 1–0–0 pro kloubní obtíže, Controloc tabl 40 mg 1–0–0 při obtížích. Ze sociální anamnézy – má částečný invalidní důchod pro kloubní obtíže, bydlí s manželkou a dětmi.

Současné kožní onemocnění:

Pacient trpí psoriázou od r. 2003, od té doby byl léčen ve spádové kožní ambulanci. Poprvé zde na klinice byl vyšetřen v roce 2013 se závěrem těžká generalizovaná psoriáza. U spádového kožního lékaře měl v lokální terapii kortikoidní externa a promazávací terapii. V roce 2013 byla nasazena celková terapie methotrexat tabl 2,5 mg 3–0–3; tuto terapii měl pacient několik měsíců, ale stěžoval si na výrazné nevolnosti. Methotrexat byl vysazen v červenci 2013 a byl doporučen acitretin (Neotigason tabl) v dávce 2x20 mg denně. Vzhledem k nežádoucím účinkům po Neotigasonu došlo k jeho vysazení a v březnu 2014 byl do terapie opět nasazen methotrexat tabl, pro nevolnost v dubnu 2014 vysazen. Pacient absolvoval celkovou fotochemoterapii PUVA. Docházelo ke zhoršení kloubních obtíží a z revmatologické indikace byl doporučen opět methotrexat tabl, a to v dávce 2 tablety týdně. Pro žaludeční obtíže však i tato dávka musela být vysazena. Navíc užíval Controloc tablety. V terapii psoriázy pokračovala léčba pouze lokální – kortikoidní externa. V roce 2015 byl nasazen cyklosporin (Equoral tabl) 2x100 mg), vzhledem k bolestem břicha a hlavy po 3 měsících bylo nutno tuto léčbu ukončit. Vzhledem k závažnosti psoriázy (PASI index 22) a neúspěchu dosavadní systémové terapie bylo doporučeno zahájit terapii biologiky. V červnu 2015 jsme zahájili biologickou terapii adalimumabem – Humira inj. 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. V úvodní dávce bylo podáno 80 mg, po jednom týdnu podáno 40 mg s.c. a dále pokračovala terapie Humira inj. 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. V této terapii pacient pokračuje dosud. Kožní nález se výrazně zlepšoval od počátku této terapie. Nyní je pacient dlouhodobě bez výrazných kožních obtíží, na kůži přetrvávají pozánětlivá růžová ložiska – pacient je tmavšího fototypu. Občas pozoruje vznik psoriatických ložisek ve křtici. Kloubní obtíže se také výrazně zmírnily. Na kontroly pacient dochází každé tři měsíce, kdy se provádí laboratorní vyšetření na základní biochemické a hematologické parametry, 1x ročně je prováděn rentgen plic.

Laboratorní výsledky má pacient dlouhodobě v normě, nežádoucí účinky při celkové terapii Humira inj. nejsou u něj pozorovány. Kožní nález je významně zlepšen, zlepšila se významně i kvalita života.

Kasuistika 2

Pacient, muž, 27 let, v rodině se vyskytuje psoriáza u bratrance matky, jiné kožní onemocnění v rodině není. Z osobní anamnézy – v roce 2011 utrpěl nehodu na motorce, od té doby trpí na bolesti cervikokraniální páteře. Od 22 let věku se léčí pro psoriatickou spondylitidu, ankylozu páteře, ankylozu sakro-iliakálního skloubení, koxartrózu. Vyšetření na HLA B27 je negativní. Na alergie netrpí. Dlouhodobě užívá Recoxa tabl při bolestech páteře a kloubů. Ze sociální anamnézy – studuje vysokou školu technického zaměření, bydlí s rodiči.

Současné kožní onemocnění:

Pacient trpí psoriázou od roku 1997, nejprve byl léčen ve spádové kožní ambulanci. Pro generalizované projevy psoriázy byl opakovaně hospitalizován na Kožní klinice, nejprve na dětském lůžkovém oddělení a dále na oddělení pro dospělé, kdy opakovaně probíhala fototerapie; poslední hospitalizace s fototerapií proběhla v roce 2014. Pro projevy i pustulosní psoriázy byl nasazen Neotigason v roce 2010, v léčbě s přestávkami pokračoval až do roku 2013. Pro nedostatečný efekt byla tato

terapie v roce 2013 vysazena a bylo doporučeno užívání methotrexátu.

Methotrexat užíval ½ roku, do roku 2014, ale pro anémii bylo nutno tuto terapii vysadit. Vzhledem k těžké formě psoriázy a neúspěchu dosavadní systémové terapie bylo doporučeno v prosinci 2014 zahájit terapii biologiky. Zahájili jsme biologickou terapii adalimumabem – Humira inj. 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. V úvodní dávce bylo podáno 80 mg, po jednom týdnu

40 mg s.c. a dále pokračovala terapie Humira 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. V této terapii pacient pokračuje dosud. Kožní nález se výrazně zlepšoval od počátku této terapie, současně se také výrazně zmírnily i kloubní obtíže. Nyní je pacient dlouhodobě bez kožních obtíží, je zcela odhojen a k recidivám psoriázy nedochází. Na kontroly pacient dochází každé tři měsíce, kdy také proběhne vyšetření laboratorní, a to na základní biochemické a hematologické parametry, 1x ročně je prováděn rentgen plic. Laboratorní výsledky má pacient dlouhodobě v normě, nežádoucí účinky při celkové terapii Humira inj. nejsou pozorovány. Kožní nález je zlepšen, zlepšila se významně i kvalita života.

Diskuse

Prezentujeme zde pacienty se závažnou formou psoriázy, u kterých byla dosavadní léčba lokální a systémová neúspěšná. V obou prezentovaných případech vedlo podání biologické léčby (adalimumab) k výraznému zlepšení jak kožních, tak i kloubních obtíží.

Adalimumab je rekombinantní lidský monoklonální protilátka (IgG1) obsahující pouze lidský peptidový sekvence. Adalimumab se váže s vysokou afinitou a specifitou na tumor nekrotizující faktor (TNF- α), což je cytokin známý tím, že zodpovídá za přímou zánětlivou odpověď v mnoha tkáních postižených při autoimunitních onemocněních. TNF- α je přirozeně se vyskytující prozánětlivý cytokin, který se účastní normální buňkami zprostředkované imunitní odpovědi na onemocnění, včetně mykobakteriální infekce, jako je tuberkulóza (TBC). Zvýšené hladiny TNF- α hrají klíčovou roli ve stimulaci patologického zánětu při základních chronických zánětlivých onemocněních, jako je revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, Crohnova choroba a psoriáza. Tumor nekrotizující faktor hraje důležitou roli v ochraně proti infekci *M. tuberculosis* u myši. In vitro a in vivo studie prokazují, že TNF- α poskytuje ochranné mechanismy u makrofágů proti *M. tuberculosis*. Studie dále ukazují, že absence TNF- α má škodlivý účinek na schopnost granulomů potlačovat a omezovat replikaci tuberkulózních bacilů^{8, 9, 10, 11, 12, 13}.

Antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), včetně adalimumabu, představují významný přínos v léčbě mnoha pacientů. Adalimumab má dobře zavedený bezpečnostní profil na základě více než 15leté zkušenosti z klinických studií a více než 10letého postgistračního sledování. Každá imunosupresivní látka, včetně antagonistů TNF, může potenciálně vést k reaktivaci latentní formy tuberkulózy nebo progresi nedávno získané mykobakteriální infekce do aktivní TBC. Proto odborníci doporučují screening na latentní formu tuberkulózy. Také doporučují sledování s vhodnou léčbou, pokud je detekována infekce před zahájením léčby jakýmkoli antagonistou TNF. Pacienti, kteří dostali léčbu pomocí antagonistů TNF, by měli být sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní TBC. Pacienti, kteří mají negativní výsledky Mantoux testu, by měli být sledováni, protože se u těchto pacientů vyvinula také aktivní TBC. Léčba adalimumabem by neměla být



Příloha: obrázek pacienta s těžkou formou psoriázy – po neúspěchu lokální a systémové terapie je pacient doporučen k biologické léčbě

zahájena u pacientů s aktivní infekcí, včetně infekcí lokalizovaných nebo běžných, jako je nachlazení nebo chřipka. Pro snížení rizika vážných infekcí během léčby adalimumabem na minimum je třeba, aby pacienti a lékaři pečlivě sledovali infekce, včetně tuberkulózy, před léčbou adalimumabem, během ní i po jejím ukončení. Eliminace adalimumabu z těla může trvat až 4 měsíce, a proto je třeba ve sledování pokračovat po dobu 4 měsíců od ukončení léčby adalimumabem. Je třeba upozornit lékaře, že u některých pacientů úspěšně léčených na aktivní tuberkulózu došlo během léčby adalimumabem znovu k rozvoji tuberkulózy.

Pacienti, u kterých se vyvinula nová infekce během léčby adalimumabem, je třeba důkladně monitorovat a provést u nich kompletní diagnostické vyšetření, neboť infekce se mohou projevit neobvyklým způsobem, např. pro danou infekci neobvyklou lokalizací v těle. Léčbu adalimumabem před chirurgickým výkonem je někdy třeba dočasně pozastavit. Podávání adalimumabu je třeba přerušit, jestliže se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo se měla být zahájena náležitá antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud není infekce pod kontrolou. U pacientů s příznaky a symptomy jako horečka, malátnost, úbytek tělesné hmotnosti, pocení, kašel, dušnost a/nebo plicní infiltráty nebo jiné známky vážného systémového onemocnění (s nebo bez současného septického šoku) je třeba vzít v úvahu možnost invazivní mykotické infekce a podávání adalimumabu okamžitě ukončit. Diagnóza a podání empirické antimykotické léčby by měly být konzultovány s odborníkem na léčbu pacientů s invazivními mykotickými infekcemi. Pacienti léčení adalimumabem

mohou být souběžně očkováni (s výjimkou očkování živými vakcínami)^{8, 9, 10, 11, 12, 13}.

V obou uvedených případech vedlo podání biologické terapie ke zlepšení stavu pacientů, které úspěšně přetrvává několik let (u prvního případu déle než tři roky a u druhého přes čtyři roky). Významně se zlepšila jejich kvalita života. U obou pacientů byla diagnostikována také psoriatická artritida, k jejímu ústupu došlo po zahájení biologické terapie pro psoriázu. Důležité je rovněž zmínit, že oba pacienti, jejichž kazuistiky prezentujeme, setrvávají na léčbě adalimumabem již několik let, léčbu tolerují velice dobře a laboratorní parametry zůstávají v normě. Bezpečnostní profil adalimumabu se jeví příznivě i při dlouhodobějším podávání. Za to, že pacient podstoupí nutná vyšetření a smíří se s injekční aplikací, se mu dostane moderní léčby, která často účinkuje i tam, kde ta tradiční selhává.

Závěr

Biologika již dnes nejsou jen doménou transplantací, hematologie či onkologie, tedy oborů, kde se prosadila nejdříve. Biologická léčiva se dnes používají ve většině oborů medicíny. Jsou účinná také u nejtěžších a nekomplikovanějších forem onemocnění, kde jiné léky selhaly. Výhodou biologické terapie je nejen její vysoká účinnost, ale i možnost dlouhodobého podávání, což je podmínka úspěšné léčby psoriázy. Vždy je zapotřebí vybrat správného kandidáta, provést před zahájením léčby screening, zvláště vyloučit možnost tuberkulózy, a následně pacienta pravidelně a pečlivě sledovat. Při dodržení všech podmínek jsou biologika pro pacienty velkým přínosem.

Literatura:

- Braun-Falco, Otto — Plewig, Gerd — Wolff, Helmut H. Dermatológia a venerológia. 1. slovenské a české vyd. Martin : Osveta, 2001. ISBN: 80-8063-080-1, EAN: 9788072628988
- Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 304–311.
- Patel AB, Tsilioni I, Weng Z, et al. TNF stimulates IL-6, CXCL8 and VEGF secretion from human keratinocytes via activation of mTOR, inhibited by tetramethoxyluteolin. *Exp Dermatol* 2018; 27: 135–143.
- Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007; 215: 17–27.
- Mansouri Y, Goldenberg G. Biologic safety in psoriasis: review of long-term safety data. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 30–42.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- Brănișteanu DE, Voicu CM, Crețu A, et al. Adverse reactions of biological therapy for psoriasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119: 38–44.]
- López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, et al. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1141–1147.
- Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year 'real life' experience. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 31–37.
- Tanaka H, Kamata N, Yamada A, et al. Long-term retention of adalimumab treatment and associated prognostic factors for 1189 patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1031–1038.
- Burness CB, McKeage K. Adalimumab: a review in chronic plaque psoriasis. *Drugs* 2015; 75: 2119–2130.
- Sator P, Richter L, Saxinger W, et al. Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1742–1749.
- Piaserico S, Dapavo P, Conti A, et al. Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1853–1859.

Spironolakton – prověřená molekula v léčbě rezistentní hypertenze



MUDr. Jiří Veselý

kardiologická ambulance Edumed Broumov

Úvod

Hypertenzní choroba zůstává i přes svoji snadnou diagnostikovatelnost a širokou škálu možností jejího terapeutického ovlivnění velice špatně kontrolovaným rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění.¹ Jedním z důvodů je významné zastoupení rezistentní hypertenze, kdy léčba trojkombinací antihypertenziv zahrnující dostatečnou dávku diuretika nevede k dosažení cílových hodnot. Spironolakton je neselektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů, z čehož vyplývá jeho diuretické působení. Léta se používá v léčbě edematózních stavů včetně městnavého srdečního selhání² a primárního hyperaldosteronismu, v posledních letech získal významné postavení v ovlivnění prognózy pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí a nejnověji posiluje svoji pozici v léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí. Kromě antihypertenzivního účinku a retence kalia od něj můžeme očekávat i redukci myokardiální a vaskulární fibrózy, příznivé ovlivnění diastolické funkce levé komory a snížení výskytu srdečních arytmií. U pacientů s diabetickou nefropatií vede podávání spironolaktonu ke snížení proteinurie.

Spironolakton jako antihypertenzivum

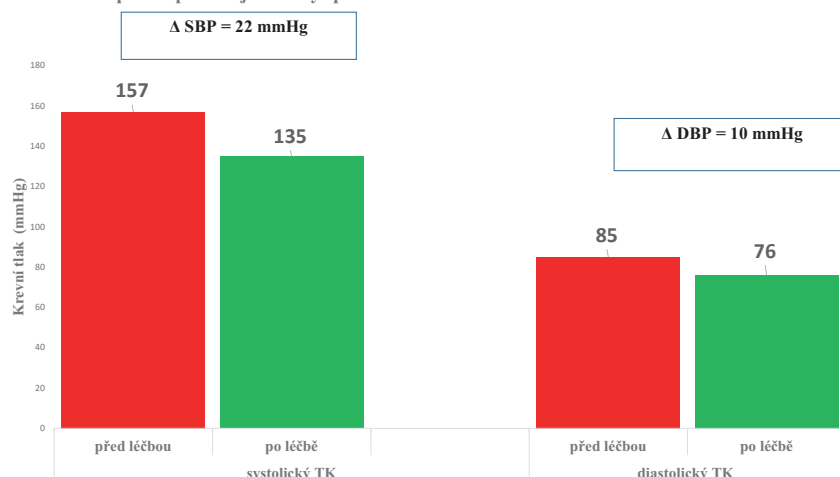
Jako antihypertenzivum je spironolakton používán již od šedesátých let dvacátého století. Až do let osmdesátých byl kromě logického použití v léčbě hypertenze u pacientů s primární hyperaldosteronismem poměrně hojně využíván i jako jeden ze základních léků v terapii primární hypertenze, někdy i v monoterapii, nejčastěji však v kombinaci s thiazidovým diuretikem. V devadesátých

letech minulého století byl sice z prvních linií antihypertenziv vytlačen novými lékovými skupinami, následující roky však přinesly řadu důkazů opravňujících jeho široké použití k léčbě rezistentní hypertenze. Jedním z důležitých pilířů této evidence je i studie ASCOT – BPLA.

ASCOT-BPLA – výrazný antihypertenzivní efekt spironolaktonu v kombinaci prokázán na velkém souboru pacientů

Základním cílem studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) bylo porovnání účinnosti antihypertenzivní léčby založené na kombinaci blokátoru vápníkového kanálu (amlodipinu) s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (perindoprilem) v porovnání s dvojkombinací betablokátoru (atenololu) a thiazidového diuretika (bendroflumethiazidu). Obdobně jako v běžné klinické praxi ani ve studii ASCOT-BPLA nevedly zvolené úvodní dvojkombinace antihypertenziv u významné části pacientů k adekvátní kontrole krevního tlaku a do léčby bylo nutno přidat další antihypertenziva. Jako třetí lék byl do kombinace přidáván alfablokátor doxazosin, jako čtvrtý pak spironolakton. Přidání spironolaktonu jako čtvrtého antihypertenziva bylo v průběhu sledování nutné u 1790 pacientů z celkového počtu 19257 pacientů zařazených do studie.² Střední věk pacientů vyžadujících čtyřkombinaci se spironolaktonem byl 63 let, více než tři čtvrtiny tohoto souboru tvořili muži a více než 40 % představovali diabetici. Léčba spironolaktonem byla zahajována nejčastěji celkovou denní dávkou 25 nebo 50 mg (průměrná dávka při zahájení léčby byla 35 mg a v průběhu sledování se významněji neměnila – při ukončení sledování byla jeho průměrná použitá dávka 41 mg). Přestože byl spironolakton

Graf 1: TK před a po zahájení léčby spironolaktonem ve studii ASCOT-BPLA



přidán až jako čtvrté antihypertenzivum, dokázal ovlivnit krevní tlak velice významně – průměrný krevní tlak poklesl ze 157/85 mmHg před jeho zařazením do léčby na hodnotu 135/76 mmHg (viz Graf 1). Systolický TK byl redukován o 22 mmHg a jeho pokles nebyl závislý na věku, pohlaví, přítomnosti diabetu ani na zvolené úvodní dvojkombinaci antihypertenziv. Diastolický TK pak poklesl průměrně o 10 mmHg, přičemž většího léčebného efektu bylo dosaženo u žen, starších pacientů a diabetiků. Kromě vysoké efektivity spironolaktonu v ovlivnění krevního tlaku byla na tomto rozsáhlém souboru demonstrována i jeho poměrně dobrá tolerance – k přerušení léčby pro nežádoucí účinky došlo pouze u 6 % sledovaných. Z nežádoucích účinků se nejčastěji objevila gynekomastie a hrudní dyskomfort (6 % léčených pacientů), zatímco hyperkalémie se vyskytla v průběhu sledování pouze u 2 % léčených.

ASPIRANT – první randomizovaná placebem kontrolovaná studie hodnotící spironolakton u rezistentní hypertenze

Dalším důležitým milníkem na cestě spironolaktonu k jeho silnému postavení v léčbě rezistentní hypertenze je česká studie ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension)³. Jednalo se o poměrně malou, ale randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, ve které byl krevní tlak hodnocen 24 hodinovou monitorací. Spironolakton nebo placebo byly nejčastěji přidávány jako pátý nebo šestý lék do kombinace (ve skupině léčené spironolaktonem byl průměrný počet antihypertenziv v kombinaci před jeho nasazením 4,6 v placebové skupině 4,5). Nízká dávka spironolaktonu (25 mg denně) vedla po osmitýdenním podávání oproti placebu ke střední

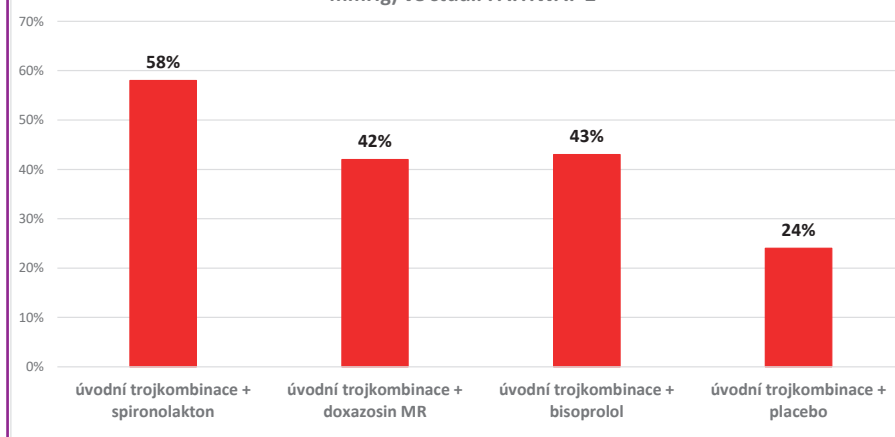
redukcí systolického TK při 24hodinovém monitorování o 6 mmHg, přičemž denní TK byl snížen o 5 mmHg a noční o 10 mmHg. Pokles v diastolickém TK nedosáhl při omezené velikosti souboru statistické významnosti.

Studie PATHWAY- 2 – porovnání spironolaktonu s betablokáteorem a alfablokátorem v léčbě rezistentní hypertenze

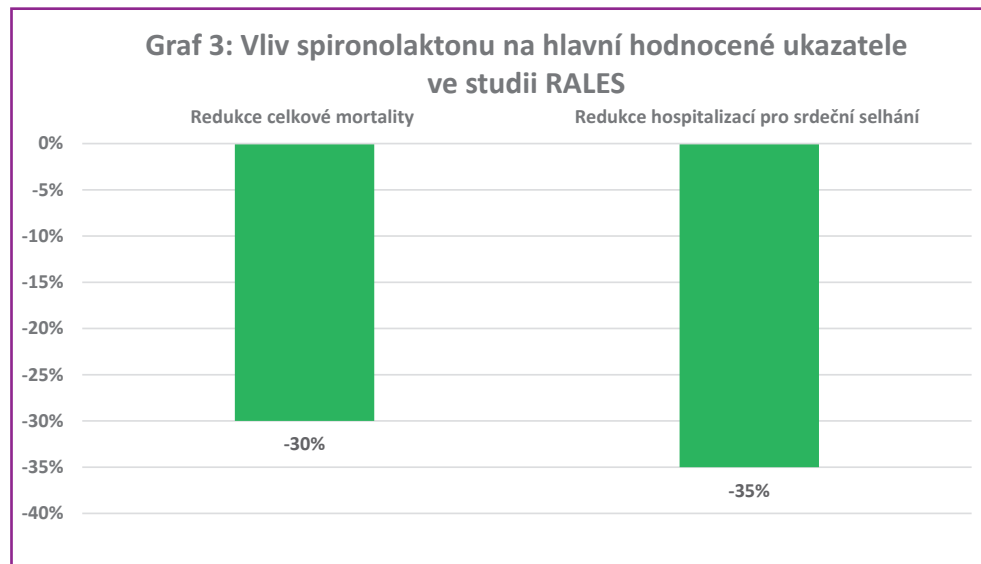
Dalším potřebným krokem v hledání optimálního místa spironolaktonu v léčbě rezistentní hypertenze bylo provedení studie hodnotící jeho vliv na krevní tlak ve srovnání s dalšími skupinami antihypertenziv. Ve zkřížené (cross-over) studii PATHWAY-2 (The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy -2)⁴ byl efekt léčby spironolaktonem porovnáván s placebem, ale i s betablokáteorem a alfablokátorem. Do studie bylo zařazení pacienti s rezistentní hypertenzí, jejichž krevní tlak převyšoval hodnotu 140/90 mmHg i při léčbě trojkombinací antihypertenziv zahrnující blokátor RAAS systému (inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu či antagonistu receptoru pro angiotensin II), blokátor vápníkových kanálů a thiazidům podobné diuretikum. Po zařazení do studie bylo pacientům náhodně přiděleno pořadí čtyř léčebných cyklů, ve kterých jim k dosavadní léčbě byl přidán v jedné denní dávce vždy právě jeden z následujících léků – bisoprolol, retardovaný doxazosin (doxazosin MR), spironolakton nebo placebo. Všechny léčebné cykly trvaly 12 týdnů, přičemž prvních 6 týdnů cyklu byl lék užíván v nižší dávce (bisoprolol 5 mg, doxazosin MR 4 mg, spironolakton 25 mg) a druhých 6 týdnů v dávce vyšší (bisoprolol 10 mg, doxazosin MR 8 mg, spironolakton 50 mg). Systolický TK hodnocený domácím měřením poklesl nejvíce při léčbě spironolaktonem (o 13 mmHg), méně výrazně při léčbě doxazosinem MR

(o 9 mmHg) a bisoprololem (o 8 mmHg) a nejméně pak při léčbě placebem (o 4 mmHg), při porovnání jednotlivých aktivních léčeb vůči placebu byla redukce dosažená verospironem více než dvojnásobná oproti redukci dosažené bisoprololem či doxazosinem MR. Cílových hodnot domácího krevního tlaku pod 135 mmHg bylo dosaženo při užívání spironolaktonu v 58 %, při užívání doxazosinu MR ve 42 %, při užívání bisoprololu ve 43 % a při užívání placeba ve 24 % (viz Graf 2). Spironolakton

Graf 2: Efekt jednotlivých druhů léčby na kontrolu domácího systolického krevního tlaku (podíl pacientů dosahujících domácího systolického TK < 135 mmHg) ve studii PATHWAY-2



byl oproti ostatním postupům efektivnější nejen ve výše uvedených hodnoceních vycházejících z dosažených hodnot domácího krevního tlaku, ale i při hodnocení klinického TK měřeného v ordinaci. V porovnání s ostatními hodnocenými postupy nebyla při léčbě spironolaktonem vyšší četnost všech nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků ani nuceného vysazení léčby.



Morbimortalitní studie se spironolaktonem u srdečního selhání

Klinické studie hodnotící vliv spironolaktonu na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí zatím nebyly provedeny, nicméně u významné část pacientů s rezistentní hypertenzí, kteří zároveň trpí srdečním selháním, se v našich rozhodovacích procesech můžeme opřít o evidenci efektu spironolaktonu v léčbě tohoto závažného onemocnění. Již před 19 lety byla publikována studie RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study – The effect of spironolactone of morbidity and mortality in patients with severe heart failure)⁵, ve které spironolakton u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí vedl k redukci celkové mortality o 30 % a k redukci hospitalizace pro srdeční selhání o 35% (viz Graf 3). Teprve v roce 2014 pak byla publikována studie TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)⁶, ve které u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí léčba spironolaktonem vedla k 17 % redukci hospitalizací pro srdeční selhání.

Spironolakton v aktuálních doporučeních

Autoři recentních doporučení pro léčbu hypertenze zaujímají k postavení spironolaktonu poměrně konzistentní postoj. Společná doporučení Evropské hypertenziologické společnosti a Evropské kardiologické společnosti z roku 2013 pro management arteriální hypertenze⁷ připomínají roli spironolaktonu u pacientů se srdečním selháním, u pacientů s hypertenzí jej pak doporučují jako lék třetí či čtvrté linie. Pro léčbu rezistentní hypertenze je spironolakton doporučován v dávce 25–50 mg denně, v případě primárního

hyperaldosteronismu autoři doporučují zahájit léčbu dávkou 12,5–25 mg denně a nejnižší efektivní dávku hledat postupnou titrací, přičemž lze titrovat do dávek přesahujících 100 mg denně. Nezastupitelné místo pak zaujímá spironolakton v evropských doporučeních pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.⁸ U pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí jsou antagonisté mineralokortikoidních receptorů (spironolakton a eplerenon) doporučovány u všech pacientů s EF levé komory $\leq 35\%$, kteří přes léčbu betablokátry a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu zůstávají symptomatictí, s cílem redukovat mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání. Léčba má být zahájena dávkou 25 mg denně, cílová dávka je pak 50 mg denně a doporučení pak obsahují i praktické návody na frekvenci monitorace kalémie a renálních funkcí i návrhy úprav dávky spironolaktonu při různé úrovni kalémie či sérového kreatininu.

V poslední verzi Diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi z roku 2017⁹ je použití antagonistů mineralokortikoidních receptorů v léčbě hypertenze vyčleněno pro speciální situace – pro léčbu rezistentní hypertenze je doporučován spironolakton v dávce 12,5–25 mg denně, při konzervativní léčbě primárního hyperaldosteronismu pak spironolakton v dávce 25–100 mg denně. V části věnované kombinační léčbě se pak autoři přímo odkazují na studii PATHWAY-2 s tím, že v případě hypertenze rezistentní k léčbě trojkombinací antihypertenziv se přidání malé dávky spironolaktonu (25 mg) osvědčuje za častějšího monitorování mineralogramu a renálních funkcí. V posledním roce jsou široce diskutována společná doporučení American

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

College of Cardiology a American Heart Association pro prevenci, detekci, hodnocení a management vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů publikovaná v roce 2017, která snižují hodnoty krevního tlaku již považovanou za hypertenzi na 130/80 mmHg.¹⁰ Tato hodnota krevního tlaku je navíc považována u většiny pacientů s hypertenzí za horní hranici cílové hodnoty, což v praxi přináší nutnost častějšího využití vícečetných kombinací antihypertenzivně působících léků. Spironolakton a epleronon by v nich měly být preferovány nejen u primárního hyperaldosteronismu, ale u rezistentní hypertenze obecně.

Shrnutí pro praxi

Spironolakton si v posledních letech upevňuje své

postavení v léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí. V řadě klinických studií prokázal významný efekt na snížení krevního tlaku ve vícečetných kombinacích antihypertenziv oproti placebo, ve studii PATHWAY-2 i oproti bisoprololu a doxazosinu MR. Pro klinické využití spironolaktonu jsou i u hypertoniků důležité výsledky studií u pacientů s chronickým srdečním selháním – u pacientů s redukcí ejekční frakcí redukuje spironolakton morbiditu i mortalitu, u pacientů se zachovalou ejekční frakcí výskyt hospitalizací pro srdeční selhání. Výsledky uvedených studií se odrážejí v aktuálních doporučeních, ve kterých má spironolakton významné postavení v léčbě rezistentní hypertenze, primárního hyperaldosteronismu i srdečního selhání.

Literatura:

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor et vasa: časopis České kardiologické společnosti. 2011;53(4–5):220–9.
2. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007;49:839–845.
3. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension, 2011, 57, p. 1069–1075.
4. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059–68.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone of morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709–717.
6. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for Heart Failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370:1383–1392
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281–357.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2016; 37(27):2129–2200
9. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Pracovní verze – www.hypertension.cz/sqlcache/navrh-csh-2017-text.pdf
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017;Nov 13:[Epub ahead of print].

Etika v ordinaci primární péče



prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

Fakulta humanitních studií, Univerzita Karlova Praha

Redakce časopisu *Practicus* mě vyzvala k napsání článku na téma Etika v ordinaci primární péče. Vzhledem k tomu, že dlouhá desetiletí sleduji odbornou literaturu zabývající se lékařskou etikou, vím, že je stále větší pozornost věnována především závažným etickým problémům v lůžkové péči, ale jsou opomíjeny ty, které se týkají primární péče. Přesto mě překvapilo, že řešerše, kterou jsem nechala vypracovat v Národní lékařské knihovně v Praze, detekovala za posledních pět let, pouze dva (!) články na dané téma z pera českých autorů. V jednom upozorňuje M. Pastucha a S. Šumbera na skutečnost, že duševně nemocní mají menší práva¹⁰, v druhém Jiří Mareš prezentuje problematiku morálního distresu lékařů a sester v pediatrické péči v nemocnicích⁹, který se ale zcela jistě vyskytuje i v ordinacích primární péče. Poctivě je třeba uvést, že se předseda Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP S. Býma se spolupracovníky dlouhodobě věnuje problematice všeobecných praktických lékařů, ale zpravidla z jiného úhlu pohledu než z etického. Nepochybně lze ocenit opakovaný zájem o názory občanů (pacientů) na primární péči (např. 2). Příznivější situace příspěvků, týkající se etiky v ordinacích praktických lékařů, je v monotematicky zaměřených monografiích, které od roku 2011 každoročně vydává Česká lékařská komora s jednotícím podtitulem: *Etické, právní, psychologické a klinické aspekty*. I v nich nejčastěji pojednává o primární péči S. Býma se svým kolektivem¹. K dispozici je též publikace H. Haškovcové a J. Pavlicové nazvaná *Ošetřovatelství: ideály a reality v ambulantní péči*.⁴ V šestnácti minikazuistikách jsou uvedeny nejčastější prohřešky v chování sester, které odporují dobrým mravům. Ty se palčivě dotýkají pacientů a ke škodě věci se o nich praktičtí lékaři nedozvědí, protože předpokládají, že právě jejich sestry dodržují svůj etický kodex a pracují v režimu tradičních zvyklostí, i pokud se setkávají s pacienty například v čekárnách nebo v ordinacích, ale bez přítomnosti lékařů.⁴

Z uvedených faktů vyplývá, že se etické problémy v ordinacích primární péče buď nevyskytují, anebo nejsou reflektovány. Domnívám se, že druhá možnost je

správná a že nezbyvá než mlčení o tzv. malých tématech lékařské etiky ukončit. Říkává se, že není velkých a malých rolí, nýbrž jen velkých či malých herců a analogicky můžeme konstatovat, že není velkých a malých etických témat prostě proto, že se vždy osobně a často i bolestně dotýkají konkrétních pacientů, pro které i malé etické problémy představují ty velké. Všimnout si jich a řešit je musí „dobří herci“, tedy praktičtí lékaři. Inspirace ze zahraničních pramenů jsou v této věci jistě možné, ale převzít některé modely řešení je obtížné, ne-li nemožné, protože řada etických problémů je navázána na organizační systém zdravotnických služeb, který se v jednotlivých zemích značně liší a souvisí také s tradicí, vymezenými kompetencemi lékařů a rozdílnými očekáváními pacientů. Z těchto důvodů mě zaujal příspěvek MUDr. Evy Klimkovičové, který přednesla na sjezdu České lékařské komory a který dobře reflektuje specifika současné české lékařské praxe.⁸ Při oprávněné kritice současného vzdělávání lékařů mj. uvedla, že **Etika, Erudice a Empatie dnes ustupuje do pozadí ve prospěch ekonomizace a elektronizace medicíny**. Tyto tři E doplnila ještě výčtem zapomenutých a „obyčejných“ úkonů, které nazvala pět P. Konstatovala, že **Pohled, Pohmat, Poklep, Poslech a Per rectum** kdysi tvořily nedílnou součást správné diagnostiky a jsou pro nedostatek času opouštěny, stejně jako výše uvedená etika a empatie. Potíží je, že nemocní očekávají, že jejich lékař bude nejen erudovaný, ale také empatický a že se bude věnovat jeho obtížím i pohledem, pohmatem atd. a nikoliv požadované a náročné administrativě, jejímž faktickým výsledkem je vydání e-receptu, o kterém starší pacienti pochybují, že je vůbec receptem, když je na něm kód léku a chybí název léku a podpis lékaře. O kvadratuře kruhu, tedy o tom, co lékař dělat musí, aby dodržel všechny stávající předpisy a co by chtěl a měl dělat, se na odborných fórech i na veřejnosti hojně hovoří, ale funkční řešení je z nejrůznějších důvodů v nedohlednu. Praktičtí lékaři to nemají jednoduché, i když právě v jejich ordinacích je diagnostikován a léčen či vyléčen největší počet nemocných (uvádí se, že až 80–85 %). Ovšem také pacienti jsou v obtížné situaci. Místo osvědčených a levných metod E a P jsou stále diagnostikováni nejlepšími možnými metodami, nežádka však dosažitelnými na vzdálených pracovištích. Svérazná, obtěžující a v řadě případů i zbytečná, resp. **alibistická tzv. turistika pacientů** by však vyžadovala samostatné pojednání.

Přes všechny současné problémy může být praktickým lékařům útechou, že **bez ohledu na politický systém jsou pacienti s jejich péčí spokojeni**.⁶ Usnout na vavřínech však nelze, protože i etické problémy v ordinacích primární péče je třeba řešit. I když většina takových etic-

kých problémů souvisí s organizací zdravotnictví, měli bychom specifikovat ty, které se promítají do ordinací primární péče, nebo jsou typické jen po ní.

Následující výčet obsahuje nejdůležitější okruhy etických problémů, které jsou sice obecné (týkají se i nemocniční péče), ale do praxe praktických lékařů se promítají zcela specifickým způsobem:

1. Neukončené budování partnerského vztahu. Pacienti z řad seniorů nezdědka nárokuje paternalistický přístup lékaře, naopak pacienti mladších věkových kategorií se dobře orientují v systému partnerství a v problematických doporučeních získávaných na internetu. Od toho se odvíjí potřeba diferencovaného přístupu, který je „snadný“, protože primární péče se realizuje ve výhradně dyadickém vztahu lékaře a pacienta.

2. Právo na informace a informovaný souhlas ve všech jeho formách a s respektem ke klasické psychologické křivce prožívání příchodu a rozvoje vážné nemoci⁵. Předání informací nebo poučení, neprůkaznost ústního poučení, posun k formalismu a administrativní zátěži lékařů.¹¹ Při poskytování informací nemocnému důsledně rozlišovat „běžné“, tedy vyléčitelné nemoci od chronických, nebo dokonce těch nevyléčitelných. U těch „běžných“ favorizovat ústní formy poučení. U závažných nemocí brát zřetel na psychický, resp. emoční stav poučovaného pacienta.

3. Ideální a dostupná medicína, alokace zdrojů, strukturální diskriminace. Pacienti očekávají ideální medicínu, někdy s přehnanými a nerealistickými nároky, souvisejícími s mediální reklamou, která prezentuje „vítěznou medicínu“ tak, že umí „všechno“, tj. zachránit i nezachránitelné pacienty, ale je jim poskytována dostupná, tedy vždy redukovaná, medicína. „Jedná se o případy, kdy zdravotník ví, co by bylo správné (nejen = pozn. aut.) pro dětského pacienta udělat, ale vnější překážky (ekonomické, tlak nadřízených, spolupracovníků, rodičů mu znemožňují takový postup uskutečnit).“⁹ Alokace zdrojů jsou největším ekonomickým i etickým problémem. Při řešení je třeba respektovat všechny její základní pilíře, tj. finanční zdroje, (ne)dostatek erudovaných lékařů a geografickou dostupnost lékařské péče.

4. Overtreatment. Problém zahrnující mj. alibismus lékařů a tlak farmakologických společností. Zákaz zbytečných indikací z lukrativních důvodů (Stavovský kodex č. 10 ČLK). Závažným problémem je i tzv. medicalizace společnosti (vyžadování nebo nabízení léků i při zjištění minimálních odchylek od stanovených norem).

5. Komunikace. Největší počet stížností pacientů nebo jejich příbuzných se týká komunikace, nevstřícného přístupu lékaře nebo sestry. Většinou se jedná „jen“ o porušení základních forem slušnosti. Pozornost je třeba ale věnovat skutečným etickým problémům komunikace při řešení odborných etických dilemat souvisejících s léčbou. Týká se zejména případů, kdy má být nemocný seznámen s několika možnostmi navrhované léčby.

6. Aktuálně vznikající problémy v souvislosti se zavedením GDPR. Lze očekávat, že příliš velká a nezvyklá omezení související s ochranou osobních dat budou mít negativní dopad (redukce důvěry k lékařům v důsledku formalizovaných forem vzájemného setkávání lékařů a nemocných).³

7. Lékaři sami sobě. Nevládnutý distres, syndrom vyhoření. Sebevraždy přetížených lékařů – ženy o 78 % více než v běžné populaci, muži o 280 %. Způsoby obrany: Balintovské skupiny nebo supervize. Zvláštní postavení nemocných lékařů a dalších zdravotníků: specifická prožívání nemocí i modifikovaná očekávání v léčbě, zásady komunikace ošetřujícího lékaře s nemocným lékařem.

Z uvedeného vyplývá, že je třeba pečovat o etiku i v ordinaci praktických lékařů, detekovat její neuralgické body především formou kazuistik, které zpravidla tvoří „odrazový můstek“ pro formulování obecných doporučení, následně uplatňovaných v praxi. To se podaří jen funkční spoluprací praktických lékařů s odborníky v aplikované etice, resp. bioetice s vědomím, že i v primární péči je nutné ponechat prostor pro situační etiku, která ale respektuje obecné principy lékařské etiky.

Prohlášení autorky: tento článek nebyl nikde jinde publikován.

Literatura:

1. Býma S. Vztah lékaře a pacienta v primární péči. In: Ptáček R., Bartůněk P. a kol.: Lékař a pacient v moderní medicíně. Praha: Grada 2015, str. 111 – 115.
2. Býma S., Seifert B., Král N. Názory občanů České republiky na vybrané aspekty všeobecných praktických lékařů v roce 2016. Prakt. Lék. 97, 2017, 4, s. 151–155.
3. Česká zvědavost je problém, a v ordinaci navíc trestný čin – rozhovor, www.otevrenezdravotnictvi.cz, 2. 6. 2018.
4. Haškovcová H., Pavlicová J. Ošetřovatelství: ideály a realita v ambulantní péči. Praha: Galén 2013.
5. Haškovcová H. Lékařská etika. 4. vyd. Praha: Galén 2015.
6. Haškovcová H. Fenomén stáří. 2. vyd. Praha: Havlicekbrainteam 2015, str. 208–232.
7. Hořejší J. Vztah lékaře a pacienta z pohledu pacienta. In: Ptáček R., Bartůněk P. a kol. Lékař a pacient v moderní medicíně. Praha: Grada 2015, s. 31 – 41.

8. Klimovičová E. Anamnéza, pět P, tři E a třicet měsíců praxe v medicíně. Tempus medicorum 27, 2018, 5, s. 34 – 35.
9. Mareš J. Morální distres lékařů a sester při pediatrické péči. Pediatrie pro praxi 18, 2017, 4, 248–252.
10. Pastucha M., Šumbera S. Duševně nemocní mají menší práva. Esprit: Zpravodaj České asociace pro psychické zdraví 2015, 3, 14.
11. Ptáček R., Bartůněk P., Mach J. Informovaný souhlas. Etické, právní, psychologické a klinické aspekty. Praha: Galén 2017, dostupné i na internetu.

Haškovcová H., Fakulta humanitních studií UK, U kříže 8, 158 00 Praha 5 – Jinonice, MO 733 642 620, e-mail: haskovcova@fhs.cuni.cz

Lékové interakce antidiabetik



MUDr. Michal Prokeš

DrugAgency, a. s.

PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a. s.

Text tohoto článku vznikl na základě přednášek Interakční akademie DrugAgency, a.s., kurzu Lékové interakce DIABETES, určených pro lékaře i farmaceuty.

Úvod

Odhaduje se, že v současné době má v ČR diabetes mellitus (DM) asi 8–9 % lidí, je diagnostikován u každého pátého člověka nad 65 let věku. Pacient s DM mívá též další onemocnění, která mají velký vliv na osud pacienta s DM a která zpravidla vyžadují podávání příslušných léčiv. Dumbreck et al, 2015¹, u pacientů s DM zjistili následující frekvence komorbidit: hypertenze 61 %, chronická bolest 23 %, deprese 18 %, chronické onemocnění ledvin 14 %, infarkt myokardu 11 %, CHOPN 9 %, srdeční selhání a fibrilace síní po 7 %. Naopak 20 % pacientů se srdečním selháním a 7 % pacientů s depresí má též DM.

V současné době jsme svědky úspěšného nástupu nových, účinných a bezpečných antidiabetik, avšak žádný lék však není zcela bezpečný za všech okolností. Kromě toho se ukazuje, že i léky, které jsme předepisovali desítky let, mohou mít nezanedbatelná bezpečnostní rizika. Časy se mění a odborných informací přibývá, proto nelze bezvýhradně spoléhat na své zkušenosti. Aktuální informace lze získat například v letos vydaném doporučeném postupu Diabetes mellitus, 2018² a/nebo s doporučeným postupem České diabetologické společnosti³. Tento článek je určen nejen pro lékaře, kteří DM léčí, ale také pro lékaře, kteří pacientům s DM předepisují léky pro další, přidružené choroby, protože určitými léky mohou účinek antidiabetik nechtěně ovlivňovat.

Společné, farmakodynamické interakce antidiabetik

Farmakodynamické interakce nastávají, když na sebe působí dva či více léků, aniž by docházelo ke zvýšení, nebo snížení plazmatických koncentrací léčiv. Některé interakce jsou škodlivé, neboť snižují účinek antidiabetik (viz tabulka 2). Jiné interakce mohou být primárně prospěšné, například kombinací antidiabetik můžeme dosáhnout lepší kompenzace diabetu. Pokud je však pacient kompenzován a my mu podáme další lék s antidiabetogenním působením, můžeme navodit hypoglykémii (tabulka 3). Nejcitlivějším antidiabetikem k navození hypoglykémie je pochopitelně inzulín, hned na druhém místě jsou deriváty sulfonylurey (SU).

Tabulka 1: Seznam použitých zkratk

AUC	plocha pod křivkou plazmatických koncentrací určité látky (Area Under the Curve)
C _{max}	maximální plazmatické koncentrace určité látky
DDD/TID	počet definovaných denních dávek na tisíc obyvatel a den (spotřeba léčiv)
DM2	diabetes mellitus 2. typu
DPP-4	dipeptidylpeptidáza (štěpí GLP-1)
GLP-1	peptid podobný glukagonu (působí antidiabetogenně)
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
KAS	kyselina acetylsalicylová
MATE	transportér organických kationtů, zajišťuje eliminaci určitých látek z buňky
OATP	transportér organických aniontů, zajišťuje vstup určitých látek do buňky
OCT	transportér organických kationtů, zajišťuje vstup určitých látek do buňky
PAD	perorální antidiabetika
P-gp	glykoprotein P, transportér, zabraňuje přestupu určitých látek přes bariéry (stěna střeva, hematoencefalická bariéra, aj.)
PPAR _γ	gama receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu, podílí se na regulaci metabolismu lipidů a sacharidů
SGLT2	sodíko-glukózový transportér 2, zajišťuje reabsorpci glukózy z primární moči v ledvinách
SU	deriváty sulfonylurey
UGT	glukuronyl transferáza, působí glukuronizací molekul a usnadňuje jejich vylučování

Upozornění: Pokud v tomto článku užíváme spojení „zvýšení (respektive snížení) plazmatických koncentrací“ určitých látek, myslíme tím plochu pod křivkou plazmatických koncentrací těchto látek (AUC), není-li řečeno jinak.

Léky snižující účinek antidiabetik

Tabulka 2: Snižení účinku antidiabetik léčivy (diabetogenní efekt)

Glukokortikoidy
anabolické steroidy a testosteron
Danazol
Hydrochlorothiazid
pentoxifylin (pouze po i.v. aplikaci)
kapecitabin (cytostatikum)
isoniazid (antituberkulotikum)
Glukagon

Diabetogenní účinek glukokortikoidů je všem dobře znám, ne všichni si však uvědomují, že i lokálně podané kortikoidy (množství podané např. do velkých kloubů) mohou zhoršit kompenzaci diabetu. Diabetogenní jsou i anabolické steroidy a testosteron a také danazol (antigonadotropin). Zpráva o možném diabetogenním účinku hydrochlorothiazidu před časem vyvolala značné obavy z podávání thiazidových diuretik, neboť tyto léky (spolu s β -blokátory) byly hlavními léky pro léčbu hypertenze. Důkazy o takovém působení však přinesly studie s vysokými dávkami hydrochlorothiazidu (nad 25 mg denně), které se dnes již neužívají. Zůstává pravidlem, že je-li pacientovi indikována trojkombinace antihypertenziv, mělo by v ní být přítomno i diuretikum. Zpravidla se začíná dávkou 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně, kterou můžeme předsat i diabetikům, místo něj lze ovšem ordinovat i indapamid, který zřejmě žádné diabetogenní působení nemá.

Glukagon je polypeptidový hormon produkovaný A-buňkami Langerhansových ostrůvků, který zvyšuje glykémii uvolněním glukózy z jater. Po nitrožilní injekci nastupuje účinek během 60 sekund, po nitrosvalové nebo podkožní za 4–10 minut. Jeho účinek je krátký, trvá jen 10–45 minut, proto při léčbě hypoglykémie je třeba dalších opatření, aby nedošlo k relapsu.

Tabulka 3: Zvýšení účinku antidiabetik (riziko hypoglykémie)

kombinace antidiabetik
kyselina acetylsalicylová (≥ 500 mg/den)
NSA
fluorované chinolony
Fibráty
Tramadol
ACE-inhibitory
β -blokátory...?

Kyselina acetylsalicylová (KAS) má v analgetických dávkách vlastní hypoglykemizující účinek, což potvrzují nejen kasuistiky, ale také klinické studie. Také pro ostatní NSA bylo prokázáno, že zvyšují uvolňování inzulínu z β -buněk, viz Li J et al, 2007⁴. Ibuprofen zvyšuje i podíl nevázaného glibenklamidu a zvyšuje jeho účinek.

Fluorované chinolony: V jedné kasuistice Roberge et al, 2000⁵ popisuje případ ženy s DM2, která byla léčena glibenklamidem 5 mg denně a u které nasazení

ciprofloxacinu 250 mg 2× denně způsobilo výraznou hypoglykémii. Kromě toho byly publikovány nejméně 3 další podobné kasuistiky. Byly však publikovány farmakoepidemiologické studie^{6,7}, z nichž vyplývá, že adjustovaný poměr šancí vzniku závažné hypoglykemické příhody u glipizidem nebo glibenklamidem léčených pacientů při kopreskripci ciprofloxacinu činil 1,62 (1,33–1,97 na 95% hladině spolehlivosti), a dále že počet léčených pacientů nutný ke vzniku poškození (number needed to harm) byl vypočten na 334 (223–595 na 95% hladině spolehlivosti). Mechanismus vzniku interakcí je nejasný, klinicky významný hypoglykemizující účinek fluorochinolonů, který by se uplatňoval u všech pacientů, nebyl potvrzen.

U fenofibrátu byl zjištěn hypoglykemizující účinek při jeho kombinaci s glibenklamidem, viz Schelleman et al, 2014⁸, mechanismus účinku dosud není znám. Mohlo by se však jednat o farmakodynamickou interakci, neboť fenofibrát je středně silný inhibitor CYP2C9, na kterém se metabolizují SU, roli může hrát i fakt, že některé SU jsou i substrátem OATP. Statiny hypoglykémii nepůsobí, avšak sitagliptin zvyšuje riziko rhabdomyolýzy u pacientů léčených simvastatinem, lovastatinem i atorvastatinem⁹. Ostatní fibráty, jako je gemfibrozil, interagují ještě výrazněji než fenofibrát. Je třeba upozornit, že fenofibrát může přinést prospěch zejména pacientům s metabolickým syndromem. Pokud by u takového pacienta při kombinaci se SU došlo k rozkolísání plazmatických koncentrací glukózy směrem k hypoglykémii, mohl by to být spíše argument k nahrazení SU jiným antidiabetikem než vysazení fenofibrátu.

Tramadol: V populační studii ve Velké Británii Fournier 2015 et al¹⁰ zjistili, že frekvence hospitalizací pacientů pro hypoglykémii při podávání tramadolu byla 2,1× vyšší než u pacientů bez tramadolu. Přesný mechanismus vzniku lékové interakce není znám, pravděpodobně se na něm podílí působení tramadolu jednak ve smyslu inhibice serotoninových a noradrenalinových receptorů a dále ve smyslu působení na glutamátový receptor 4 (GLUT4). Předpokládá se, že těmito způsoby tramadol snižuje glukoneogenezi v játrech a zvyšuje periferní utilizaci glukózy v organizmu, což ruší přirozenou obranu organizmu na hypoglykémii.

Z ACE-inhibitorů byl ve dvou populačních studiích pozorován hypoglykemizující účinek u kaptoprilu a enalaprilu¹¹. Novější ACE-inhibitory zřejmě interagují zcela ojediněle, na celém světě byly publikovány pouze 4 kasuistiky hypoglykemií u linsinoprilu, perindoprilu a ramiprilu, proto lze ACE-inhibitory z hlediska hypoglykemií považovat za bezpečné (kromě kaptoprilu a enalaprilu).

Informace, že β -blokátory mohou prohloubit a prodloužit hypoglykémii, vzbudila u lékařů značné obavy, zvláště když v SPC řady z nich se dočteme, že β -blokátory mohou též zakrýt příznaky hypoglykémie. Ve skutečnosti prodloužení a snad i nevýznamné prohlou-

bení hypoglykémie bylo zjištěno pouze u neselektivních β -blokátorů, zejména u propranololu, nikoliv však u moderních, vysoce selektivních β -blokátorů. Stejně tak nebylo prokázáno, že by diabetici hůře rozeznali nastupující hypoglykémii. β -blokátory samozřejmě potlačují reflexní tachykardii, ale jiné, důležitější příznaky nikoliv. Podrobnosti uvádíme v našem článku z roku 2015¹². Jsou-li β -blokátory u pacientů s diabetem indikovány, je třeba je podávat a hypoglykemií se obáváme stejně jako u pacientů bez β -blokátorů.

Hypoglykémii může způsobit i alkohol ve vyšších dávkách, malé množství alkoholu (nejvýše 2 piva nebo 2 sklenky vína) nemají zpravidla negativní efekt. Větší množství alkoholu je nebezpečné i tím, že tlumí schopnost rozeznání hypoglykémie.

Specifické lékové interakce jednotlivých lékových skupin antidiabetik

Inzulíny nemají specifické lékové interakce (vyjma uvedených farmakodynamických), a proto se jimi dále nebudeme zabývat. Spotřeby ostatních antidiabetik jsou uvedeny v grafu 1, hodnoty jsou vyjádřeny v DDD/TID. Tato čísla lze interpretovat následujícím způsobem: Pokud činí hodnota DDD/TID 10 (například gliptiny), znamená to, že každý den roku lék užívá 1 % všech obyvatel ČR. Z grafu je zřejmé, že spotřeba metforminu je nejvyšší a že stále stoupá, naopak spotřeby SU klesají. To je v souladu s doporučenými postupy, které považují metformin za lék první volby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a naopak deriváty sulfonylurey již nepreferují. Doporučený postup České diabetologické společnosti z roku 2017³ vysloveně uvádí: Při volbě farmak dáváme přednost bezpečným antidiabetikům, zejména s nízkým rizikem hypoglykemií (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glifloziny).“ V dalším textu je uvedeno: „Podávání derivátů sulfonylurey je provázáno rizikem hypoglykemií a hmotnostních přírůstků, jejich kardiovaskulární bezpečnost je proto stále předmětem diskuzí.“ Na třetím místě spotřeb stojí

gliptiny, které již užívá zhruba každý desátý diabetik. Nejrychlejší vzestup vidíme u gliflozinů, kde během dvou let došlo ke zdvojnásobení spotřeb. Je třeba zdůraznit, že vývoj terapie DM2 zcela jasně směřuje ke kombinacím PAD. Přípravky obsahující fixní kombinace PAD jsou nepochybně přínosem pro pacienta, ale pro lékaře jejich rozličné názvy mohou představovat problém s identifikací léčivých látek, které pacient užívá a které mohou i interagovat.

Metformin

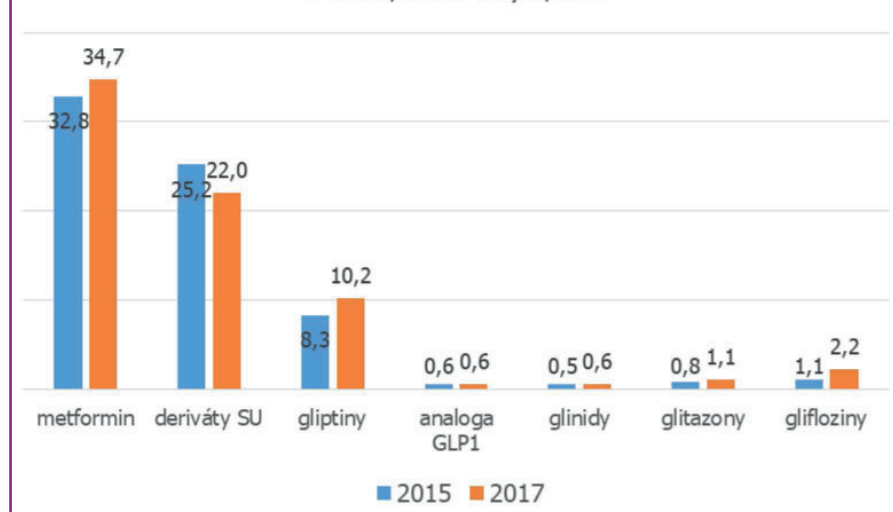
Metformin zpomaluje resorpci glukózy ze střeva a snižuje glukoneogenezi v játrech. Nezvyšuje sekreci inzulínu a jeho podávání není přímo spojeno s rizikem hypoglykémie. Nejčastějším nežádoucím účinkem metforminu je jeho intolerance, neboť zejména při počátku léčby působí četné gastrointestinální nežádoucí účinky: nevolnost, zvracení, průjem, bolesti a ztrátu chuti k jídlu. Pokud pacient nemá dostatek trpělivosti a lék vysadí, přichází tak o jedno z nejdůležitějších antidiabetik, což má negativní důsledky pro jeho život. Zajímavé je, že současné podávání gliptinů snížilo četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků metforminu (2). Vzácným, ale obávaným nežádoucím účinkem metforminu je laktátová acidóza.

Metformin se vstřebává z GIT zhruba z 50–65%, nevstřebaný se vylučuje stolicí a může působit GIT problémy. Vstřebaný metformin se vylučuje močí. Potrava snižuje jeho biologickou dostupnost o 40%. Metformin se v organismu nemetabolizuje, a není tedy substrátem isoenzymů P450, je ale substrátem různých transportérů, zejména OCT a MATE (transportéry organických kationtů), přičemž OCT zajišťuje vstup metforminu do buňky a MATE naopak zajišťuje eliminaci metforminu z buňky.

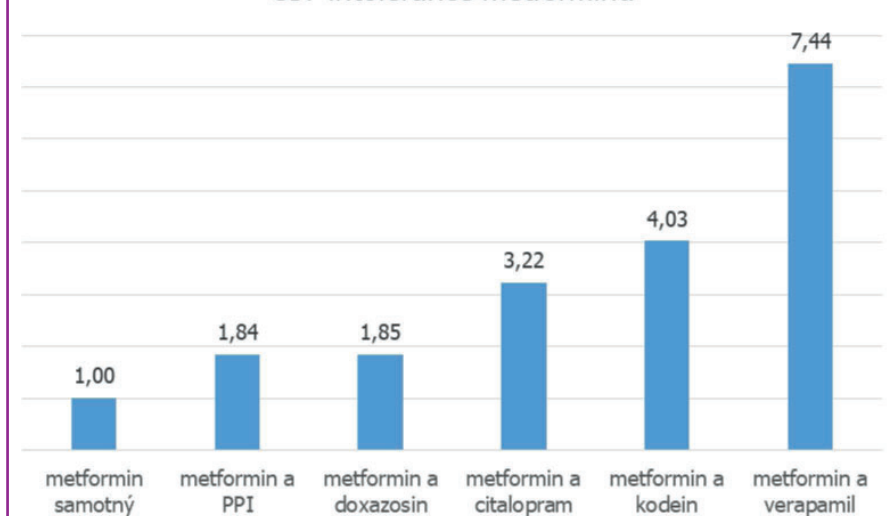
OCT1 je exprimován (lokalizován) v tenkém střevě a v játrech, podílí na vstřebávání metforminu z GIT a je zodpovědný za vstup metforminu do jaterní buňky. V jaterní buňce metformin působí žádoucí metabolické změny. Jeho typickými inhibitory jsou verapamil nebo

kodein. OCT2 je exprimován zejména v buňkách proximálních tubulů ledvin, je zodpovědný za první fázi eliminace metforminu ledvinami. Typickým inhibitorem je antihistaminikum cetirizin. OCT3 je exprimován zejména v játrech, kde se podílí na vstupu metforminu do jaterní buňky a CNS. Středně silnými inhibitory jsou venlafaxin, imipramin, amitriptylin a z SSRI fluoxetin, paroxetin a sertralin. Inhibitory protonové pumpy (PPI) jako např. rabeprazol, pantoprazol, lansoprazol, jsou inhibitory všech tří OCT.

Graf 1 Spotřeby antidiabetik kromě inzulínu v ČR v DDD/1000 obyv./den



Graf 2 Vliv vybraných inhibitorů OCT1 na riziko vzniku GIT intolerance metforminu



Vliv inhibitorů OCT1 na pacienta užívajícího metformin

Silné inhibitory OCT1 jsou spironolakton, verapamil, doxazosin, propafenon, chlorpromazin, kodein a citalopram. Mezi slabé a středně silné inhibitory patří PPI, tramadol, amilorid, trimetoprim a estradiol. Tyto léky mohou snížit množství metforminu, které se vstřebá a snížit jeho účinek z důvodu nižšího vstupu do jaterní buňky. To, že ve střevech zůstává nevstřebáno větší množství metforminu, může vést k intenzivním nežádoucím účinkům gastrointestinálního charakteru (viz výše), což může pacienta odradit od dalšího užívání metforminu. Dujic et al, 2015¹³ u 1915 pacientů s metforminem, kteří jej tolerovali, a u 251 pacientů, kteří metformin netolerovali, zjišťovali možné příčiny intolerance. Současné užívání inhibitorů OCT1 zvyšovalo riziko intolerance metforminu o 63 % ($p=0,001$). Graf 2 ukazuje, do jaké míry jednotlivé inhibitory OCT1 zvyšují intoleranci metforminu.

Intolerance metforminu bývá vyšší u žen a u seniorů. Kromě toho Dujic et al, 2016¹⁴ prokázali, že u pacientů s poruchou genu pro OCT1 je intolerance metforminu více než dvojnásobná.

Inhibitory protonové pumpy snižují funkce různých transportérů OCT. Vstřebávání metforminu z GIT prostřednictvím OCT1 je sníženo, ale sníženo je i vylučování metforminu močí, na kterém se podílí OCT2. Plazmatické koncentrace metforminu stoupají jen málo, o 6–26 %, ale jeho účinek nijak výrazně nestoupá, neboť vstup metforminu do jaterní buňky, kde je jeho hlavní pracovní místo, je vlivem inhibice OCT1 omezen. Flory et al, 2015¹⁵ na základě údajů získaných od praktických lékařů prokázali, že metformin snížil procento glykovaného hemoglobinu stejnou měrou u pacientů, kteří PPI současně užívali i kteří PPI neužívali. Studie Chen et al, 2016¹⁶ přinesla překvapující zjištění, že pacienti užívající metformin a PPI mají 1,55× (1,46–1,64 krát na 95 % hladině spolehlivosti) vyšší riziko smrti a/nebo

hospitalizace pro kardiovaskulární příhodu. Příčina dosud není známa, a tak lze doufat, že rozdíl byl způsoben určitým dosud neodhaleným bias, např. že riziko nezpůsobily samotné PPI, ale příčina, proč byly podávány (např. ochrana žaludeční sliznice při duální antiagregační terapii indikované u pacientů s KV onemocněním).

Trimetoprim (též v kombinaci se sulfamethoxazolem, neboli kotrimoxazol) je středně silným inhibitorem OCT2 a slabým inhibitorem OCT1, kromě toho je silným inhibitorem transportéru MATE2, který se též podílí na eliminaci metforminu ledvinami. Při současném podávání trime-

toprim zvyšuje plazmatické koncentrace metforminu průměrně o 38 %. Očekává se, že interakce metforminu s trimetoprimem má klinický význam u specifických pacientů, kterým je podáván kotrimoxazol v abnormálně vysokých dávkách po dlouhou dobu, žádná taková kasuistika však nebyla dosud popsána. Na zvýšení plazmatických koncentrací metforminu (což může vést k vzniku laktátové acidózy) se spíše mohou podílet lékové interakce, které vedou k akutnímu selhání ledvin, jako je například současné podávání ACE-inhibitorů nebo sartanů a diuretik, zejména při jejich kombinaci s NSA, čemuž se říká triple whammy neboli „trojitá facka“. Zvláště ohrožení jsou senioři náchylní k dehydrataci.

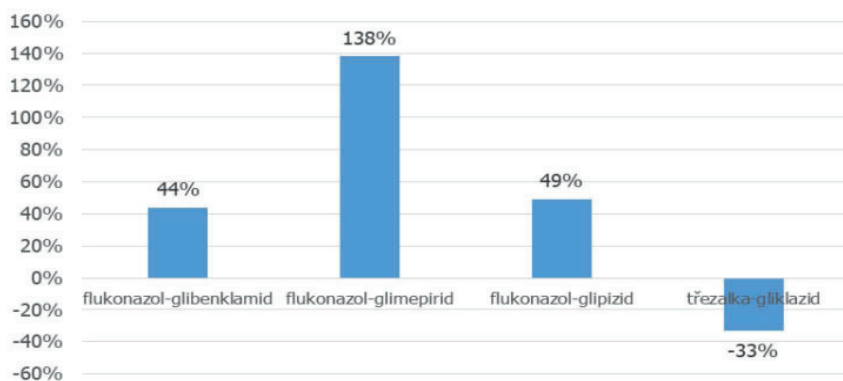
Jodované kontrastní látky

Výrobce metforminu¹⁷ uvádí, že intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní. Ve světové literatuře lze identifikovat pouze 18 případů, kdy ke vzniku takové příhody došlo, u 15 z nich byla přítomna renální insuficience, a to i pod 30 ml/min., kdy je metformin kontraindikovaný. Přesto, že jde o tak řídkou příhodu, je třeba SPC dodržovat.

Deriváty sulfonylurey

SU působí především prostřednictvím stimulací sekrece inzulínu. Sekundárně, v důsledku poklesu glykémie, dochází k poklesu inzulínové rezistence v periferních tkáních. Bohužel se ukazuje, že přinejmenším některé ze SU zvyšují apoptózu β -buněk Langerhansových ostrůvků, viz např. Maedler et al, 2005¹⁸. V dřívějších dobách po selhání metforminu bylo jedinou alternativou podání SU, jinak bylo nezbytné začít s podáváním inzulínu. Dnes však je třeba se ptát, zda z dlouhodobého hlediska

Graf 3 Změny plazmatických koncentrací derivátů sulfonyleurey vlivem inhibitorů, respektive induktorů CYP2C9



Kromě toho je známo, že pacienti s jednou nebo dvěma alelami CYP2C9*3 (což je méně funkční varianta CYP2C9) mají vyšší riziko hypoglykémie, pokud jsou léčeny SU zřejmě z důvodů pomalejší metabolizace SU.

Následující kasuistika ukazuje, že hypoglykémie způsobená SU a inhibitorem CYP2C9 může být hluboká a protrahovaná. Gunaratne et al, 2018²⁰ popisují případ 56letého pacienta léčeného metforminem 2500 mg denně, gliklazidem s prodlouženým uvolňováním 90 mg

s ohledem na prognózu nemocných není výhodnější místo SU podávat jiná antidiabetika. Schramm et al, 2011¹⁹ nad národním registrem pacientů v Dánsku zjistili, že pacienti užívající SU vykazují vyšší mortalitu než pacienti užívající metformin, jedinou výjimkou byl gliklazid. U pacientů užívajících repaglinid, což je další sekretagogum inzulínu, přitom nebyla mortalita zvýšena. Četnost případů hypoglykémie po podávání PAD je u SU nejvyšší. Může se na tom podílet i skutečnost, že SU jsou metabolizovány na CYP2C9 a také na CYP2C8 a řada léků rychlost takové metabolizace ovlivňuje. Změny plazmatických koncentrací vybraných SU po podání flukonazolu, který je inhibitorem CYP2C9, a třezalky, která je induktorem CYP2C9, jsou znázorněny v grafu 3. Tabulka 4 ukazuje, které léky jsou inhibitory, respektive induktory zmíněných isoenzymů P450. Obecně platí, že inhibitory zahájí inhibici prakticky ihned, avšak induktor je třeba podávat několik dní, než nastoupí jeho indukční účinek, který po vysazení inhibitoru přetrvává ještě zhruba týden. Při současném podání inhibitoru a induktoru se jejich účinky vzájemně nevyruší, ale jednoznačně převáží inhibice. Informace znázorněné v grafu 3 pochází z různých studií, nelze tedy jednoznačně určit, který SU je vůči interakcím nejvíce citlivý. Vnímavost vůči interakci je různá u různých pacientů. Například ve studii s glibenklamidem existovali pacienti, u nichž k žádné změně koncentrací nedošlo, naopak u jiných pacientů byly koncentrace glibenklamidu zvýšeny o 115 %.

denně a insulinem 24 j denně, kterému byl pro suspekt ní mykotickou pneumonií nasazen flukonazol 480 mg p.o. Již druhý den v 18 hodin musel být pacient hospitalizován pro hypoglykémii, která činila 1,7 mmol/l. Pacientovi byl opakovaně podáván slazený ovocný džus a sendvič, přesto se glykémie vracela k normě pomalu, až 1 hodinu po půlnoci dosáhla 5,9 mmol/l. Podávání flukonazolu bylo ukončeno a podávání gliklazidu bylo přerušeno. Ve 4 hod 30 min. byl pacient probuzen ke kontrole, opět jevil evidentní známky hypoglykémie, která v tu dobu činila 1,4 mmol/l. Byla podána dextróza v bolusové dávce a poté v kontinuální infúzi a byl též podán oktreotid 75 mikrogramu s.c., po 6 hodinách byla dávka oktreotidu opakována. Stav pacienta se následně postupně znormalizoval.

Předpokládá se, že SU by mohly interagovat s klopido-grelem ve smyslu zvýšení účinku SU prostřednictvím inhibice CYP2C8, zatím však takové působení nebylo prokázáno v cíleně provedené studii. Z jedné studie naopak vyplývá, že by SU u některých pacientů mohly snižovat účinek klopido-grelu, klinický význam takové interakce však nebyl dosud stanoven.

Riziko hypoglykémie, deriváty sulfonyleurey a antibiotika
Ve studii Parekh et al, 2014 (7) nad databází Texas Medicine (USA) byly v letech 2006–2009 sledovány případy pacientů ve věku 66 let a více, kterým byl předepsán glibenklamid nebo glipizid a jimž byla během takové

Tabulka 4: Inhibitory a induktory vybraných isoenzymů P450 a transportérů

	inhibitory	induktory
CYP2C8	klopidogrel, trimetoprim, spironolakton, salmeterol, tamoxifen	karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná
CYP2C9	flukonazol, amiodaron, kyselina valproová	
CYP3A4	klarithromycin, telithromycin, azolová antimykotika (itra-konazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol a do jisté míry i flukonazol), ritonavir, verapamil, diltiazem, dronedaron, ciprofloxacín, grapefruitová šťáva	dexamethason, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná
P-gp	dronedaron, ciklosporin, telmisartan, amiodaron, verapamil, karvedilol, ritonavir, roxithromycin, itra-konazol, klarithromycin, diltiazem	karbamazepin, morfin, trazodon, fenobarbital, fenytoin, rifampicin
OATP	ciklosporin, rifampicin, vitamin C, telithromycin a do jisté míry i klarithromycin, ginkgo biloba, sylibium marianum, ovocné džusy, zelený čaj, kakao	amiodaron, progesteron, dexamethason

léčby předepsána ATB, respektive chemoterapeutika. Četnost hypoglykemií byla zvýšena glipizidem z 0,17 % na 1,44 % a glibenklamidem z 0,32 % na 1,87 %. Nárůst rizik u klarithromycinu, levofloxacinu, ciprofloxacinu, kotrimoxazolu i metronidazolu je uveden v tabulce 5. Počet léčených pacientů k dosažení jedné příhody (NNT) činil u klarithromycinu 71 a u ciprofloxacinu 334. Dalšími rizikovými faktory byl vyšší věk, ženské pohlaví, četnější komorbidita a hypoglykémie v anamnéze. V jiné studii Tan et al, 2015²¹ zjistili, že u diabetiků nad 65 let glibenklamid, respektive glipizid, zvyšují riziko hypoglykémie 3,78x, respektive 3,89x, oproti pacientům užívajících amoxicilin.

Tabulka 5: Zvýšení rizika hypoglykémie deriváty sulfonlurey, podle Parekh et al, 2014

ATB	Riziko	95 % hladina spolehlivosti	Pravděpodobný mechanismus
klarithromycin	3,96	2,42–6,49	?
levofloxacin	2,60	2,18–3,10	ovlivňuje uvolňování inzulínu
ciprofloxacin	1,62	1,33–1,97	ovlivňuje uvolňování inzulínu
kotrimoxazol	2,56	2,12–3,10	inhibice CYP2C9
metronidazol	2,11	1,28–3,47	snad inhibice CYP2C9

Gliptiny – inhibitory DPP–4

Inkretiny jsou hormony produkované endokrinními buňkami GIT, stimulují sekreci inzulínu a mají řadu dalších anti-diabetogenních účinků v CNS i v GIT. Jejich koncentrace v krvi se zvyšují po příjmu potravy. Patří mezi ně peptid podobný glukagonu (GLP–1). Po uvolnění do krevního řečiště hladiny GLP–1 rychle klesají, neboť jej intenzivně metabolizuje enzym dipeptidylpeptidáza 4 (DPP–4). Gliptiny inhibují DPP–4, čímž snižují metabolizaci GLP–1 a zvyšují jeho plazmatické koncentrace. Gliptiny jsou malé molekuly, které se vzájemně značně odlišují a mají různé interakce. Tabulka 6 ukazuje spotřeby gliptinů v roce 2017 (DDD/TID), míru metabolizace a způsobu metabolizace na isoenzymech cytochromu P450 a transportu prostřednictvím P–gp. Čím vyšší je podíl metabolizace, tím výraznější můžeme očekávat interak-

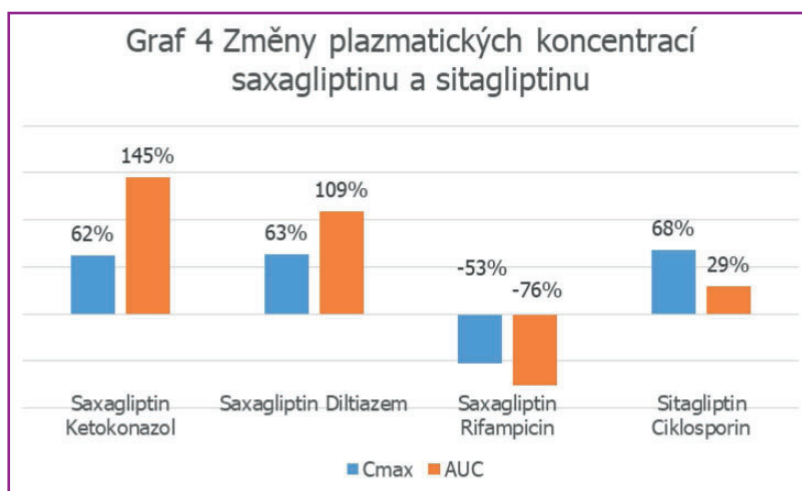
Tabulka 6: Spotřeby gliptinů v roce 2017, stupeň a způsob jejich metabolizace na isoenzymech P450 a transportu prostřednictvím P–gp

	Spotřeby	Meta-bolizace	CYP3A4	CYP2C8	CYP2D6	P–gp
Sitagliptin	3,44	21%	+	+		+
Vildagliptin	2,60	69%				
Saxagliptin	0,18	60%	++			
Alogliptin	1,79	30–40%	+		+	+
Linagliptin	2,38	18%	+			++

ce na jednotlivých cytochromech a naopak. Údaje byly získány z práce Scheen et al, 2010²².

Graf 4, sestavený podle údajů Scheen et al, 2010²², ukazuje zvýšení plazmatických koncentrací saxagliptinu silným inhibitorem CYP3A4 (ketokonazolem), podobně interagují i azolová antimykotika, klarithromycin a další, viz tabulka 4. Diltiazem, který je středně silným inhibitorem CYP3A4, snížil plazmatické koncentrace saxagliptinu jen o něco méně než ketokonazol, podobně intenzivní interakce se očekávají s verapamilem nebo s grapefruitovou šťávou. Rifampicin, který je silným induktorem CYP3A4 (a řady dalších isoenzymů i transportérů) výrazně snižuje plazmatické koncentrace saxagliptinu, a tedy i jeho účinek. Podobně budou interagovat i jiné induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a třezalka tečkovaná. Při podávání všech výše zmíněných kombinací je třeba účinek saxagliptinu sledovat a případně jeho dávky upravit.

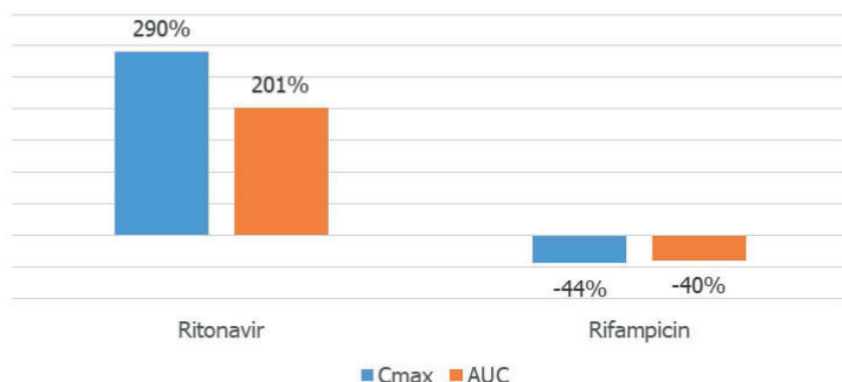
Jinak je to se sitagliptinem a s alogliptinem, kde lze očekávat klinicky významnou interakci jen za zvláštních podmínek, jako je výrazné snížení renálních funkcí, jak uvádí výrobce sitagliptinu²³. Lze spekulovat, že podobně významná by mohla být současná blokáda CYP3A4 a P–gp klarithromycinem a CYP3C8 klopidogrelem nebo spironolaktonem. Zvýšení plazmatických koncentrací sitagliptinu vyvolané současným podáním ciklosporinu,



který je inhibitorem P–gp a CYP3A4, výrobce sitagliptinu nepovažuje za klinicky významné. Výrobce alogliptinu²⁴ význam takových interakcí popírá (většina léčiva se vylučuje v nezměněné formě) a vildagliptin neinteraguje vůbec (neboť se metabolizuje cestou hydrolýzy).

Linagliptin je metabolizován na CYP3A4 a je substrátem P–gp. Graf 5 ukazuje změny jeho plazmatických koncentrací v kombinaci s ritonavirem (silný inhibitor CYP3A4 a P–gp) a rifampicinem (silný induktor CYP3A4 a P–gp). Údaje byly získány ze SPC²⁵, respektive z Label information v USA²⁵. Zatímco výrobce linagliptinu v ČR²⁴ nepovažuje takové inter-

Graf 5 Změny plazmatických koncentrací linagliptinu



akce za klinicky významné, výrobce v USA²⁶ důrazně doporučuje při takových kombinacích užít jinou terapii. Domníváme se, je zcela namístě zachovat obezřetnost nejen při současném podávání linagliptinu a ritonaviru, ale též při současném podávání linagliptinu a itrakonazolu, klarithromycinu, verapamilu a dronedaronu, které jsou současně jak inhibitory CYP3A4, tak i P-gp, respektive při současném podávání karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu a třezalky tečkované, neboť tyto jsou induktory P-gp a mnoha dalších isoenzymů P450 a mohly by účinek linagliptinu snížit (viz tabulka 4).

Analoga GLP-1

GLP-1 je přirozený peptid, který je vytvářen buňkami střeva. Vzhledem k jeho krátkému poločasu několika minut byly vytvořeny analoga GLP-1, které mají mnohem delší poločas, neboť (na rozdíl od tělu vlastního GLP-1) jsou odolné vůči odbourávání prostřednictvím DPP-4. Analoga GLP-1 mají komplexní působení: v pankreatu zvyšují sekreci inzulínu, v CNS snižují chuť k jídlu, ve svalové a tukové tkáni zvyšují utilizaci glukózy a také zvyšují novotvorbu glykogenu. U pacientů však nejsou tyto léky zatím příliš oblíbené, neboť se aplikují injekčně, a to 1 nebo 2x denně (exenatid IR, liraglutid, lixisenatid) a nové přípravky 1x za týden (exenatid SR, albiglutid, dulaglutid). Protože analoga GLP-1 (podobně jako tělu vlastní GLP-1) jsou peptidy, nemají žádné farmakokinetické interakce, výjimkou je prodloužení evakuace žaludku a tedy i nástupu účinku řady perorálně podávaných léků, jejichž maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou nižší: paracetamol, perorální kontraceptiva, atorvastatin, ramipril, digoxin, a další. U dlouhodobě podávaných léků není pro jejich účinek důležité, za jak dlouho po podání začnou účinkovat a jak vysoké budou C_{max}, důležitá je u nich plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC),

kteřou analoga GLP-1 nijak významně nemění. Klinicky významná může být interakce s paracetamolem: Pokud podáme nejdříve paracetamol a za hodinu poté exenatid (např. Byetta), nedojde k žádné interakci a paracetamol bude účinkovat tak jako obvykle. Když však nejprve podáme exenatid a hodinu poté paracetamol, dojde k maximálně intenzivní interakci, kdy paracetamol začne účinkovat až s odstupem několika hodin, a to výrazně slaběji, neboť jeho maximální plazmatické koncentrace klesají průměrně o 56 %. Zajímavé je, že analoga GLP-1

podávané 1x týdně zpravidla tak intenzivně neinteragují (včetně exenatidu s prodlouženým uvolňováním).

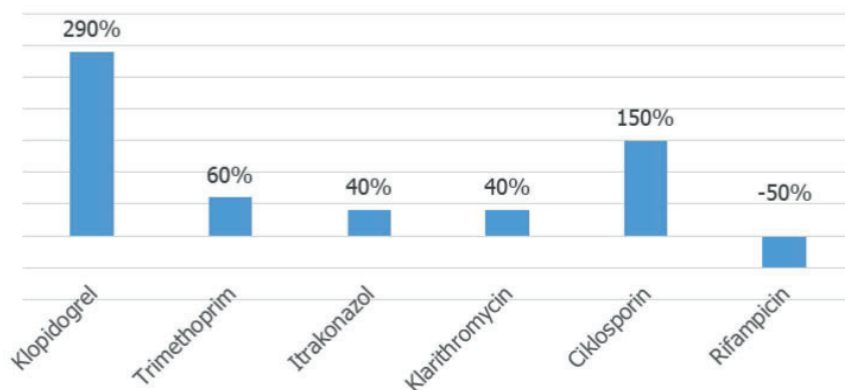
Glinidy – repaglinid

Glinidy zvyšují sekreci inzulínu inhibicí ATP-dependentních kanálů pro draslík β -buněk pankreatu podobně jako SU, jejich účinek začíná za 30 minut a je krátkodobý. Podávají se k ovlivnění postprandiální glykémie před hlavními jídly, v individuálně vytitrované dávce 0,5 až 4,0 mg zpravidla 3x denně. Titrace je nutná proto, že při předávkování mohou vyvolat hypoglykémii, přičemž různí pacienti potřebují různé dávky repaglinidu, aby bylo dosaženo žádoucího účinku.

V současné době je v ČR dostupný pouze repaglinid, který je substrátem především CYP2C8 a také CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3. Plazmatické koncentrace repaglinidu i jeho účinky jsou zvýšeny, pokud jsou podávány inhibitory těchto isoenzymů a transportérů a naopak sníženy při podávání induktorů (viz výše, též tabulka 4).

Zdrojem údajů pro graf 6 jsou klinické studie Niemi et al, 2001, 2003 a 2004²⁷⁻²⁹ a také SPC výrobce repaglinidu²⁹. Klopido-grel (silný inhibitor CYP2C8) při podání jednorázové nasycovací dávky zvyšuje AUC repaglinidu více než

Graf 6 Změny plazmatických koncentrací repaglinidu způsobené interagujícími léky



čtyřikrát, při dlouhodobém podávání je AUC repaglinidu zvýšena 2,9krát. Trimethoprim (vč. kotrimoxazolu) je středně silný inhibitor CYP2C8 a zvyšuje AUC repaglinidu průměrně o 60 %. Inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol a klarithromycin, zvyšují AUC repaglinidu v průměru „pouze“ o 40 %, ale ciklosporin, který je inhibitor CYP3A4 a zároveň i OATP, zvyšuje AUC repaglinidu o 150 %. Induktory CYP2C8 a CYP3A4, jako je např. rifampicin, snižují AUC repaglinidu o 50–80%; karbamazepin, třezalka a další (tabulka 4) budou interagovat podobně.

Závažnost interakcí podtrhují následující dvě kasuistiky: Roustit et al, 2010³⁰ popsali případ muže ve věku 76 let s DM2, který dlouhodobě užíval repaglinid 1 mg 3x denně bez jakýchkoli příhod. Následně mu pro infekci močových cest byl předepsán kotrimoxazol 960 mg po 12 hodinách. Pět dní poté došlo k hypoglykémii 1,89 mmol/l. Repaglinid i kotrimoxazol byly vysazeny, podávána byla glukóza i.v. Glykémii se podařilo znormlizovat až po 36 hodinách, pět dní poté byl opět nasazen repaglinid, kotrimoxazol již podáván nebyl a dále již nedošlo k žádné hypoglykemické příhodě. Khamaisi et al, 2008³¹ popsali případ muže ve věku 80 let s uspokojivě kompenzovaným DM2, který po dobu 2 let užíval repaglinid v dávkách 0,5 mg 3x denně. Poté byl v rámci eradikační terapie *Helicobacter pylori* nasazen klarithromycin 500 mg á 12 hodin, 48 hodin poté došlo k těžké hypoglykémii, kterou bylo nutno podat glukózu i.v., která se po dalších 48 hodinách opakovala. Pacient byl hospitalizován, podávání repaglinidu bylo ukončeno a poté již k žádným hypoglykemickým příhodám nedošlo.

Mohli bychom se ptát, zda možné, že by zvýšení plazmatických koncentrací repaglinidu o 60 % (způsobené kotrimoxazolem), respektive o 40 % (způsobené klarithromycinem) vyvolalo život ohrožující příhodu? Ve skutečnosti zvýšení koncentrací repaglinidu mohlo být mnohem vyšší, neboť běžně uváděné údaje hovoří o průměrných hodnotách, nikoliv o rozptylu takových hodnot. Při pečlivém studiu práce Niemi et al, 2003²⁸ například zjistíme, že itraconazol u některých pacientů plazmatické koncentrace repaglinidu vůbec nezvýšily, ale u jiných je zvýšil mnohem více, až o 94 %. Průměrné hodnoty (41 % navýšení) tedy neplatí pro všechny

pacienty. Podobně tomu je u jiných výsledků klinických studií. Z toho obecně vyplývá, že při předepisování léků nemůžeme vědět, zda je ten který pacient průměrný, nebo zda bude reagovat neobvyklým způsobem.

Doporučení pro lékové interakce repaglinidu: Rozhodně bychom měli respektovat SPC³², které doporučuje vyvarovat se současnému podávání repaglinidu s klopidoogrelem a pokud možno nepodávat s repaglinidem trimethoprim. U ostatních bychom měli zachovávat opatrnost a individuálně zvažovat přínosy a rizika kombinací repaglinidu pro jednotlivé pacienty. Pro takové zvažování pro a proti je vhodné připomenout, že repaglinid není uveden v základním algoritmu kombinační terapie DM².

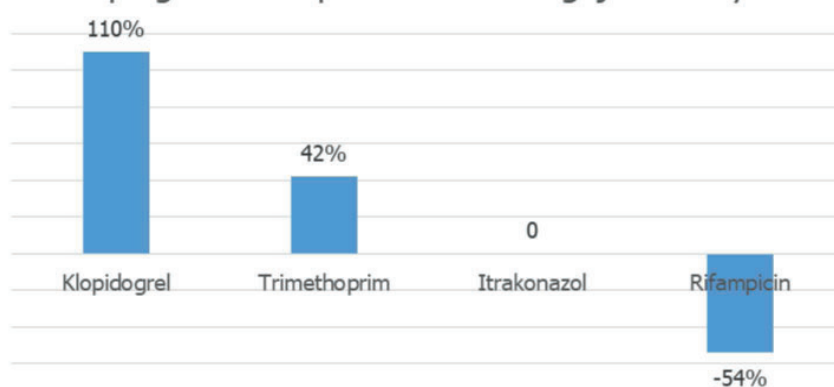
Glitazony – pioglitazon

Glitazony (neboli thiazolidindiony) působí aktivací receptorů PPAR α , čímž zvyšuje citlivost na inzulin v buňkách jater, v tukové tkáni a v kosterním svalstvu, a je snižována i novotvorba glukózy v játrech. Protože může dojít k retenci tekutin, nepodávají se u srdečního selhání, edémových stavů a v těhotenství. Jiné glitazony než pioglitazon již nejsou v ČR k dispozici, neboť troglitazon byl stažen z trhu v roce 2000 z důvodů hepatotoxicity a rosiglitazon v roce 2010 z důvodů kardiotoxicity. Oproti tomu spotřeba pioglitazonu u nás v letech 2015/2017 vzrostla o 36 % na 1,27 DDD/TID. Pioglitazony by samy o sobě neměly způsobit hypoglykémii.

Pioglitazon je z 99 % metabolizován, je citlivým substrátem CYP2C8 a metabolizuje se též na CYP3A4. Má tedy podobné interakce jako repaglinid a SU. Ve studii Iitonen et al, 2016³³ u 10 zdravých dobrovolníků byl podán klopidoogrel v první dávce 300 mg a poté po dva dny 75 mg denně, nebo bylo podáno placebo. Pioglitazon v dávce 15 mg byl podán 1 hodinu po první dávce klopidoogrelu, respektive placebo. Klopidoogrel zvýšil AUC pioglitazonu průměrně o 110 % (80–160 % na 90% hladině spolehlivosti). Autoři studie upozorňují, že podávání klopidoogrelu by mohlo zvýšit nežádoucí účinky pioglitazonu, jako je například retence tekutin. Ve studii Tornio et al, 2008³⁴ byl u 16 zdravých dobrovolníků po dobu 6 dní

podáván trimethoprim 160 mg 2x denně, třetí den studie byl podán pioglitazon v jednorázové dávce 15 mg. Trimethoprim zvýšil AUC pioglitazonu o 42 % ($p < 0,001$), rozptyl činil od mínus 19 % až po plus 128 %. Ve studii Jaakkola et al, 2006³⁵ rifampicin podávaný po dobu 6 dnů snížil AUC pioglitazonu o 54 % (22–66 % na 95 % hladině spolehlivosti). Lze tedy předpokládat, že klinicky významně budou interagovat i karbamazepin, fenytoin, fenobarbital i třezalka tečkovaná, ovšem ve smyslu snížení účinku pioglitazonu (neboť to jsou induktory CYP2C8 i CYP3A4),

Graf 7 Změny plazmatických koncentrací pioglitazonu způsobené interagujícími léky



pokud by souběžná terapie probíhala alespoň týden. Oproti tomu itrakonazol (inhibitor CYP3A4) ve studii Jaakkola et al, 2005³⁶ nezpůsobil žádnou změnu plazmatických koncentrací pioglitazonu, proto lze předpokládat, že ani jiné inhibitory CYP3A4 (viz tabulka 4) nebudou s pioglitazonem interagovat. Změny AUC pioglitazonu zde popsány jsou znázorněny v grafu 7.

Glifloziny

Glifloziny jsou nejnovější, velice nadějnou skupinou antidiabetik, u nichž byl prokázán příznivý vliv nejen na glykémii a HbA_{1c}, ale i na tělesnou hmotnost, mortalitu, kardiovaskulární příhody i na funkci ledvin. Mechanismus účinku gliflozinů spočívá v selektivní inhibici sodíko–glukózoového transportéru 2 (SGLT2), který je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do organismu. Člověk tak močí ztrácí zhruba 70 gramů glukózy denně, což je výhodné zejména pro obézní pacienty, kteří se dosud marně snažili dodržovat redukční dietu. Není divu, že se spotřeby těchto léků v ČR za poslední dva roky zdvojnásobily.

Glifloziny se významně nemetabolizují na žádném z izoenzymů cytochromu P450 a nejsou ani substráty přenašečů P–gp. Metabolizují se však glukuronizací prostřednictvím různých izoenzymů UGT, a to zejména na UGT1A9. Empagliflozin je též substrátem OATP. Podávání rifampicinu (který kromě jiného indukuje i UGT) vedlo k víceméně zanedbatelnému poklesu plazmatických koncentrací gliflozinů (dapagliflozinu o 7 %, kanagliflozinu o 28 % a empagliflozinu o 19 %). Z nežádoucích účinků bylo zjištěno pouze mírné zvýšení frekvence infekce močových cest a zvýšení diurézy, které může přispět k dehydrataci.

Při předepisování léků pacientům užívajících glifloziny musíme především věnovat pozornost jejich interakci s diuretiky, a to zejména kličkovými, ale také s ostatními (hydrochlorothiazid a pravděpodobně i indapamid). Diuretické účinky gliflozinu a diuretik se totiž vzájemně potencují a u vnímavých osob (zejména u seniorů) mohou vést k těžké dehydrataci a k renálnímu selhání. Kromě toho bylo prokázáno, že glifloziny zvyšují

účinek antihypertenziv, a to jak diuretik, ACE–inhibitorů, β–blokátorů i blokátorů kalciových kanálů, jak zjistili Mancia et al, 2016³⁷ a Weber et al, 2016³⁸. V metaanalýze studií u diabetiků léčených inhibitory SGLT2 Reed et al, 2016³⁹ bylo zjištěno, že dapagliflozin, kanagliflozin i empagliflozin u pacientů s DM2 a hypertenzí snižují TK, přičemž intenzita antihypertenzního účinku byla u všech tří léků srovnatelná. Graf 8 znázorňuje potenciální účinku dapagliflozinu a hydrochlorothiazidu na exkreci natria močí, který byl zjištěn v dosud nezveřejněné Study MB 102004⁴⁰.

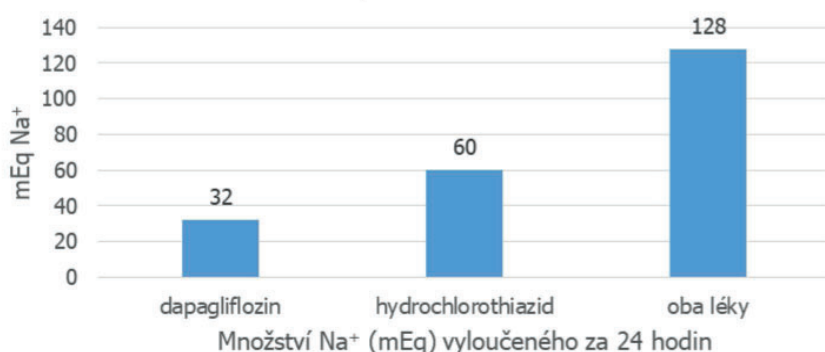
Výrobce empagliflozinu⁴¹ v ČR i SR uvádí, že empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a že může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Výrobce empagliflozinu v ČR i SR dále uvádí, že na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT–2 může osmotická diuréza související s terapeutickou glykosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku, a proto je třeba opatrnosti u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený empagliflozinem mohl představovat riziko, jako u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, u pacientů na antihypertenzní terapii s hypotenzí v anamnéze, nebo u pacientů ve věku 75 let a starších. Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin. V případě stavů, které mohou vést ke ztrátě tekutin (např. onemocnění gastrointestinálního traktu), se u pacientů užívajících empagliflozin doporučuje pečlivé sledování objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do doby, než dojde k úpravě ztráty tekutin, je třeba zvážit přechodné přerušení léčby empagliflozinem. Výrobce přípravku Invokana® (kanagliflozin) podává podobné doporučení, výrobce dapagliflozinu navíc vysloveně nedoporučuje podávat současně kličková diuretika⁴².

Závěr

Tento článek shromáždil velké množství informací o lékových interakcích, avšak lze předpokládat, že řada dalších lékových interakcí PAD dosud nebyla popsána. Teprve nedávno bylo prokázáno, že klopido-grel a trimethoprim klinicky významně interagují se substráty CYP2C8, jako jsou repaglinid a pioglitazon, teoreticky by mohly interagovat s dalšími substráty CYP2C8, jako jsou deriváty sulfonyley. Víme, že riziko hypoglykémii reálně existuje nejen u inzulínu, ale též u pacientů, kteří užívají PAD, a to zejména deriváty sulfonyley a/ nebo repaglinid. V neposlední řadě bychom měli věnovat zvýšenou pozornost pacientům, kteří užívají glifloziny (přípravky Forxiga, Invokana, Jardiance) a diuretika, neboť zejména u seniorů hrozí dehydratace, kolaps a renální selhání.

Literatura dostupná u autora.

Graf 8 Potenciace natriuretického účinku hydrochlorothiazidu dapagliflozinem
Study MB 102004



Kolonoskopie



MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

Gastroenterologie – Krajská nemocnice T. Bati Zlín

Kolonoskopie je základní metodou vyšetření tlustého střeva a jedinou metodou, která umožňuje současnou terapii zjištěných patologií. Dostatečná očista střeva před koloskopií je zásadní. Až jedna třetina nekompletních kolonoskopií, kdy není dosaženo céka, je způsobena nedostatečným vyčištěním lumen¹. Stoupá riziko přehlédnutí patologií² a vyšetření se musí opakovat. Efektivní příprava začíná 2–3 dny před vyšetřením. Pacienti by se měli vyvarovat zbytkové stravy (zelenina, brambory) s příměsí drobných semínek (např. celozrnné pečivo). Výhradně tekutá strava žádnou výhodu nemá, pouze dietou vyčištění střeva nedosáhne.

Všechny dostupné přípravky patří do některé ze tří skupin projímadel. Projímadel osmotických (fosfáty, sírany, magnesium citrát), objemových (polyethylenglykol) a kontaktních (senna, pikosulfát, bisacodyl).

Osmotická laxativa jsou hypertonické roztoky, které zředěním zvětšují objem střevního obsahu. Jejich účinek je vázán na dostatek jiné hypotonické tekutiny. V případě, že pacient není schopen vypít potřebné množství vody, dochází k jejímu osmotickému přesunu do střeva z krevního oběhu s rizikem hypovolemie a dehydratace. Polyethylenglykol (PEG) účinkuje podobně. Jde o roztok nevstřebatelného polymeru, který vyvolá expanzi lumenálního obsahu s následným vyprázdněním. Výhodou PEG je isotonický charakter, s minimálním rizikem nežádoucích přesunů tekutin a iontů. Laxativa kontaktní stimulují střevní peristaltiku, a tak zrychlí vyprázdnění lumen.

Nejstarší užívanou přípravou byl fosforečnan sodný. Velké obliby dosáhl v anglosaských zemích. Pro poměrně časté nežádoucí účinky byl opuštěn. Standardem v dalších desetiletích se staly čtyři litry PEG (FortransTM). Její bezpečnost je ověřená. S opatrností jej lze podávat i u osob se srdečním selháním, renální insuficiencí, v graviditě³ a je účinný. K ideální přípra-

vě má však daleko. Není dobře tolerován. Pro zažívací potíže nejsou pacienti vždy schopni vypít potřebné čtyři litry roztoku. Výsledná očista střeva pak není predikovatelná.

Hledaly se cesty, jak toleranci přípravy zlepšit, při zachování dobré kvality přípravy střeva. Jednou z možností je rozdělení celkového objemu do dvou menších dávek. První vypije pacient večer a druhou ráno před vyšetřením. Důležité je optimální načasování přípravy. V případě dopolední kolonoskopie by příprava měla začít nejdříve kolem 18. hod. večer. Vlastní příprava by neměla trvat déle než 8 hodin. Interval mezi koncem přípravy a kolonoskopií by měl být co nejkratší⁴. Toleranci přípravy rozdělením čtyř litrů významně nezlepšíme.

Vhodnějším způsobem je zmenšení celkového objemu přípravku. Proto byly vyvinuty tzv. nízkoobjemové roztoky. Celkový objem přípravu se ze čtyř litrů snížil na polovinu, při zachování dostatečného laxativního působení. Umožnila to kombinace více projímadel. Používá se kombinace magnesiumu citrátu a stimulačně působícího pikosulfátu (MgPIK), přípravek PicoprepTM nebo roztok nevstřebatelných síranů (přípravek EziclenTM). Případně kombinace menšího objemu osvědčeného polyethylenglykolu a osmoticky působícího většího množství kyseliny askorbové (PEGA), přípravek MoviprepTM. Přípravky s vysokým obsahem Mg nebo nerozpustnými sírany jsou nevhodné u osob s rizikem renální insuficience a dehydratace. Kombinace askorbové kyseliny a PEG byla ověřena jako bezpečná i v těchto případech, tak jako ve stáří⁵.

Pokud bychom vzájemně porovnali účinnost jednotlivých přípravků, pak MgPIK je obdobně účinný jako 4 litry PEG⁶ při lepší toleranci. Kvalita přípravy střeva za použití nízkoobjemového PEGA je přinejmenším srovnatelná s konvenčním PEG⁷. PEGA je však lépe snášen a počet osob, které jsou ochotny přípravu tímto přípravkem opakovaně podstoupit, je vyšší než po 4 litrech PEG. Výskyt nežádoucích účinků je menší než po konvenčním PEG, který je považována referenční i z bezpečnostního hlediska. Pro porovnání MgPIK a PEGA je objektivních údajů nejméně. Nicméně se zdá, že jejich efektivita je podobná.

Rozdělením přípravy 4 litry PEG dosáhneme zlepšení kvality přípravy. Platí to i pro roztok o polovičním objemu? Platí. Dělenou přípravou jsme i ze schopni počet dobře připravených pacientů dále zvýšit. Např. po

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

rozdělení dávky PEGA uspokojivé přípravy dosáhne až 86 % osob⁸.

Jak se ukazuje, použití roztoků o malém objemu kvalitu přípravy oproti konvenčním 4 litrům PEG neovlivní. Jinak je tomu v toleranci přípravy, která je nemocnými vnímána velmi citlivě. Zde jsou rozdíly mezi konvenční přípravou a nízkoobjemovým roztokem jasně patrné. 4 litry PEG je snášeno jen třetinou pacientů, bez ohledu na to, zda přípravu rozdělíme nebo ne. Tolerance nízkoobjemového PEGA je minimálně dvakrát vyšší. Dostatek zkušeností s nízkoobjemovými přípravky se promítá

do aktuálních doporučení. Přípravou první volby byly po několika desetiletí čtyři litry PEG. Nyní je dle ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) alternativou nízkoobjemový PEGA³.

Tři zásady pro dosažení dobré přípravy střeva před koloskopií:

2–3 dny před vyšetřením nízkozbytková strava
Přípravu roztokem rozdělit do dvou dávek
Důvěřovat nízkoobjemovému přípravku

Literatura:

1. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378–384
2. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 373–384
3. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy 2013; 45: 142–155
4. Kojecky V, Matous J, Keil R et al. The optimal bowel preparation intervals before colonoscopy: A randomized study comparing polyethylene glycol and low-volume solutions. *Dig Liver Dis*. 2017; 17: 31261–31266.
5. Masahiro Tajika M, Tanaka T, Ishihara M et al. A Randomized Controlled Trial Evaluating a Low-Volume PEG Solution Plus Ascorbic Acid versus Standard PEG Solution in Bowel Preparation for Colonoscopy *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:326581. doi: 10.1155/2015/326581
6. Kelly NM, Rodgers C, Patterson N, Jacob SG, Mainie I. A prospective audit of the efficacy, safety, and acceptability of low-volume polyethylene glycol (2 L) versus standard volume polyethylene glycol (4 L) versus magnesium citrate plus stimulant laxative as bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:595–601
7. Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, Zhou D, Wei J, Wang W, Zheng S A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One* 2014 9:e99092. doi: 10.1371/journal.pone.0099092
8. Kojecky V, Matous J, Keil R et al. A head-to-head comparison of 4-L polyethylene glycol and low-volume solutions before colonoscopy: which is the best? A

CHOPN v ordinaci praktického lékaře, možnosti včasného zachytu ... aneb zapojte se také!



MUDr. Norbert Král

Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK, Praha
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Stanislav Konštický, Ph.D.

Lékařská fakulta Hradec Králové

PhDr. Karel Hejduk

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

RNDr. Ondřej Májek, Ph.D.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Ivana Čierná – Peterová

Ordinace plicního lékaře, Brandýs nad Labem

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažné převážně respirační onemocnění s negativními socioekonomickými dopady na populaci. Epidemiologická data jsou velmi nepříznivá. Přibližně 600 milionů osob trpí ve světě CHOPN a 3 miliony lidí na ni ročně zemře. Roční mortalita je v České republice 3500 osob (2015), mezi roky 1996-2010 se úmrtnost zdvojnásobila. Počet hospitalizovaných dosahuje 20 tisíc osob ročně. CHOPN významně snižuje kvalitu života a je příčinou časté pracovní neschopnosti. Odhaduje se, že v roce 2030 bude CHOPN na 4.-5. příčce celosvětového mortalitního žebříčku.

CHOPN je léčitelné a preventabilní onemocnění, klinicky heterogenní, charakterizované bronchiální obstrukcí s doprovodnými symptomy. Bronchiální obstrukce vzniká v důsledku abnormalit dýchacích cest a/nebo plicních sklípků způsobených destrukčně-zánětlivou reakcí na inhalační expozici škodlivým částicím a plynům u geneticky predisponovaného jedince.

Praktický lékař může hrát v prevenci a včasné diagnostice CHOPN klíčovou roli. Ať už v rámci preventivních

prohlídek či v rámci jiných konzultací s pacientem může identifikovat základní rizikové faktory CHOPN a cílenými dotazy zjistit symptomy související s CHOPN. Bylo prokázáno, že 45 % pacientů kuřáků nad 45 let splňuje kritéria CHOPN. Riziko vzniku CHOPN významně zvyšuje i pasivní kouření či vystavení jiným dráždivým látkám (smog, prachové částice atd). Časná diagnostika umožňuje cílenou snahu o brzkou eliminaci rizikové inhalace (kouření) a zahájení léčby.

Pacient s CHOPN

Nejčastější klinický projev CHOPN je dušnost. Různé vyjádřené, vždy nepříjemné pocity nedostatku vzduchu se objevují nejprve při velké zátěži, jakou v běžném životě často představuje chůze do schodů, do kopce či nošení břemen, případně po několika rychlejších krocích po rovině (např. dobíhání na autobus). Poté se přidává i dechové omezení při zcela běžných denních činnostech využívajících aktivity dolních/horních končetin (vysávání, věšení prádla, nošení nákupu) a v pozdějších stádiích vadí i lehké domácí práce (úklid, mytí nádobí). V další fázi nemocné obtěžuje pomalá chůze po rovině, nakonec se bez dušnosti ani neoblečou a nezvládnou ranní hygienu ani jiné aktivity v rámci sebeobsluhy. Vůbec nejtěžší formy nemoci jsou spojeny s dušností v klidu, pacienti nemohou spát na lůžku v horizontální poloze. Dušnost je obecně výraznější u nemocných žen než u nemocných mužů. Muži s těžším postižením plicních funkcí mají dokonce menší dušnost než ženy s lepšími plicními funkcemi. Dvě třetiny pacientů trpí dlouhodobým kašlem s obtěžujícím převážně ranním vykašláváním šedožlutých hlenů. Množství a tuhost hlenů se zhoršuje v době výše uvedených exacerbačních epizod (nejvíce od konce podzimu do počátku jara). Většina nemocných musí změnit životní tempo, modifikovat svůj každodenní rozvrh, méně chodit, nepracovat, více sedět a často ležet. Každý druhý pacient má pocit celkové únavy a svalové slabosti. Asi třetina nemocných udává jedno či více období zhoršování dechových obtíží, neboli období akutních exacerbací. Nejméně u 20–25 % pacientů dochází k těžkému poškození (dilataci) stěny průdušek, ve kterých dlouhodobě stagnuje hnis – vznikají bronchiektazie. Každý 10. pacient nezadržitelně hubne a „ztrácí“ se mu příčně pruhované svaly končetin; dobře je to patrné na stehnech a na obvodu paží. Plicní kachexii charakterizuje postupná redukce netukové (svalové) hmoty a současné snižování celkové tělesné hmotnosti nemocných bez jiné zjevné příčiny.

Nástroje diagnostiky

Univerzálním nástrojem pro celkové semikvantitativní ohodnocení symptomů pacientů s CHOPN (nejen

dušnosti, ale i únavy, kašle, vykašlávání a limitace fyzických aktivit) je britská škála nazvaná jednoduše CAT (COPD Assessment Test) dosahující hodnot od 0 (žádné projevy CHOPN) do 40 (maximální možné projevy CHOPN).

Praktický lékař může provést orientační spirometrii – orientační vyšetření FVC, FEV1 (kód 25211). Pokud je poměr FEV1 / FVC < 75 %, pak je třeba odeslat osobu na klasické spirometrické vyšetření k pneumologovi, který provede spirometrii metodou průtokobjem. Obstrukční ventilací porucha je přítomna, jestliže poměr FEV1/FVC < 70 %. K potvrzení diagnózy CHOPN je nutné provedení funkčního vyšetření plic s průkazem ireverzibilní průtokové limitace vzduchu v průběhu usilovného výdechu vyjadřované postbronchodilatačními hodnotami. Následnými funkčními testy (bodypletysmografie a vyšetření plicní difuze) pneumolog zhodnotí stupeň plicního postižení včetně posouzení přítomnosti plicního emfyzému. Nejdůležitější alternativní choroby s, do jisté míry, podobným nálezem na orientační spirometrii jsou: průduškové astma, bronchiolitidy, bronchiektázie, cystická fibróza dospělých, případně sarkoidóza nebo jednostranné kardiální selhávání. Všechny tyto jednotky musí být vyloučeny, než je definitivně stanovena diagnóza CHOPN.

Možnosti terapie

V první řadě se jedná o odstranění rizikových faktorů. Odvykání kouření je základním předpokladem pro úspěšnou léčbu CHOPN. Edukace a terapie kuřácké závislosti, podpora změny životního stylu s dostatkem pohybu (minimálně 6000 kroků/den), případně paušální bronchodilatační terapie (LAMA a/nebo LABA) a vyhledávání a léčba interních komorbidit (zejména souběžně se vyskytující ICHS, anémie, osteoporózy, atd.) jsou v kompetenci praktického lékaře. Pacienti s CHOPN jsou také jednoznačně indikováni k očkování proti chřipce (1x ročně) a pneumokokům (1x za život). Fenotypicky cílená léčba určená pouze pro některé fenotypy/varianty CHOPN pak náleží do rukou pneumologů, je založena především na použití kombinovaných inhalačních preparátů, podávání roflumilastu, dlouhodobé terapie azitromycinem (většinou v režimu 3x týdně 500 mg), dlouhodobém podávání mukoaktivních léků (erdosteín, Nacetylcystein), substituci alfa-1-antitrypsinu u osob s těžkým deficitem, chirurgických či bronchoskopických metodách plicní volumredukce. Pro hypoxémické, respektive hyperkapnické nemocné pneumolog může zajistit dlouhodobou domácí oxygenoterapii, respektive neinvazivní ventilátor pro domácí léčbu. Nejtěžší nemocné můžeme podrobit plicní transplantaci (pokud jsou ve věku pod 70-75 let).

Součástí léčby bývá také sofistikovaná dechová rehabilitace. Péče o terminální dušnost u konečných fází onemocnění (kam choroba může, ale nemusí, dospět) je pak doménou mnoha oborů včetně praktických lékařů a pneumologů.

Screening CHOPN v ordinaci praktického lékaře

Vzhledem k epidemiologickým vlastnostem CHOPN, současným poznatkům a zkušenostem z jiných zemí byl v rámci ČR připraven pilotní projekt zaměřený na cílené vyhledávání časných (dosud nedagnostikovaných) případů CHOPN ve skupině osob s výrazně zvýšeným rizikem přítomnosti této choroby: velká inhalační zátěž, zjevné symptomy, střední věk. Projekt je financován z Operačního programu Zaměstnanost (OPZ) a realizován Národním screeningovým centrem (NSC) Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR (blíže viz webový portál nsc.uzis.cz). Pacienty vyhledávací část projektu bude zahájena již na podzim 2018 a bude vycházet z úzké spolupráce praktických lékařů (aktivně vyhledávajících rizikové osoby středního věku s výskytem rizikových faktorů) a pneumologů (provádějících moderní testování plicních funkcí a standardizované měření úrovně respiračních projevů). Centra pro tento rozsáhlý pilotní projekt budou fungovat ve většině krajů ČR. Projekt počítá se zapojením až 150 ordinací praktických lékařů a více než 20 plicních ambulancí. Rizikové osoby bude možné k podrobnému (neinvazivnímu) vyšetření poslat během dvou let (do podzimu 2020). Očekáváme, že během 24 měsíců bude vyšetřeno 7 tisíc rizikových osob. Seznam pracovišť účastnících se na tomto projektu bude dostupný na webu ÚZIS ČR a ČPFS ČLS JEP. Základní schéma pilotního projektu je uvedeno níže.

Výsledkem projektu bude vyhodnocení průběhu vyhledávání pacientů a jejich ochoty podrobit se vyšetření u plicního lékaře, zjištění míry zachytu CHOPN a ochota nově diagnostikovaných pacientů s CHOPN respektovat nutná režimová a léčebná opatření. Získané údaje tak pomohou rozhodnout o zavedení celorepublikového screeningu CHOPN v rizikové populaci v ordinacích praktických lékařů.

Riziková populace definovaná v pilotním projektu časného zachytu CHOPN

1. Věk 40–69 let
 2. Dušnost při rychlejší chůzi po rovině a/nebo při běžné chůzi do schodů
 3. Cigaretová zátěž minimálně 10 balíčkoroků* (i v minulosti, nemusí to být současný kuřák)
- *10 balíčkoroků – pacient kouřil minimálně 10 let

20 cigaret denně, ekvivalentem je například 20 let 10 cigaret denně atd.

Cílem praktického lékaře budete tedy vytipovat pacienta, který je kuřák ve věku 40-69 let splňující počet balíčkoroků a který je dušný při rychlejší chůzi po rovině a/nebo při běžné chůzi do schodů (do prvního nebo druhého patra).

Závěr

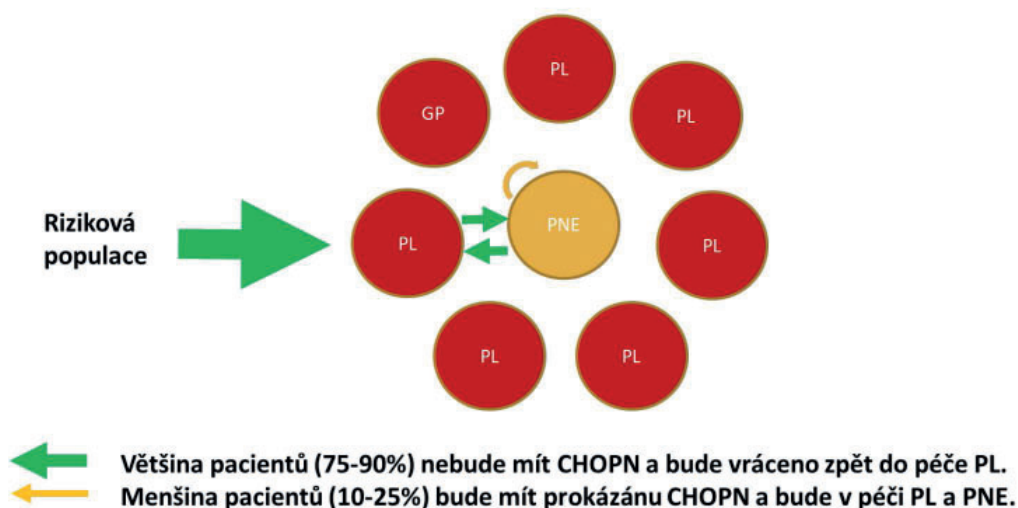
Chronická obstrukční plicní nemoc je závažná a klinicky heterogenní nosologická jednotka s výrazným dopadem na postižené pacienty a jejich okolí. CHOPN je poměrně snadno diagnostikovatelná, lze ji účinně předcházet

a v současné době existují účinné způsoby léčby pro její pestré formy. V ČR jsou široce dostupné všechny moderní terapeutické nástroje včetně nákladné přístrojové či chirurgické léčby. Příznivý efekt všech zdravotních intervencí je velmi závislý na skutečném úsilí a dostatečné adhezenci pacientů.

Výše zmíněný projekt je otevřený pro praktické lékaře ve všech krajích České republiky. Pokud budete mít zájem se projektu zúčastnit, neváhejte nás prosím kontaktovat na e-mailové adrese: norbert.kral@seznam.cz.

Účast v projektu je finančně podpořena.

ZÁKLADNÍ SCHÉMA PROJEKTU



Lumbago a kořenová bolest: Co pomáhá?

Nové údaje ukazují, že ani farmakoterapie, ani nefarmakologické metody léčby nepřinášejí velký užitek.

Bolest dolní části zad, ať už akutní nebo chronická, s kořenovou komponentou nebo bez ní, postihuje v určitém období téměř všechny dospělé. Přesto léčba s prokázaným účinkem prakticky chybí.

Studie publikované v roce 2017 ukazují, jak malý přínos mají mnohé běžné léčebné přístupy, ale nenabízejí mnoho nových rad, jak tento problém léčit.

Oblíbený lék je k ničemu

Ke snížení konzumace opioidních analgetik u pacientů s kořenovými bolestmi se v primární péči široce předepisuje pregabalin a gabapentin. Nicméně v kontrolované studii s pregabalinem (s vystupáním dávky na 600 mg denně během 8 týdnů) byl tento lék na kořenové bolesti neúčinný (NEJM JW Gen Med Apr 15 and N Engl J Med Mar 23; 376:1111).

Metaanalýza, zahrnující šest studií, ve kterých byl gabapentin porovnáván s placebem nebo pregabalinem a dalším analgetikem, neprokázala žádný klinicky relevantní benefit, ale zato zásadní nežádoucí účinky gabapentinoidů (NEJM JW Gen Med Oct 15 and PLoS Med Aug 15; 14:1002369).

Diazepam můžeme škrtnout

Diazepam, centrálně účinkující sedativum, o němž si velké množství lidí (nesprávně) myslí, že má periferní myorelaxační účinky, byl testován jako doplňková léčba k naproxenu u 114 pacientů s akutní netraumatickou a nekořenovou bolestí dolní části zad. Po 1 týdnů užívání však nezlepšil bolest ani funkční parametry (NEJM JW Gen Med Apr 1 and Ann Emerg Med Aug; 70:169).

Zlatý standard pomáhá jen trochu

Dokonce i standardní postup, využívající nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), byl předvolán k výsledku metaanalýzou 33 studií, které zkoumaly akutní a chronické lumbago s vystřelující bolestí i bez ní. V běžném dávkování však ukázaly pouze mírný klinický efekt. Šest pacientů musí být léčeno, aby jeden z nich zaznamenal klinicky významný benefit (NEJM JW Gen Med Sep 1 and Ann Rheum Dis Jul; 76:1269).

Kortikoidy? Nula od nuly pojde

Vědci hodnotili také několik nefarmakologických léčebných postupů, ale našli jen málo důvodů k jejich doporučení. Intradiskální injekce kortikoidů byly testo-

vány u pacientů s MRI důkazem zánětu obratlových krycích plotének v blízkosti degenerovaných disků.

Pacienti byli randomizováni k diskografii s nebo bez injekce kortikoidů. Pacienti, kteří podstoupili intervenci, se během 1 měsíce ve srovnání s kontrolami mírně zlepšili, ale po 3 měsících byli naopak v horším stavu (nejspíše následkem kortikoidového "vzplanutí") a po 12 měsících se jim dařilo stejně jako kontrolám, kterým intervence provedena nebyla (NEJM JW Gen Med Jul 1 and Ann Intern Med Apr 18; 166:547).

Denervace nepomáhá

Radiofrekvenční denervace u pacientů s bolestmi intervertebrálních klobů, sakroiliakálních kloubů nebo meziobratlových plotének neprokázala ve studii žádný další přínos k běžné rehabilitační léčbě (NEJM JW Gen Med Aug 15 and JAMA Jul 4; 318:68).

Chiropraktik trochu pomáhá, ale má hodně nežádoucích účinků

Byla také provedena metaanalýza 26 randomizovaných studií, které zkoumaly efekt spinální manipulace. Tuto metodu často provádějí fyzioterapeuti a chiropraktici a je doporučována i v guidelineech. Metaanalýza ukázala statisticky významný, ale jen velmi mírný benefit po 6 týdnech. Ovšem s vysokou frekvencí středně závažných nežádoucích účinků (NEJM JW Gen Med May 15 and JAMA Apr 11; 317:1451).

Panel odborníků metaanalýzy nenahradí

Doporučení, obsažená v praktických guidelineech z roku 2017, byla sestavena převážně na základě individuálních studií. Komise, která je sestavovala, našla mírný benefit NSAID, minimální průkaznost benefitu přidání myorelaxancií k NSAID a minimální nebo žádný přínos spinální manipulace (NEJM JW Gen Med Apr 15 and Ann Intern Med Apr 4; 166:514).

Do repertoáru primární péče o pacienty s lumbagem bylo tedy přidáno jen málo. U většiny nemocných akutní obtíže odezní spontánně během několika týdnů. U chronických případů ale nepřináší zásadní úlevu farmakologická ani nefarmakologická léčba.

Zdroj:

<https://www.tevapoint.cz/lumbago-a-korenova-bolest-co-pomaha/>

Anafylaktická reakce



MUDr. Tomáš Hlaváček

Záchranná služba Středočeského kraje
Ordinace PL, MUDr. Igor Karen, Benátky nad Jizerou

V průběhu víkendových seminářů byl s velkým povděkem pozorován zájem praktických lékařů o sdělení týkající se akutních zdravotních stavů. S těmito stavy se v našich ordinacích nesetkáváme denně, a proto jejich zvládnutí nemusíme mít tak pevně zažitě jako například léčbu hypertenze či péči o stabilizovaného diabetika. Na druhou stranu jsou to právě ty stavy, ve kterých se jedná o minuty a náš včasný zásah může pacientovi zachránit život!

Jedním z těchto stavů ohrožujících pacienta je anafylaktická reakce až anafylaktický šok. Od doby, kdy vyšly Doporučené postupy lékařské první pomoci pro praktické lékaře (2007) se některé postupy změnily, a právě na tyto změny upozorníme v rámci tohoto sdělení.

Anafylaktická reakce, jak všichni dobře víme, je vystupňovaná alergická reakce organismu na noxu, která mnohdy nemusí být jasně identifikována. Klasickými příznaky anafylaktické reakce jsou kožní reakce, spolu se svěděním a zarudlou, nebo naopak bledou kůží. Další součástí reakce jsou mnohdy individuální a řadí se k nim pocit tepla, opocení, pocit hroudy v krku, slabý a rychlý pulz, hypotenze, nevolnost, zvracení nebo průjem, pískavé dechy. Nejnebezpečnějším a ve velmi krátkém čase pacienta přímo ohrožujícím symptomem anafylaktické reakce je zúžení dýchacích cest otokem jazyka či otokem hrdla.

Při diagnostice anafylaktické reakce je nutno postupovat rychle, nicméně nesmíme zapomínat na samotné kvalitní zhodnocení vitálních funkcí. Postupujeme tak jako u všech akutních stavů, tedy zhodnocením „ABCDE“ (**A**irways – dýchací cesty, **B**reathing – dýchání, **C**irculation – krevní oběh, **D**isability – neurologický status, **E**xposure – odhalení celého těla). Přičemž prioritou jsou ABC. U anafylaktické reakce tedy „**A**“ zhodnocení průchodnosti dýchacích cest (otok, chrapot, stridor) „**B**“ zhodnocení dýchání (tachypnoe, pískoty, decho-

vé vyčerpání, cyanóza, SpO₂ pod 92 %), „**C**“ cirkulace (bledost, chladná akra, hypotenze, poruchy vědomí).

Po co nejrychlejších (ABC) zhodnocení stavu je nutno přivolat záchrannou zdravotnickou službu při suspekci na vznikající či probíhající anafylaktický šok. Prioritou je zachování průchodnosti dýchacích cest. Pokud dochází k inspiračnímu dyskomfortu a otoku vstupu do dýchacích cest, volíme jako první volbu záklon hlavy. Pacienta je vhodno položit (pokud toto neomezuje dýchání) a popř. zvednout dolní končetiny pro zachování krevního oběhu mozku. Při pocitu dušnosti pacientovi ihned podáváme O₂ maskou, a to co nejvyšším průtokem (při SpO₂ pod 92 % podáváme O₂ i bez subjektivního pocitu pacienta).

Medikamentózní terapii pacienta při anafylaktickým šoku zahajujeme bolusem Adrenalinu (Epinefrinu) v dávce 0,5 mg i.m!!! Vykřičníky používám záměrně, abych upozornil na odchylku od doporučených postupů pro praktické lékaře, kde je uváděn jiný způsob podání Adrenalinu. Dle aktuálních doporučení je lékem první volby Adrenalin podávaný INTRAMUSKULÁRNĚ predilekčně do stehenního svalu. Tento postup při nedostatečném efektu lze opakovat po 5 minutách. Jiná forma podání v této situaci patří pouze do rukou lékaře zkušeného v podávání Adrenalinu jinou cestou než výše uváděnou. Dalším medikamentem užívaným v léčbě anafylaktického šoku je antihistaminikum Bisulepin (Dithiaden) 1–2 mg (1–2 amp.) i.v. podáním jako první volba, pokud není možno pak i.m. Dalším terapeutikem je kortikoid. Doporučovaným je Natrium-methylprednisolon-sukcinát (Solu-Medrol) v dávce minimálně 80 mg (2 amp 40 mg Solu-Medrol) i.v. aplikací, pokud není možno pak i.m. Z vlastní zkušenosti doporučuji podání Solu-Medrol 125 mg (pouze 1 amp x 62,5 mg/ml ve 2 ml ampuli) jako úvodní dávku. Samozřejmostí je vzhledem k hypotenzii podávat bolus tekutin, a to 500 až 1000 ml i.v. podáním (krystaloid). Z předešlého vyplývá, že Calcium, které bylo dříve doporučováno v rámci terapie anafylaktického šoku již doporučováno není, a to pro možné nežádoucí účinky a také pro daleko rychlejší efekt kortikoidů na stabilizaci endoteliální membrány.

Skutečností užitečnou právě pro nás praktické lékaře je indikovanost předpisu Adrenalinu (Epinefrinu) pacientovi s již dokumentovanou anafylaktickou reakcí. Pacient, který má v anamnéze anafylaktickou reakci by měl mít při sobě jednorázové „injekční pero“ s Adrenalinem. V minulosti existoval pouze Epipen, který měl z neznámých důvodů dávku Adrenalinu pouze 0,3 mg (popř. Epipen Jr. 0,15 mg), což jak z výše uvedeného

není dávka účinná při anafylaktické reakci. V současnosti je na trhu i injekční roztok v předplněném peru s názvem Emerade 500MCG, který obsahuje Adrenalin právě v dávce 0,5 mg. Z tohoto důvodu bych preferoval preskripci právě tohoto preparátu. Pacienta je nutno poučit o používání jednorázového předplněného pera.

Velký zájem o workshop vztahující se k akutním stavům a jejich propojení lékaře záchranné služby a praktického lékaře je skutečně potěšující a inspirující. Troufnu si říci, že nebyl pouze užitečným pro posluchače, ale taktéž

obrovským přínosem pro přednášejícího, který si díky cíleným dotazům posluchačů opětovně připomenul, jak důležité je uvědomovat si možnosti jednoho či druhého oboru a neodsuzovat kroky lékaře, který působí v jiných podmínkách. Jak napsala v předešlém vydání Practicusu MUDr. Dana Moravčíková: Neměli bychom mířit na sebe, ale k sobě. I proto doufám, že tento příspěvek alespoň malou měrou povede nejen k utříbení znalostí v péči o pacienta s anafylaxií, ale taktéž k uvědomění si, co ocení lékař v oboru urgentní medicíny od lékaře praktického lékařství a naopak.

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

Reakce AIFP na usnesení České lékárnické komory



V Praze 25. září 2018

V sobotu 22. září se konal v Praze sjezd České lékárnické komory, který přijal velmi kontroverzní závěry týkající se

a) vznikajícího systému pro ověřování pravosti léčiv

b) ministerstvem zdravotnictví plánovaného systému emergentních dodávek léčiv do lékáren.

Plány ČLnK jdou proti zájmům pacientů, mohou dokonce vážně ohrozit dostupnost léků. Komora uvádí veřejnost v omyl uváděním nepravdivých údajů.

Rádi bychom coby asociace sdružující klíčové výrobce inovativních léčiv reagovali na usnesení České lékárnické komory (ČLnK), jehož některé body považujeme za zavádějící a pro zdravotnický systém velmi nebezpečné.

Systém proti padělkům

Komora se snaží o „nabourání“ vznikajícího systému ověřování pravosti léčiv. Ve svém vyjádření uvádí, že systém není připraven a vyzývá ministerstvo zdravotnictví, aby odložilo sankce za přestupky pro lékárny minimálně o rok.

To by mělo vážné důsledky. Nejprve základní informace: zavedení protipadělkového systému nařizuje evropská legislativa a ČR se mu nemůže vyhnout. Příslušné evropské nařízení z října 2015, které navazuje na směrnici z roku 2011, má přímou účinnost v ČR. Podle něj musejí být od února 2019 veškeré nově vyrobené léky na předpis ověřovány z hlediska pravosti pomocí nových ochranných prvků. O nových povinnostech tedy odborná veřejnost ví již 7 let.

Úkolem ČLnK je informovat lékárníky o tom, jak se na implementaci systému připravit. Komora však na tuto roli z nepochopitelných důvodů rezignuje a řadovým lékárníkům s přípravou nepomáhá. V krajním případě se může stát, že od února 2019, kdy začíná ostrý provoz systému, by Česká republika mohla být jedinou zemí EU, která nebude mít protipadělkový systém funkční, a tudíž se stane atraktivní pro vstup padělaných léčiv z celého světa.

Tvrdíme, že systém jako celek připraven je. Funguje zde Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv (NOOL), kterou mimochodem ČLnK spoluzakládala spolu s dalšími aktéry – distributory i výrobci léčiv (jež reprezentuje také naše Asociace inovativního farma-

ceutického průmyslu). Pan prezident České lékárnické komory PharmDr. Lubomír Chudoba zasedá v představenstvu NOOL a má tak přístup k veškerým informacím.

V současnosti se už pravost léčiv ověřuje v lékárnách, které se přihlásily do pilotního provozu systému. Bylo vybudováno softwarové řešení s masivní kapacitou. Výrobci se značnými náklady zavádějí do svých výrobních linek zařízení, která umožní přidat na balení léků nové bezpečnostní prvky. Na start systému se chystají distributoři, velké nemocniční lékárny i řada lékáren malých. Část lékárníků se však pravděpodobně problematice zatím nevěnuje v důsledku bagatelizování celé záležitosti Komorou.

Zdůrazňujeme, že každý z aktérů dotčených regulací se start systému musí sám adekvátně připravit. Česká lékárnická komora, jež má o všem potřebném informovat své členy, však selhává.

Zapojení do systému pro lékárnu není nijak náročné. Připojit se může dle instrukcí uvedených na webu NOOL (www.czmvo.cz). Musí si pořídit čtečky nového 2D kódu a zaškolit personál. Náklady jsou pro každou jednotlivou lékárnu poměrně malé.

Kdyby z lékáren byla sňata povinnost se zapojit, celý systém by se rozpadl a přestal plnit svůj účel – totiž ochranu pacienta před padělkem v oficiální distribuční síti nebo před ukradenými a jinde do systému vrácenými léčivy, jež mohly být v mezichase nesprávně skladovány. Následovat by také mohly sankce pro ČR ze strany EU.

Emergentní systém pro dostupnost léčiv pacientům

Ministerstvem zdravotnictví plánovaný emergentní systém má zajistit dostupnost léčiv vždy a za všech okolností. Důležité je, že tu hovoříme o zajištění dostupnosti léku přímo pro koncového uživatele, tj. pro českého pacienta, nikoli o dostupnosti léčiva pro lékárnu nebo distributora. Systém by se aktivoval v případech, kdy lékárna nemůže pro pacienta s platným receptem získat léčivo klasickou cestou přes distributora. ČLnK takový systém paradoxně odmítá, ačkoliv lékárníci sami opakovaně upozorňují na nedostupnost některých léčiv. Ta mimochodem může být způsobena – kromě výpadku ve výrobě – také tím, že lék vyveze (legálně) do zahraničí distributor léků, anebo lékárna, což už legální není.

Asociace inovativního farmaceutického průmyslu podporuje snahy ministerstva o zvýšení dostupnosti léčiv. Iniciativa v této oblasti je nyní nezbytná. Vzhledem

k situaci na evropském trhu a nízkým cenám léčiv v ČR jsou léky v českém distribučním řetězci atraktivní pro vývoz do zemí, které mají cenovou hladinu výše. Potřebujeme proto léčiva pro českého pacienta udržet.

Vhodnou cestou je právě zavedení emergentního systému, který dokáže – přes určitou složitost – garantovat dostupnost léčby. Týkat se má všech článků distribučního řetězce: výrobců, distributorů i lékáren. Při dodržení povinností jednotlivých aktérů bude mít pacient zajištěno, že dostane léčivý přípravek i tehdy, když bude zrovna v lékárnách či u distributorů nižší zásoba.

Upozorňujeme, že žádná lékárna nemůže nikdy disponovat veškerými v ČR schválenými léčivy. Vždy bude nutné doobjednávání, jestliže pacient přijde s požadavkem na vydání některého málo obvyklého léku. Již současná právní úprava toto umožňuje.

Doplatky

K usnesení vyzývajícím k odmítnutí emergentního systému připojuje ČLnK požadavek na zavedení jednotných doplateků ve všech lékárnách. Toto rozhodně nelze považovat za krok vstřícný k pacientům. Možnost dobrovolně snížit doplatek a tím i vlastní marži patří k základním nástrojům konkurenčního boje mezi lékárnami, z něhož má pacient prospěch. Lékárnická komora by zřejmě chtěla zavést něco jako „státní zdravotnictví

Literatura:

1. Nedávný případ, v němž Státní ústav pro kontrolu léčiv pokutoval lékárnu za reexport: <http://www.sukl.cz/sukl/sukl-pokutuje-dalsi-lekarnu-za-nelegalni-vyvoz-lecivych>

bez konkurence“ podle předrevolučního stříhu, v němž by se možná některým aktérům žilo pohodlněji, ale které by nezbytně začalo stagnovat a ztrácet efektivitu.

Výzva

Vyzýváme lékárníky, aby se zapojili do systému pro ověřování léčiv. I kdyby došlo k odložení sankcí (což vzhledem legislativním potížím takového kroku nepovažujeme za pravděpodobné), povinnost učinit tento krok nezmizí. Představitelé odborné veřejnosti potom prosíme, aby se pokud možno informovali o obou zmíněných záležitostech z více zdrojů a nespolehali se na jednostranné výklady.

Zároveň vyzýváme lékárníky, aby podpořili vznik emergentního systému. Partnerem pro sdílení zkušeností a informací tedy může být slovenská lékárnická komora, neboť na Slovensku takový systém již funguje. Zkušenosti slovenských kolegů ukazují, že dostupnost léčiv pro pacienty se po zavedení systému dramaticky zvýšila.

Pro další informace kontaktujte:

Jan Typlt
PR manager
e-mail: jan.typlt@aifp.cz
tel.: 734 623 626

DOPISY REDAKCI

Jak na diagnostiku demence

Paní N., věk hodně přes 80 let, celý život žije v Tasově. Navštívím ji doma, protože vypracovávám nález pro OSSZ, používal jsem zárodky Testu kognitivních funkcí Mini Mental State Exam (MMSE). Obj.: BMI pod 18, kachektická, atrofická, hypacusis gravissima, marasmus senilis exemplární.

Klasické dotazy: Jaké je dnešní datum? – neví, Jaký je den v týdnu? – neví, jméno prezidenta – nezná, naše hlavní město – neví. Vlastní datum narození sdělí po latenci. Místo narození „Ňů jork.“ Jasná demence. Dokončuji sérii otázek: „Jak se jmenuje ulice, kde jste se narodila?“ „Vašingtonova.“ Vzpomenete si na nějakého amerického prezidenta – a proč by nemohl mít v New Yorku ulici?

Píšu OSSZ: „Říká o sobě, že se narodila v New Yorku, dezorientovaná místem, časem i osobou.“

OSSZ žádost vyřídila kladně.

Za pár dnů přijde její dcera do ordinace, ptám se: „Kde se narodila vaše maminka?“ „V New Yorku na Washingtonově ulici, její rodiče tam pár roků žili.“

Nádorová bolest a její řešení u pokročilého tumoru plic

MUDr. Adam Houska

Centrum paliativní péče, z.ú., Praha

Bolest u pokročilého onemocnění představuje komplexní problém, na kterém se podílí nejen tělesné, ale také psychologické, sociální a spirituální faktory, a její řešení vyžaduje často více než dobré nastavení farmakoterapie. V tomto textu se na modelovém případě zamýšlíme nad strategií, jak skrze rozhovor o obtížích pacienta, o jeho preferencích a o cílech péče identifikovat patofyziologický podklad bolesti, faktory, které ovlivňují její prožívání, možnosti léčby a překážky bránící jejímu úspěšnému nastavení.

Cíle léčby bolesti

Paní S. je šestačtyřicetiletá pacientka s adenokarcinomem v horním laloku pravé plic s metastatickým postižením hrudní a bederní páteře, žeber a mediastinálních uzlin. Zahájená chemoterapie (Naelbin+cisplatina) byla po několika týdnech pro výraznou progresi nálezu na kontrolním CT ukončena. Čtyři týdny po ukončení onkologické léčby přichází nemocná k praktickému lékaři. Za měsíc zhubla 12 kg, trpí nechutenstvím a také tím, že ji manžel nutí do jídla. Stěžuje si na silnou bolest v oblasti hrudní páteře intenzity 6-7 na škále od 0 do 10 a na elektrizující a páli-ovou bolest pravé paže. Dosud na bolesti užívala s efektem tramadol/paracetamol (Zaldiar) max. 3x denně. Nyní i po navýšení dávky nepocituje úlevu, navíc se objevily nevolnosti. Bolesti jsou silné, ale raději je vydrží, než aby začala užívat opioidní analgetika, obává se, že na to je příliš brzy, že tyto léky je třeba šetřit na to, až budou bolesti skutečně nesnesitelné.

Z uvedeného popisu vyplývá, že se jedná o pacientku s výrazně pokročilým nádorovým onemocněním s ukončenou onkologickou léčbou. Léčba bolesti zde může být komplikována nedostatečnou informovaností pacientky a jejího manžela o předpokládaném dalším vývoji onemocnění nebo jejich obtížnou adaptací na danou situaci, a také předsudky pacientky vůči opioidním analgetikům.

Prvním krokem k nastavení terapie bolesti je stanovení cílů léčby bolesti na základě prognostické rozvahy a preferencí pacientky. Zatímco u méně pokročilého onemocnění či u chronické bolesti obecně patří mezi hlavní cíle

léčby návrat do práce, zachování každodenních činností či soběstačnosti, s narůstajícím úbytkem sil a celkovou zátěží, kterou pokročilá nemoc přináší, se hlavním cílem léčby stává komfort, podpora a tišení utrpení (graf č. 1).

Stanovení typu bolesti

Paní S. udává trvalou tupou bolest mezi lopatkami intenzity 4/10, která několikrát za den eskaluje až na intenzitu 7/10. Tyto ataky většinou trvají 2-3 hodiny. Analgetika, která dosud užívala, již nyní nevedou k výrazné úlevě. Zároveň pacientka popisuje mírnou páliovou bolest pravé paže, které je několikrát denně doprovázena salvou elektrizujících iradiací až do oblasti předloktí.

Podle popisu se jedná o dva typy bolesti s odlišnou etiopatogenezi. Z patofyziologického hlediska popisujeme následující typy bolesti: **nociceptorová bolest** vzniká drážděním nervových zakončení mechanickým inzultem nebo mediátory zánětu, neuropatická bolest je důsledkem poškození struktur periferního či centrálního nervového systému a z toho plynoucí hyperexcitability neuronů, **kostní bolest** u metastatického postižení je způsobena vlastní aktivitou osteoklastů nebo patologickými frakturami.

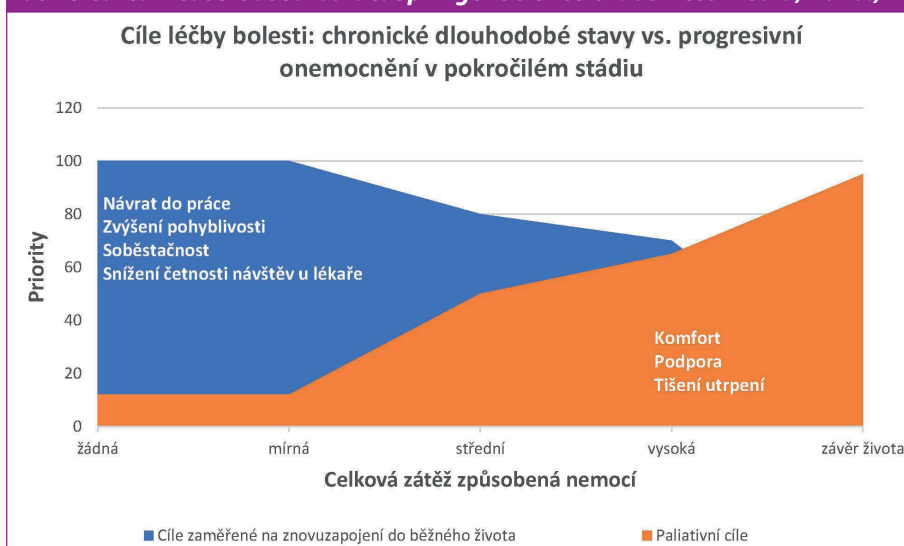
U paní S. se jedná o kombinaci kostní bolesti při metastatickém postižení skeletu a neuropatické bolesti pravděpodobně při prorůstání primárního tumoru do brachiálního plexu.

K nastavení optimálního terapeutického plánu je třeba zvážit následující otázky:

1. Jaká je odhadovaná časová prognóza pacientky?

Vzhledem k pokročilosti nálezu, rezistence na onkolo-

Graf č. 1.: Cíle léčby bolesti (upraveno podle LOITMAN, Jane E. et. al. *Palliative Care: A Case-based Guide. Springer Science & Business Media, 2010.*)



gickou léčbu a progresivnímu zhoršování celkového stavu (hubnutí, úbytek sil, progresse symptomů) je předpokládána prognóza pacientky v řádu týdnů, maximálně několika málo měsíců.

2. Je třeba vyloučit hrozící míšní kompresi a dle stavu eventuálně indikovat stabilizaci obratlových těl (perkutánní vertebroplastika)?

Teoreticky ano, prakticky je třeba s pacientkou podrobně probrat výhody a rizika výkonu i to, že ani případná vertebroplastika nevyloučí zcela riziko patologické fraktury a míšní komprese. V tomto případě si pacientka nepřeje hospitalizaci a s vědomím možných rizik vyšetření odmítá.

3. Je vhodné zvážit radioterapii s analgetickou intencí?

Ano, vzhledem k předpokládané prognóze je pravděpodobné, že by pacientka z této intervence profitovala. Efekt nastupuje u 50 % pacientů během dvou týdnů, u 85 % během čtyř týdnů. U cca 5 % dochází k přechodnému zhoršení bolesti těsně po ozáření. I když tato léčba může být podána v režimu 1–5 sezení, pacientka i tuto variantu odmítla.

4. Jak nastavit farmakoterapii bolesti?

Farmakoterapie bolesti

Paní S. je v pokročilém stádiu onkologického onemocnění a trpí středně silnou až silnou nádorovou bolestí. Opioidní analgetika jsou léčbou první volby. Otázkou je, jakým preparátem a v jaké dávce léčbu zahájit.

Jak zahájit léčbu opioidním analgetikem:

Léčbu můžeme zahájit dvěma způsoby. Zprvu nasadíme rychle působící preparát (morfin p.o. či s.c. či magistraliter kapky) v dávce 5 mg po 4–6 hodinách, při nedostatečném efektu dávku po 8 až 12 hodinách navýšíme na 10 mg. Po cca 48 hodinách vyhodnotíme spotřebu morfinu za 24 hod. a podle toho dle ekvivalenčních tabulek (viz tabulka č. 1) nasadíme dlouhodobě působící preparát. (Pozor u renální insuficience, kde může vzhledem ke snížené eliminaci aktivních metabolitů morfinu docházet ke kumulaci efektu.)

Druhá možnost je, že dlouhodobě působící preparát nasadíme rovnou v nízké dávce a dávku postupně titrujeme dle spotřeby záchranné medikace. Máme k dispozici jednak tabletové formy s prodlouženým uvolňováním – morfin (Vendal) s doporučenou počáteční dávkou 10–30 mg po 12 hodinách či oxykodon s doporučenou počáteční dávkou 10 mg po 12 hodinách. A jednak formy náplastové (transdermální) – fentanyl (doporučená počáteční dávka 12–25 ug/hod, nástup plného účinku po prvním nalepení cca 8–12 hod., poté pravidelné výměny náplasti po 72 hodinách) a buprenorfin (doporučená počáteční dávka 17,5–35 ug/hod., nástup plného účinku po prvním nalepení cca 8–12 hod., poté pravidelné výměny náplasti po 84 hodinách).

Jak správně nastavit záchrannou medikaci:

Vždy je třeba pacienty vybavit také záchrannou medikací pro případ průlomové bolesti. Průlomová bolest přichází náhle i přes dobře nastavenou dlouhodobou

léčbu bolesti. Vyskytuje se u více než 50 % pacientů s nádorovou bolestí. K léčbě průlomové bolesti u nemocných léčených dlouhodobě působícím opioidním analgetikem je třeba použít rychle působící opioid v perorální (Sevredol – morfin tbl. či morfinové kapky magistraliter), subkutánní (morfin inj. sol.) nebo trans mukózní formě (např. fentanyl v nosím spreji či v bukalní tabletě). Velikost jedné dávky záchranné medikace by měla odpovídat cca 10–15 % celkové denní dávky opioidů. V případě nutnosti použití tří a více dávek záchranné medikace za den je namístě navýšit dávku dlouhodobě působícího preparátu.

Jak předcházet či řešit nežádoucí účinky (NÚ) opioidních analgetik:

Nejčastějším a dlouhodobým NÚ opioidů je zácpa, ve většině případů se daří obtíže mírnit pomocí běžných laxativ (lactulosa, bisakodyl), při úporných obtížích je možné vyzkoušet kombinovaný preparát oxykodonu s naloxonem (naloxon blokuje opioidní receptory ve střevě a do oběhu se nevstřebá, čímž působí specificky na opioidy indukovanou zácpu).

Druhým nejčastějším, ale vždy přechodným NÚ jsou nevolnosti a zvracení. Jako prevenci či léčbu tohoto příznaku je možné využít výrazného antiemetického účinku haloperidolu již v dávce 0,5 mg 3x denně (např. 3x denně 5 kapek), ev. v kombinaci s metoklopramidem. Sedace je také přechodný, během několika dnů odeznívající nežádoucí efekt opioidů. Mezi další časté nežádoucí účinky patří sucho v ústech, svědění kůže, delirantní stavy a zcela vzácně útlum dechového centra nebo myoklonus při podávání vysokých dávek.

Jaká koanalgetika použít:

U kostní bolesti je často významná zánětlivá složka, která může dobře reagovat na NSAID či kortikoidy (dexamethason v dávce 8–16 mg /den). Bisfosfonáty prokazatelně snižují riziko patologických fraktur. Evidence o jejich analgetickém efektu je prokázána jen u některých typů nádorů, obecně jsou u léčby kostní bolesti považovány za koanalgetika druhé volby (po NSAID a kortikosteroidech).

Na neuropatickou složku bolesti lze vyzkoušet antikonvulziva (gabapentin v počáteční dávce 100–300 mg na noc s postupnou titrací, nejčastějším NÚ je sedace) nebo antidepresiva (amitriptylin v dávce 12,5–25 mg /den či dosulepin v dávce 25 mg /den). Kortikoidy svým antiedematózním účinkem často vedou i k úlevě od neuropatické bolesti.

Progrese stavu a obtížně řešitelná bolest v závěru života

U paní S. byla zahájena léčba oxykodonem s prodlouženým uvolňováním v dávce 10 mg po 12 hodinách v kombinaci diclofenacem 50 mg 3x denně na zánětlivou složku a amitriptylinem v dávce 12,5 mg na noc na neuropatickou složku bolesti. Na průlomovou bolest užívala 5 mg rychle působícího tabletového morfinu. Dávka oxykodonu byla postupně titrována až na dávku 40 mg 2x denně. Na této terapii došlo k výraznému snížení bolesti

v oblasti hrudní páteře a téměř k vymizení neuropatických bolestí pravé paže. Tato léčba byla dostatečná po dobu cca 2 týdny. Celkový stav nemocné se však progresivně horšil, s dopomocí s velkými obtížemi došla 1x denně na toaletu. Následně došlo k další progresi bolestí páteře a problémům s polykáním perorální medikace. Bolesti zad byly nyní trvalé intenzity 6–7/10 a v průlomech až 9/10, záchranná medikace perorálním morfinem i přes navýšení dávky nejprve na 10 mg a poté i 20 mg nepřinášela výraznou úlevu.

Z celkového vývoje v minulých týdnech lze usuzovat, že pacientka je nyní v závěru života s předpokládanou prognózou v řádu dnů. Intenzivní zhoršení bolesti je často příznakem předcházejícím zhroucení obratlového těla a rozvoji míšní komprese. Cíle léčby bolesti po dohodě s pacientkou a pečujícím manželem jsou nyní tišení výrazného utrpení, a to i na úkor úrovně vědomí pacientky. V případě rozvoje neurologických známek míšní komprese si nemocná nepřeje hospitalizaci. Přeje si strávit zbytek života doma. Ke zvládnutí situace v domácím prostředí je třeba intenzivní zdravotnická i sociální podpora rodiny. Pacientka je vzhledem k celkovému stavu a výrazným obtížně řešitelným symptomům indikována do péče domácího hospice.

Nejvhodnější metodou vzhledem k intenzitě bolesti je nyní parenterální podání morfinu, nejlépe kontinuálně do podkoží lineárním dávkovačem a aplikace záchranné medikace ve formě bolusu morfinu subkutánně v adekvátní dávce. Dle ekvianalgetické tabulky je zahajovací dávka kontinuálně podávaného morfinu 40 mg/24 hod. a dávka záchranné medikace 10 mg morfinu s.c. Při nedostatečném efektu je třeba dávku postupně titrovat. Pokud by pacientka do té doby užívala transdermální preparát, je možné náplast ponechat a kombinovat ji s postupně titrovanou dávkou kontinuálně podaného morfinu. Efekt morfinu a fentanylu

se v takovém případě počítá. Pokud se ani titrací dávky nedaří bolest mírnit, je možné jako koanalgetikum přidat ketamin. V krajním případě při vyčerpání všech dalších možností a trvajícím utrpení u nemocné s limitovanou prognózou je možné zvážit paliativní sedaci. Léčba takto komplikované a refrakterní bolesti již patří do rukou specialisty paliatra či algeziologa.

Po nasazení kontinuálního podání morfinu bylo třeba dávku postupně titrovat až na 120 mg morfinu/24 hod. Na této dávce byla pacientka bez výrazných bolestí, 2–3 x za den potřebovala záchrannou medikaci ve formě s.c. morfinu v dávce 20 mg. Většinu dne prospala, ale při probuzení normálně komunikovala a výraznou bolest neudávala. Čtvrtý den po nasazení lineárního dávkovače došlo u pacientky k rozvoji neurologických příznaků v důsledku pravděpodobně míšní komprese v oblasti hrudní páteře. Ke snížení otoku byl do medikace přidán dexamethason s.c. v dávce 24 mg/den. Za další tři dny nemocná v klidu zemřela v domácím prostředí v přítomnosti svého muže a dcery.

Tento text vzniká v rámci projektu Paliativní praktiky ve spolupráci Centra paliativní péče, Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, Mladých praktiků a Nadace Komerční banky, a.s. – Jistota.

Poznámka:

Informace v tomto textu vychází z odborné literatury, na kterou odkazují. Při poskytování zdravotní péče je třeba vždy zohlednit zdravotní stav konkrétního pacienta a být si vědom rizik a nežádoucích účinků spojených s jednotlivými postupy, včetně podání léků. Jedná se pouze o doporučení, které nezabývá lékařskou povinností dle vlastního odborného úsudku a s ohledem na konkrétního pacienta péči případně nastavit jinak.

Doporučená literatura:

SLÁMA, Ondřej, et al. Paliativní medicína pro praxi. 2. vyd. Praha: Galén, 2011.
DOLEŽAL, Tomáš, et al. Bolest. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. CDP-PL, 2008.
SKÁLA, Bohumil, et al. Paliativní péče o pacienty v terminálním stádiu nemoci. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. CDP-PL, 2011.

WATSON, Max, et al. (ed.) Oxford handbook of palliative care. OUP Oxford, 2005.

GOLDSTEIN, Nathan E.; MORRISON, R. Sean. Evidence-Based Practice of Palliative Medicine. Elsevier Health Sciences, 2012.

LOITMAN, Jane E.; SINCLAIR, Christian T.; FISCH, Michael J. (ed.). Palliative Care: A Case-based Guide. Springer Science & Business Media, 2010.

Tabulka č. 1.: Ekvianalgetické dávky opioidních analgetik (zkráceno dle Sláma Ondřej, Paliativní medicína pro praxi)

morfin s.c. mg	10	20	30	40	50	60	80	100
morfin p.o. mg	30	60	90	120	150	180	240	300
buprenorfin transdermální ug/hod	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140	
fentanyl transdermální ug/hod	25		50		75	100	125	250
oxykodon p.o. mg	20	40	60	80	100	120	160	200
hydromorfon p.o. mg	4	8	12	16	20	24	32	40
tramadol p.o. mg	150	300	450	600				

Vzdělávací semináře

v listopadu 2018



SVL ČLS JEP

Hlavní témata

Nové možnosti léčby hypercholesterolémie Ezetimibem v ordinaci praktického lékaře. Proč a jak léčit diabetes dobře a včas?

den	datum	čas	město a místo konání
čtvrtek	1. 11	16.00–20.00	Nové Adalbertinum, Velké náměstí 32, Hradec Králové
čtvrtek	1. 11	16.00–20.00	Clarion Grandhotel Zlatý Lev, Gutenbergova 3, Liberec 1
čtvrtek	1. 11	16.00–20.00	Clarion Congres Hotel, Špitálské náměstí 3517, Ústí nad Labem
sobota	3. 11	9.00–13.00	Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39, Brno
sobota	3. 11	9.00–13.00	Teoretické ústavy LF UP Olomouc, Hněvotínská 3, Olomouc
pondělí	5. 11	16.30 - 20.30	Aula SZŠ, Příluky 372, Zlín
úterý	13. 11	16.00–20.00	Hotel Zlatá Štika, Štrossova 127, Pardubice
středa	14. 11	17.00–21.00	presbytář Hotelu Gustav Mahler, Křížová 4, Jihlava
čtvrtek	15. 11	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, Praha 2
sobota	17. 11	9.00–13.00	Šafránkův pavilon, alej Svobody č. 31, Plzeň
úterý	20. 11	16.00–20.00	Hotel Imperial, Tyršova č. 6, Ostrava
středa	21. 11	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, Praha 2
středa	28. 11	16.00–20.00	Clarion Congress Hotel, Pražská třída 2306/14, České Budějovice

Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle nového Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou ČLK pro přidělení kreditů je zaslání odpovědí v písemné podobě na odpovědním lístku nebo elektronicky na www.svl.cz, a to **nejpozději do 20. 11. 2018**.

Písemné odpovědi zasílejte na adresu: Oddělení vzdělávání SVL ČLS JEP, Sokolská 31, 120 00 Praha 2.

Získané kredity budou úspěšným řešitelům připočítány k ročnímu souhrnnému certifikátu člena SVL ČLS JEP.

Lékařům, kteří se nemohou prokázat číslem člena SVL ČLS JEP, kredity bohužel přiděleny nebudou.

Správné odpovědi z čísla 7/2018: 1a, 2bc, 3c, 4b, 5b, 6b, 7abc, 8abc, 9ac, 10c

ZNALOSTNÍ TEST JE HODNOCEN 2 KREDITY ČLK

1. Kvalita přípravy střeva za použití nízkoobjemového polyethylenglykolu + kyselina askorbová (PEGA) je:

- a) přinejmenším srovnatelná jako 4 L PEG
- b) lépe snášena než 4 L PEG
- c) nikdy nebylo porovnáváno s 4 L PEG

2. Rozdělením nízkoobjemového polyethylenglykolu + kyselina askorbová (PEGA) do dvou dávek dosáhneme uspokojivé přípravy u:

- a) 50 % osob
- b) 65 % osob
- c) 86 % osob

3. Lékem první volby u hypertenze nedostatečně kontrolované trojkombinací (blokátor systému renin-angiotenzin + blokátor vápníkového kanálu + thiazidové diuretikum) je dle aktuálních doporučení:

- a) spironolakton
- b) alfa blokátor
- c) beta blokátor

4. U kterých antimikrobiálních léčiv bylo nalezeno zvýšené riziko hypoglykemií, pokud byly podány u pacientů s deriváty sulfonylurey?

- a) klarithromycin
- b) kotrimoxazol
- c) amoxicilin

5. Které z následujících léčiv nezhoršují gastrointestinální toleranci metforminu?

- a) gliptiny
- b) citalopram
- c) verapamil

6. Jaké jsou tři součásti problematiky alokace zdrojů ve zdravotnictví?

- a) finance
- b) edukace (náležitá vzdělanost lékařů v celém spektru lékařských oborů)
- c) geografická dostupnost

7. CAT je:

- a) americká škála pro CHOPN k hodnocení symptomů od 1 do 40
- b) britská škála pro stupnici hodnocení symptomů CHOPN a uvádí se v jednotkách od 0 do 40
- c) je hodnocení CHOPN podle spirometrie

8. Co patří do edukace pacienta s CHOPN:

- a) odvykání kouření
- b) podpora změny životního stylu, minimálně chůze 6000 kroků za den
- c) vyhledávání dalších komorbidit- jako ICHS, Anémie, Osteoporóza

9. Acitretin:

- a) je indikován u pacientů s těžkou ložiskovou psoriidou, ale je vhodný i u erytrodermické a pustulosní formy
- b) u pacientů s mírnou formou psoriidy
- c) není vhodný u pacientů s vyšší hladinou lipidů

10. U pacienta s psoriidou:

- a) doporučujeme pátrat po ložiscích fokální infekce
- b) závažnost psoriidy hodnotíme pomocí PASI score
- c) u těžkých forem je doporučena biologická terapie

Správné mohou být 1–3 možnosti.

Využijte tři platné pokusy o vyřešení tohoto testu elektronickou cestou na adrese www.svl.cz.

ODPOVĚDNÍ LÍSTEK – TEST Č. 8/2018

Jméno a příjmení _____

Adresa pracoviště _____

Členské číslo SVL (povinný údaj)
(bez tohoto čísla nemohou být kredity přiděleny)

Zakroužkujte 1–3
správné odpovědi:

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1 a b c | 6 a b c |
| 2 a b c | 7 a b c |
| 3 a b c | 8 a b c |
| 4 a b c | 9 a b c |
| 5 a b c | 10 a b c |

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ

PLNOU VERZI ČASOPISU
VČETNĚ INZERCE
NALEZNETE V INTERNÍ SEKCI
WWW.SVL.CZ