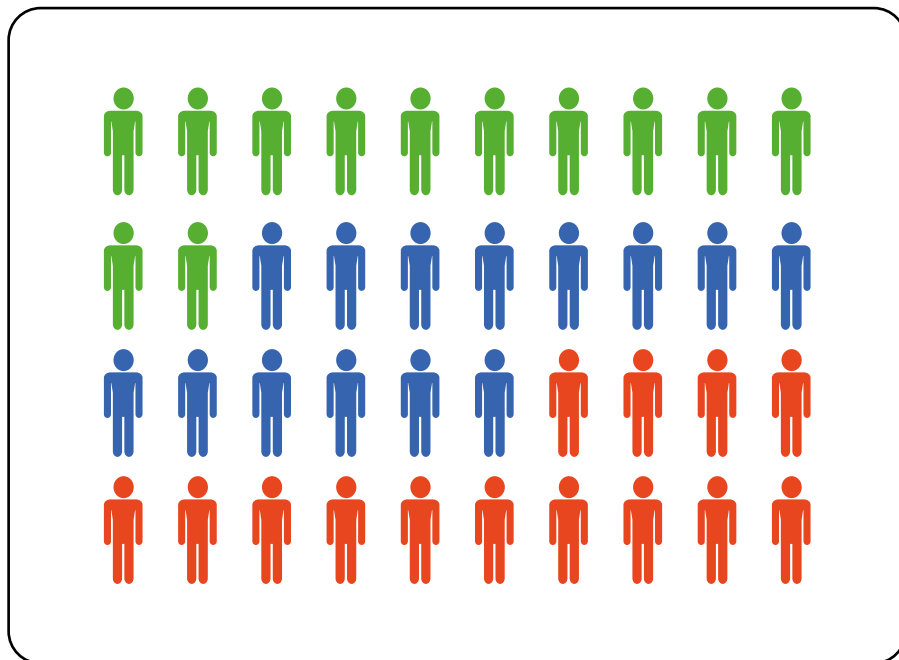




PRACTICUS

pro praktické lékaře zdarma • č.2/2024 • ročník 23



TÉMA:

**Screening karcinomu prostaty od 1. 1.
2024, pilotní program v České republice**

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

OBSAH

PRACTICUS

odborný časopis SVL ČLS JEP
2/2024, ročník 23

INFO SVL

- 04 **EDITORIAL**
MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.
- 05 **SCREENING KARCINOMU PROSTATY OD 1. 1. 2024, PILOTNÍ PROGRAM V ČESKÉ REPUBLICE**
MUDr. Otto Herber

ODBORNÝ ČLÁNEK

- 07 **PROBLEMATIKA MOČOVÉ INKONTINENCE U ŽEN**
MUDr. Jiří Kladenský
- 12 **LÉKOVÉ INTERAKCE TAKROLIMU: CO BY PRAKTIČTÍ LÉKAŘI MĚLI VĚDĚT?**
MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár
- 20 **TUBERKULÓZA – NOVINKY V LEGISLATIVĚ A STRUČNÝ PŘEHLED VÝSKYTU ONEMOCNĚNÍ V ČESKÉ REPUBLICE, ZÁKLADY DIAGNOSTIKY A LÉČBY**
Vejrnych J, Ambroz M, Sova M. MUDr. Jaroslav Vejrnych

ZÚČASTNILI JSME SE

- 24 **RCGP KONFERENCE V GLASGOW A PŘEDKONFERENCE STÁŽ V LONDÝNĚ**
MUDr. Tomáš Maňhal
- 27 **SPOLEČNÝ WORKSHOP MLADÝCH GERIATRŮ A MLADÝCH PRAKTIKŮ**
MUDr. Natálie Kerhartová

AKTUALITY

- 28 **LÉČBA KATARAKTY: JAKÉ JSOU NEJČASTĚJŠÍ OBAVY PACIENTŮ?**
- 29 **VIROVÁ ONEMOCNĚNÍ JAKO NETYREOIDEÁLNÍ PŘÍČINY VÝKYVŮ TSH**

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 Konšťacký, 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. et MUDr. Jiří Bartoš, MUDr. David Bergmann, MUDr. Ludmila Bezdíčková, MUDr. Lenka Bilková, MUDr. Pavel Brejník, doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Rudolf Červený, Ph.D., MUDr. Šárka Drbalová, MUDr. Jiří Havránek, MUDr. Otto Herber, MUDr. Ambrož Homola, Ph.D., MUDr. Jiří Horký, MUDr. Kateřina Javorská, MUDr. Igor Karen, MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc., MUDr. Norbert Král, MUDr. Vladimír Marek MUDr. Astrid Matějková, MUDr. Petra Mestická, MUDr. Dana Moravčíková, MUDr. Cyril Mucha, MUDr. Claudia Ondrušová, MBA, MUDr. Miloš Ponížil, doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Bohumil Skála, Ph.D., MUDr. Helena Stárková, MUDr. Jan Šindelář, MUDr. Petr Šonka, MUDr. Josef Štolfa, MUDr. Sylva Táborská

Spolupracovnice časopisu:

Andrea Vrbová, Barbora Kyselová

Náklad 6 000 ks. • • • Vychází 10x ročně.

Pro praktické lékaře v ČR zdarma. Roční předplatné pro ostatní zájemce **800 Kč.** • • • Přihlášky přijímá redakce. Toto číslo bylo dáno do tisku 23. 2. 2024 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, 2024

EDITORIAL



MUDr. Stanislav Konšťacký, CSc.
Šéfredaktor časopisu Practicus

Milé kolegyně, milí kolegové,

po krátké odmlce, mnou nezaviněné, vás opět s radostí provedu naším letošním druhým číslem.

Dovolte mi malou vzpomínku za uplynulým rokem, ve kterém jsme vám přinesli 91 odborných a informativních článků. Věřím, že ani letos nepolevíme a zařadíme se mezi časopisy, které vás osloví. V tomto roce vstupujeme již do 23. ročníku našeho periodika.

Hned první sdělení dr. Herbera, místopředsedy společnosti, se týká Pilotního programu skríningu časného záchytu karcinomu prostaty, který může být vzhledem k charakteru tohoto onemocnění velmi důležitý. Karcinom prostaty patří k nejčastějším ze zhoubných onemocnění, která postihují mužskou populaci. Jak postupovat při výběru pacientů zařazených do programu, jak často provádět odběr PSA a další informace jsou součástí tohoto sdělení.

Dr. Kladenský nás informuje o onemocnění postihujícím především ženy, a to je inkontinence. Popisuje, jaké jsou typy tohoto onemocnění, jaké máme možnosti k její léčbě a jaké jsou vhodné přístupy k diagnostice.

Spolu s rozvojem medicíny se zvyšuje počet transplantací a s tím je i spojená speciální medicína tacrolinem a cyklosporinem. Dr. Prokeš a dr. Suchopár informují o tom, jaké jsou účinky těchto inhibitorů kalcineurinu a jaká úskalí mohou vzniknout při nesprávném dávkování dalších léků.

Dr. Maňhal nás informuje o RCGP konferenci v Glasgow a předkonferenční stáži v Londýně a porovnává primární péči u nás i za kanálem La Manche. Přidává i zajímavý pohled na fungování skupinových praxí.

Další sdělení, a sice o Společném workshopu mladých praktiků a geriatrů je od dr. Kerhartové, která je ve specializační přípravě ve všeobecném praktickém lékařství.

Jak vidíte, opět jsme přinesli několik informací, z nichž si jistě najdete témata která vás zaujmou.

Screening karcinomu prostaty od 1. 1. 2024, pilotní program v České republice



MUDr. Otto Herber

praktický lékař Kralupy nad Vltavou
místopředseda SVL ČLS JEP

Vážené kolegyně, vážení kolegové, přílohou tohoto čísla je Doporučený postup „Léčba vybraných urologických onemocnění“. Tento článek doplňuje podrobněji kapitolu „Populační pilotní program časného záchytu karcinomu prostaty“.

V posledních letech jsou evropskými autoritami pro definovanou skupinu mužů zvažovány programy zaměřené na časný záchyt karcinomu prostaty, založené na opakovaném plošném vyšetřování hladin PSA.

V provedených studiích dochází díky screeningu k redukci specifické úmrtnosti na toto onemocnění. V České republice ročně onemocní tímto nádorem okolo 8000 mužů, což je téměř třikrát více než před přibližně 20 lety. Vyšší výskyt nádorů prostaty je vysvětlován jednak stárnutím populace, jednak nárůstem vyšetřování PSA, které je však náhodné a nepravidelné. Ročně umírá na tento nádor přibližně 1500 mužů a v současné době žije v české populaci více než 70 000 mužů s historií tohoto onemocnění. Alarmující je, že i přes všechnu aktivitu v rámci onkologické prevence je velká skupina pacientů ve vysokém stádiu onemocnění (stádium III a IV). V roce 2020 to bylo více než 20 % z celkového počtu diagnostikovaných karcinomů prostaty. Proto je časná diagnostika této nemoci v její latentní fázi zcela zásadní.

Je tedy opodstatněný předpoklad, že díky koordinovanému screeningu budou častěji odhalena i časná stadia karcinomu, klinicky dosud nemá, která by se za jiných okolností ještě neprojevila.

V ČR se zavádí screening od 1. 1. 2024. (Viz Věstník ministerstva zdravotnictví ČR vydaný 10. 8. 2023 <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-11-2023/> resp. kapitola 4a.-4e.)

Populační pilotní program časného záchytu karcinomu prostaty

Cílová populace

Podle Evropské urologické asociace (EAU) (<https://uroweb.org/guidelines/prostatecancer/chapter/diagnostic-evaluation>) by mělo být testování PSA prováděno u dobře informovaných mužů z věkové skupiny 50 až 70 let. V případě, že se karcinom prostaty vyskytuje u příbuzných v přímé linii (otec, syn), tak je vhodné screening zahájit už ve 45 letech.

Metodika výběru vhodných účastníků populačního pilotního programu.

Na základě publikovaných souhrnů a doporučení je cílová populace pro oslovení do screeningu definována jako muži ve věku 50–69 let (+364 dní), bez anamnézy karcinomu prostaty a bez suspekce na karcinom prostaty. Velikost populace ČR v dané věkové kategorii je dle dat ČSÚ více než 1,3 mil. mužů a modelový odhad počtu účastníků se mužů během prvního roku programu činí více než 300 tisíc mužů. Do programu budou osloveni i muži, kteří jsou v dispenzární péči pro jiné onkologické onemocnění ve věku 50–69 let (+364 dní) s perspektivou dožití nejméně 10 let. U mužů ve věku 70 a víc let v dobrém zdravotním stavu (performance status), s očekávanou délkou života 10-15 let, lze postupovat dle stejného schématu. Výběr vhodných osob pro zařazení do populačního pilotu programu časného záchytu karcinomu prostaty je třeba předem zvážit. Je nutné přihlídnout k okolnostem, které mohou snížit přínos časného záchytu nebo ochotu dané osoby zapojit se do celého procesu. Může se jednat o výskyt vážných komorbidit, zdravotní stav limitující délku života nebo případně omezená schopnost podstoupit případnou multidisciplinární léčbu karcinomu prostaty apod.

Všeobecní praktičtí lékaři (VPL)

Úlohou praktických lékařů je výběr vhodných mužů pro oslovení do programu na základě jejich souhlasu, splnění věkových kritérií 50–69 let (+364 dní) a s perspektivou dožití nejméně 10 let, kteří dosud nebyli v péči urologa (URL). Pokud osoba se zařazením do screeningového programu nesouhlasí, bude znovu oslovena každé 2 roky (dle schváleného schématu – obrázek 1) až do dosažení horní věkové hranice pro tento screening.

Edukační fáze: VPL muži vysvětlí důležitost, smysl, význam a možná rizika odběrů na stanovení celkové PSA pro prevenci rakoviny prostaty a informuje je o dalších krocích, které následují po obdržení výsledků z laboratoře.

Management dalšího postupu: po obdržení výsledků z laboratoře je s nimi muž seznámen a zařazen do příslušné skupiny dle konkrétních hodnot, kde jsou současně stanovena pravidla pro další postup. VPL vykáže zdravotní pojišťovně pro každou situaci příslušný výkon managementu časného záchytu karcinomu prostaty (výkon 01130) a k tomu příslušný signální kód (signální kód 01134 – odmítnutí, 01131 – PSA do 1,0 µg/l, 01132 – PSA 1,0–2,99 µg/l, 01133 – PSA 3,0 µg/l a více). V případě, že je hodnota PSA do 1,0 µg/l, přichází muž ke kontrolnímu odběru za 4 roky. V případě, že je hodnota PSA 1,0–2,99 µg/l, kontrolní odběr by měl být proveden za 2 roky. Pokud je hodnota PSA 3,0 µg/l a více, je muž předán do péče urologa. Signální kód 01134 – odmítnutí je nutné vykázat v jakékoli fázi screeningu, když se pacient rozhodne dále ve screeningovém programu nepokračovat.

Vrácení zpět do péče praktického lékaře: v případě odeslání pacienta na URL pracoviště a jeho převzetí do péče urologem, končí role VPL v této fázi a další péče je plně v kompetenci navazujících odborností. Pacient může být vrácen do péče VPL na základě písemného doporučení specializovaného pracoviště urologie či onkologie (ONK), a to v případech, kdy je spolehlivě vyloučena malignita, léčba pacienta na URL, ONK či pracovišti jiné odbornosti je ukončena a jsou splněny podmínky pro jeho další sledování praktickým lékařem.

V souvislosti se screeningem je nutné vykazování následujících kódů s dg. Z12.5 screeningové vyšetření specializované na novotvar prostaty: (246 bodů)

Vykazování zdravotního výkonu zdravotní pojišťovně:

- 01130: MANAGEMENT ČASNÉHO ZÁCHYTU KARCINOMU PROSTATY
- 01131: PSA DO 1,0 µG/l
- 01132: PSA 1,0–2,99 µG/l
- 01133: PSA 3,0 µG/l a víc
- 01134: ODMÍTNUTÍ ZAŘAZENÍ DO PROGRAMU

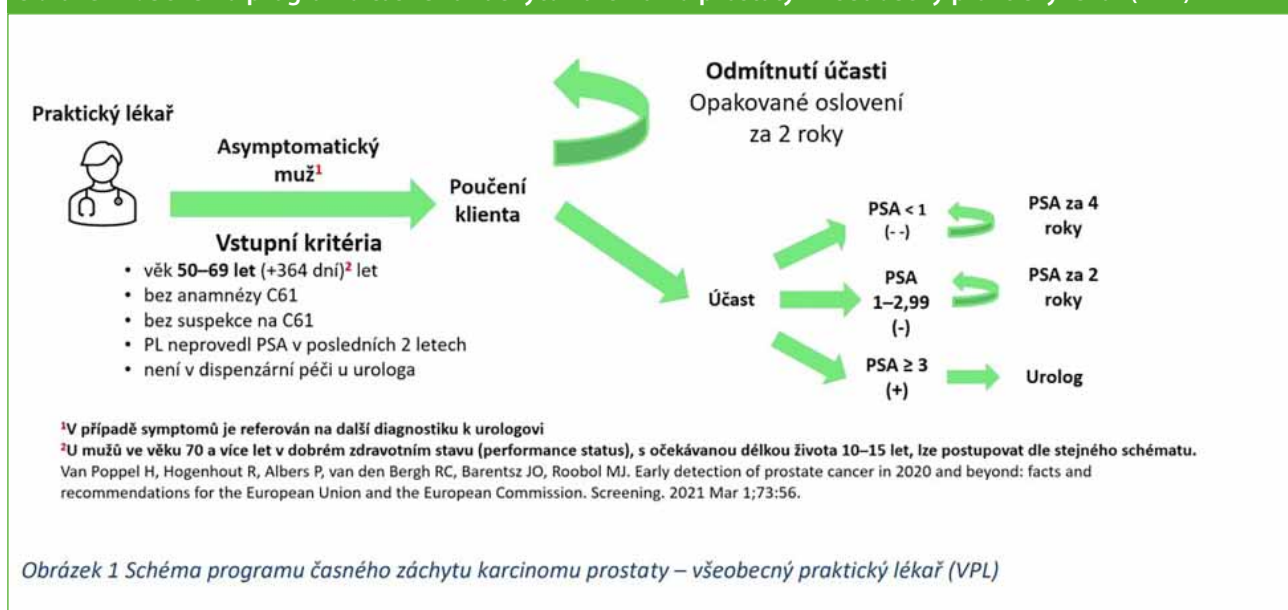
Závěr

Primárním cílem populačního pilotního projektu je využít jednoduchý, levný a dostupný marker – PSA, který můžeme použít pro rozhodnutí o indikaci k dalšímu došetření, případně biopsii a eliminovat přechod karcinomu do klinicky rozvinutého stádia s náročnou léčbou a špatnou prognózou. Zároveň je dalším cílem nastavit a vyhodnotit navržené postupy pro časný záchyt CaP. Pětileté relativní přežití u pacientů ve stadiích 1, 2 a 3 totiž dosahuje téměř 100 % a u nemocných ve 4. stadiu již pouze přibližně 40 %! Včasná diagnóza nemoci v méně pokročilém stadiu představuje pro pacienta daleko lepší prognózu, má vyšší úspěšnost léčby a pro pacienta je méně zatěžující.

Použitá literatura:

1. Metodika realizace populačního pilotního programu časného záchytu karcinomu prostaty v ČR
2. Dokument připravený členy Kulatého stolu pro přípravu populačního pilotního programu časného záchytu karcinomu prostaty
3. Doporučený postup SVL ČLS JEP Novelizace 2024
4. Věstník ministerstva zdravotnictví ČR vydaný 10. 8. 2023

Obrázek 1: Schéma programu časného záchytu karcinomu prostaty – všeobecný praktický lékař (VPL)



Problematika močové inkontinence u žen



MUDr. Jiří Kladenský
UROINTEGRITAS s.r.o., Brno

Neschopnost ovládat držení moči patří mezi jedny z nejméně stresujících a ponižujících stavů v životě každé takto postižené ženy, neboť následky močové inkontinence (MI) se promítají do všech oblastí osobního i společenského života.

Podle definice Mezinárodní společnosti pro inkontinenci (ICS) je inkontinence stav, kdy dochází k nechtěnému samovolnému úniku moči, který způsobuje postiženému jedinci velmi nepříjemný zdravotní, hygienický a sociální problém a který je objektivně prokazatelný.

Různou mírou inkontinence může trpět žena v jakémkoli věku, ale prevalence inkontinence stoupá s věkem ženy. V literatuře se uvádí 30-50% výskyt močové inkontinence u žen starších 65 let, s přibývajícím rokem se výskyt inkontinence dále progresivně zvyšuje. Uvedená čísla však budou v praxi nepochybně vyšší, vzhledem k ostychu starší populace svěřit se se svým problémem lékaři či rodinným příslušníkům.

Rizikovými faktory jsou věk, nadváha, menopauza, počet porodů, nízká hladina estrogenů, metabolická onemocnění (např. diabetes mellitus), neurologické nemoci (Parkinsonova choroba, Alzheimerova nemoc, roztroušená skleróza, stav po cévní mozkové příhodě apod.)

Dále infekce močových cest, zejména trvalá a neléčebná, porucha hybnosti, zácpa, u urgentní formy MI hraje výrazně negativní roli psychický stres, zejména opakovaný či trvalý.

Podle příčiny vzniku MI rozdělujeme do těchto následujících skupin:

Urgentní (nutkavá) inkontinence - je charakterizována nechtěným únikem moči, který způsobují nechtěné a nepřiměřené stahy močového měchýře při náhlé (urgentní) potřebě močit. Proto souvisí s tzv. hyperaktivním močovým měchýřem. Urgentní MI může být způsobena močovou infekcí, demencí, nádorem mozku, poraněním mozku, míchy nebo pánve, řadou neurologických nemocí (např. stav po mozkové cévní příhodě

apod.). Hyperaktivitu moč. měchýře výrazně zhoršuje psychický stres a prochlazení, zejména v oblasti pánve a dolních končetin.

Stresová (zátěžová) inkontinence - vzniká při fyzické aktivitě v důsledku vzestupu nitrobřišního tlaku, který se v odborné terminologii nazývá stres (nemá tedy nic společného se stresem psychickým). K úniku moči dochází, pokud tlak v moč. měchýři převyšuje tlak v oblasti svěrače. Moč uniká bez pocitu nucení na mikci třeba při zvedání těžkých břemen, při kýchnutí či kašli, cvičení nebo smíchu. U žen je tento typ inkontinence nejčastější.

Směšená inkontinence - představuje kombinaci obou přechodných typů. Proto léčba u smíšené inkontinence kombinuje terapeutické postupy určené jak pro urgentní, tak stresovou inkontinenci.

Reflexní inkontinence - souvisí s neurologickými onemocněními nebo poraněním míchy, kdy dochází ke ztrátě volní kontroly nad procesem močení. Moč. měchýř se tudíž vyprazdňuje bez pocitu předchozího nutkání - reflexně, jako např. u kojence.

Paradoxní inkontinence (z přetékání) - tato forma znamená samovolné odtékání moči po kapkách z přeplněného moč. měchýře při zablokování močové trubice, které mohou způsobit např. nádory moč. měchýře či uretry nebo močový kámen. Tato forma inkontinence se ale vyskytuje nejčastěji u mužů, kdy příčinou je zvětšená prostata.

Základem úspěšné léčby MI je určit správně typ inkontinence a její příčinu.

Proto správná **diagnostika inkontinence** s určením jejího typu je pro určení strategie léčby velmi důležitá.

V osobní anamnéze pacientky se soustředíme na příznaky onemocnění a cílenými dotazy se pokoušíme odlišit typ inkontinence. Mezi důležité údaje patří zejména: délka obtíží, počet mikcí za den a za noc, intervaly mezi mikcemi, přítomnost urgencí a schopnost močení oddálit apod. Důležitá je také informace o množství moči v jednotlivých porcích. Specializované **dotazníky** objektivizují potíže pacienta a zároveň pomáhají stanovit spokojenost pacienta s léčbou. Nejčastěji je používán **Gaudenzův dotazník**, který nám pomáhá v odlišení stresové formy inkontinence od urgentní. **Mikční deník** umožňuje objektivizovat frekvenci močení, případně noční močení, urgence a únik moči. Dává přehled o příjmu tekutin, celkové diuréze, ale i o velikosti jednotlivých porcí moči.

Vyšetření moči chemicky, vyšetření močového sedimentu a kulturační vyšetření moči nás informuje o tom, nemá-li pacientka močovou infekci, která může inkontinenci vyvolávat nebo zhoršovat. Znalost patogenu pak umožňuje cílené přeléčení uroinfekce.

Ze zobrazovacích metod je nejdůležitější **ultrazvukové vyšetření**, které nám poskytne obraz o stavu horních a dolních moč. cest, nezbytnou součástí ultrazvukového vyšetření je vyšetření na stanovení postmikčního rezidua, které nám dává informaci o vyprazdňovací funkci moč. měchýře (což je důležité zejména u neurogenních moč. měchýřů). Někdy můžeme indikovat i provedení **magnetické rezonance (MRI)**, která poskytuje možnost vyšetřit měkké tkáně pánevního podpůrného aparátu.

Urodynamické vyšetření, které v urologii patří k vysoce specializovanému vyšetření, neprovádíme u každé pacientky s inkontinencí, pouze v případech např. plánovaného chirurgického řešení inkontinence, dále u pacientů nereagujících na dosavadní terapii a u pacientů s neurogenním močovým měchýřem.

V indikovaných případech provádíme **cystoskopické vyšetření**, které nám ozřejmí anatomické a morfologické vztahy v moč. měchýři a v uretře. Cystoskopické vyšetření je nezbytné u pacientek s hematurií a s urgentní inkontinencí nereagujících na běžnou terapii. Přínosem v diagnostice inkontinence jsou i poměrně jednoduché **funkční testy**, jako Marshallův nebo Bonneyho test, kdy u pacientky dojde při naplněném moč. měchýři k úniku moči, pokud zakašle. Poté při podepření uretry prstem a zopakování testu již k inkontinenci nedojde.

K dalším doporučeným testům patří **Pad test**, což je metoda vážení vložek, která umožňuje objektivizovat množství nedobrovolně uniklé moče za 24 hodin, a tím určit stupeň inkontinence.

Léčba inkontinence

Strategie léčby pro urgentní inkontinenci a pro inkontinenci stresovou je natolik rozdílná, že si popíšeme léčebné postupy pro každý tento typ inkontinence zvlášť:

Léčba urgentní inkontinence

Léčba urgentní inkontinence je téměř výhradně konzervativní, v terapii této inkontinence hraje nejvýznamnější úlohu farmakoterapie. Základem léčby jsou **anticholinergika**, která působí inhibičně na svalovinu moč. měchýře. Snižují svalovou sílu a tonus detruzoru měchýře, a tak dochází ke snížení urgencí a frekvence močení, a tím k redukci inkontinence. Aktuálně jsou zlatým standardem léčby **antagonisté muskarinových receptorů a beta adrenergní agonisté**, které inhibují beta receptory ve svalovině moč. měchýře.

Jak jsme již uvedli, urgentní inkontinence je způsobena hyperaktivitou detruzoru moč. měchýře. Svalová vlákna detruzoru obsahují muskarinové M-receptory, jejichž prostřednictvím lze kontraktilitu detruzoru ovlivnit. Antagonisté muskarinových receptorů způsobují kompetitivní inhibici acetylcholinu na těchto receptorech, čímž je zablokují, což má za následek relaxaci hladkého svalstva moč. cest. Tato léčba u žen většinou výrazně snižuje urgence, a tím i urgentní formu inkontinence, čímž dochází k podstatnému zlepšení kvality života. Vzhledem k tomu, že tyto M-receptory se nachází i v jiných tkáních těla, např. v epiteliálních buňkách slinných žláz, v myokardu, v gastrointestinálním traktu, v akomodačních svalech oka, v periferních nervových buňkách nebo v centrální nervové soustavě, mohou tyto léky vyvolávat u některých jedinců nepříjemné vedlejší účinky, jako např. xerostomii (sucho v ústech), obštipaci, nevolnost, arytmiie, poruchy akomodace. Tyto vedlejší účinky sice nebývají příliš časté, ale při jejich výskytu je pak nutno tuto terapii vysadit, event. redukovat užívanou dávku léčiva. V každém případě tato antimuskarinika se nedoporučují u pacientů s myastenií gravis, u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, u pacientů s ulcerózní kolitidou a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin (z důvodu eliminace léčiva močí a stolicí).

Mezi zástupce skupiny **antagonistů muskarinových receptorů** patří: **tropium chlorid, oxybutinin, propiverin, solifenacin, fesoterodin a darifenacin**. První tři jmenované byly na našem trhu nejdříve a jsou historicky řazené mezi antimuskarinika první linie. Vzhledem k méně selektivnímu působení však mají více nežádoucích účinků než antimuskarinika druhé linie.

Tropium chlorid je nejčastěji užívané farmakum, jeho významnou vlastností pro užití u seniorů je fakt, že neprochází hematoencefalickou bariérou, a proto má minimální nežádoucí efekt na kognitivní funkce. Doporučená denní dávka je 45 mg,

Oxybutinin je určen k léčbě hyperaktivního moč. měchýře, u idiopatické formy, při neurogenně podmíněném onemocnění, jako je roztroušená skleróza nebo spina bifida. Obvyklá dávka pro dospělého je 5 mg 2-3x denně.

Propiverin je určen k léčbě pacientů s idiopatickou nebo neurogenní hyperaktivitou detruzoru. Standardní dávka pro dospělého je 15 mg 1-3x denně.

Solifenacin patří již mezi antimuskarinika druhé linie a v dnešní době je nejčastěji používaným farmakem v léčbě urgentní MI. Jde o vysoce selektivní preparát působící na M3 receptory a jeho výhodou je působení

ní především na močové cysty s minimálním účinkem na další M receptory, a má tedy minimální nežádoucí účinky, které jsou charakteristické pro ostatní anticholinergika. Díky dlouhému biologickému poločasu se podává 5 mg nebo 10 mg 1x denně.

Fesoterodin se řadí mezi novější preparáty. Jedná se o anticholinergikum se selektivním účinkem na M-receptory moč. cest. Protože částečně prostupuje hematoencefalickou bariérou, může vyvolávat poruchy spánku.

Darifenacin je rovněž preparát se selektivním účinkem na M3 receptory. Vzhledem k nízké liposolibilitě nemá prakticky žádné vedlejší účinky na CNS. Zahajovací dávka je 7,5 mg 1x denně, podle potřeby je po dvou týdnech dávku možno zvýšit na 15 mg denně.

V současné době je jedinou alternativou k anticholinergikům preparát **mirabegron**.

Jedná se o beta adrenergního agonistu. Receptory beta-3 se nacházejí především ve svalovině moč. měchýře. Výhodou působení mirabegronu na beta-3 receptory je, že se detruzor uvolňuje v jímací fázi. Tím se zvyšuje kapacita moč. měchýře a snižuje se frekvence mikcí. Mirabegron také jako jediný lék pro urgentní inkontinenci lze podávat u glaukomu s uzavřeným úhlem. Navíc tento preparát lze kombinovat s anticholinergiky.

Další možností v léčbě urgentní formy inkontinence je metoda tzv. **biofeedbacku**.

Tato metoda léčby umožňuje pacientkám lépe si uvědomit funkci svalů pánevního dna a postupně nacvičit volní ovládání svalů pánevního dna, a posílit tak svěračový mechanismus.

Při této metodě se používají povrchové nebo dutinové sondy.

Elektrostimulační terapie

Principem této metody léčby urgentní inkontinence je zamezit mimovolním kontrakcím svaloviny měchýře. Toho lze dosáhnout třemi způsoby: první způsob je přímá stimulace svaloviny měchýře, druhý spočívá ve stimulaci svěračového mechanismu a třetí spočívá v elektrostimulaci kožních ploch, které jsou nervově spojeny s nervy ovlivňující stahy svaloviny měchýře (např. nad kotníkem dolní končetiny).

Léčba stresové inkontinence

Léčbu stresové inkontinence rozdělujeme na konzervativní a operační. Úspěšná léčba stresové inkontinence se řídí zásadou individuálního přístupu pro každou jednotlivou ženu.

Konzervativní terapii zahajujeme všude tam, kde stupeň inkontinence je nižší a kde eventuelní operace by mohl přinést rizika větší než samotné symptomy inkontinence. Lehkou formu stresové inkontinence se proto pokoušíme léčit nejdříve nechirurgicky. Na prvním místě konzervativní terapie je vhodná **rehabilitace (posilování) pánevního dna**. Svaly pánevního

HLEDÁME LÉKAŘE L2 - L3 PRO ORDINACI VPL NERATOVICE (20 min od Prahy)

KONTAKT:

+420 773 545 225

kariera@vseobecnylekar.cz

VŠEOBECNÝ
LÉKAŘ

- **finanční odměna až 90 000 Kč** čistého/měsíc při plném úvazku (30 hodin/týdně)

- **flexibilní volba ordinačních hodin** – 4 denní pracovní týden

- **vhodné i pro lékaře jiných oborů** či před atestací VPL, dohled zkušeného školitele zajištěn

- **5 týdnů dovolené** a 3 dny sick days

- **moderně vybavená ordinace** (EKG, CRP, INR, TK Holter, ABI)

- **podpora od silného administrativního týmu** (kódování, provoz ordinace)

- **možnost částečného úvazku**

- **příspěvek na vzdělávací akce** až do výše 20 000 Kč/ročně

- firemní **rekreační objekty**

WWW.VSEOBEKNYLEKAR.CZ

dna mají tři základní funkce: podpůrnou, posturální a sfinkterovou. Inervace je zajištěna cestou pudendálního nervu. Pánevní dno je tvořeno čtyřmi vrstvami!, z nichž druhá a třetí vrstva se velkou měrou podílí na mikčném aktu a kontinenci moči! Základy této rehabilitační metody popsal již americký gynekolog Arnold Kegel v roce 1948, proto se těmto cvikům často říká Kegelovy cviky. Princip tohoto cvičení spočívá v několika kontrakcích pánevního dna kontrolovaných přiloženými prsty do poševního introitu.

Cílem cvičení je zvýšit napětí a kontrolu svalových vláken pánevního dna, jejichž dokonalá koordinace zajišťuje schopnost udržení moči. Cviků na posilování svalstva pánevního dna a jejich modifikací existuje celá řada, důležité je, že začátek cvičení by pacientky měly absolvovat pod dohledem zkušeného fyzioterapeuta, kterého jim doporučí ošetřující gynekolog nebo urolog. **Rehabilitace svalů pánevního dna představuje vhodný a důležitý doplněk léčby jak stresové, tak urgentní inkontinence!**

Další možností posílení svalů pánevního dna je také využití vaginálních závaží, kdy postupně pacientka vyměňuje lehčí závažička za těžší.

Farmakoterapie u stresové inkontinence je poměrně omezená a s malým efektem oproti farmakoterapii u urgentní inkontinence. Nejčastěji se setkáváme s **estrogení terapií**, zejména v lokální formě. Užití estrogenů vychází z předpokladu změn prokrvení a výšky poševní sliznice a močové trubice při menopauzálním poklesu hladiny estrogenů. Příznivým vlivem estrogenů na subepiteliální uretrální a periuretrální pojivovou tkáň dochází k navýšení intrauretrálního tlaku. Při této léčbě je však nutné respektovat tři absolutní kontraindikace podávání estrogenů, a to probíhající zhoubný novotvar prsu nebo děložní sliznice a hlubokou žilní trombózu.

Chirurgická léčba stresové inkontinence je po pečlivém vyšetření a stanovení přesné diagnózy tím nejlepším řešením. Cílem operace je navrácení plné

kontinence, kdy se únik moči stává pro ženu minulostí. Základem operačního řešení jsou v dnešní době **minimálně invazivní slingové (závěsné) operace** vedené **transvaginální** nebo **transobturatorní** cestou (TVT a TOT operace). Oba operační postupy jsou založeny na principu tzv. **tension free techniky**. Páska se podkládá pod močovou trubici bez tahu!, působí tedy jen jako opěra pro uretru, zvýší se tak intrauretrální tlak, a tím se zajistí dostatečná kontinence při zátěžových situacích, kdy dochází ke zvýšení intraabdominálního tlaku. Dalším operačním řešením může být tzv. **kolposuspenze dle Burche**, jejíž princip spočívá v založení parauretrálních stehů, které jsou zakotveny do oblasti ligamentum ilioinguinale. Tato operace je výhodná u pacientek se současně indikovanou operací vaječnicků a dělohy. Provádí se buď klasickou otevřenou cestou, nebo laparoskopicky, event. roboticky.

Závěr

Léčba močové inkontinence u žen závisí na jejím typu, proto je správné stanovení typu základem pro úspěch léčby. Pro každý typ inkontinence je dán určitý standardní postup.

U urgentní formy inkontinence jednoznačně dominuje léčba medikamentózní, event. v kombinaci s behaviorální terapií, u stresové inkontinence, pokud nenastane zlepšení důsledným prováděním rehabilitace svalů pánevního dna, event. jinými behaviorálními metodami, volíme operační řešení. Léčba močové inkontinence žen má v dnešní době velmi dobrou úspěšnost, proto není na místě ostych řady žen, zejména těch starších, svěřit se a mluvit o tomto problému se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo jiným pracovníkem z oblasti sociálních služeb, neboť podle statistických údajů ze Spojených států a zemí Evropské unie jen méně než jedna čtvrtina inkontinentních žen aktivně vyhledá odbornou pomoc.

HLEDÁME LÉKAŘE L2 - L3 PRO ORDINACI VPL

na částečný úvazek

KAPLICE (okres Český Krumlov)

KONTAKT:



+420 773 545 225



kariera@vseobecnylekar.cz



- **finanční odměna až 45 000 Kč** čistého/měsíc při částečném úvazku (10-15 hodin/týdně)

- **flexibilní volba** ordinačních hodin

WWW.VSEOBEKNYLEKAR.CZ

- **podpora** od silného **administrativního týmu** (kódování, provoz ordinace)

- **příspěvek na vzdělávací** akce až do výše 20 000 Kč/ročně

- vhodné i pro lékaře jiných oborů či před atestací VPL, dohled zkušeného školitele zajištěn

- **moderně vybavená ordinace** (EKG, CRP, INR, TK Holter, ABI)

Vzdělávací semináře

Hlavní témata v březnu 2024

Bilastin v léčbě alergií a jeho přínos pro pacienty (výhody a perspektivy)
Analgetika a bezpečnost pacientů, aneb co by měl vědět každý lékař

den	datum	čas	město a místo konání
sobota	2. 3.	9.00–13.00	Teoretické ústavy LF UP Olomouc, Hněvotínská 3, Olomouc
pondělí	4. 3.	16.30 - 20.30	Aula SZŠ, Příluky 372, 760 01 Zlín
středa	6. 3.	16.30 - 20.30	Hotel "U Šimla", Závodní 19/1, 360 01 Karlovy Vary
středa	6. 3.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2
středa	6. 3.	16.00–20.00	Parkhotel Plzeň, U Borského parku 31, 320 04 Plzeň
čtvrtek	7. 3.	16.00–20.00	Krajská nemocnice Liberec, Klášterní ulice 131/14, 460 01 Liberec
sobota	9. 3.	9.00–13.00	Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39, 602 00 Brno
čtvrtek	14. 3.	16.00–20.00	Clarion Congres Hotel, Špitálské náměstí 3517, Ústí nad Labem
čtvrtek	14. 3.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2
úterý	19. 3.	16.00–20.00	Hotel Imperial, Tyršova č. 6, 702 00 Ostrava
středa	20. 3.	16.00–20.00	Penzion Šenk, Chrudimská 1315 , 530 02 Pardubice
středa	20. 3.	16.00–20.00	SPA Hotel VITA, Skuherského 4, 370 01 České Budějovice
čtvrtek	21. 3.	16.00–20.00	Kongresové centrum ALDIS, Eliščino nábřeží 375, Hradec Králové
středa	27. 3.	17.00–21.00	Dělnický dům, Žižkova 1696/15, 586 01 Jihlava

Hlavní téma v dubnu 2024

Diagnostika a péče o pacienta s osteoporózou v praxi praktického lékaře

den	datum	čas	město a místo konání
čtvrtek	4. 4.	16.00–20.00	Krajská nemocnice Liberec, Klášterní ulice 131/14, 460 01 Liberec
pondělí	8. 4.	16.30–20.30	Aula SZŠ, Příluky 372, 760 01 Zlín
středa	10. 4.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2
středa	10. 4.	16.00–20.00	Parkhotel Plzeň, U Borského parku 31, 320 04 Plzeň
úterý	10. 4.	16.00–20.00	Hotel Imperial, Tyršova č. 6, 702 00 Ostrava
středa	10. 4.	16.00–20.00	Penzion Šenk, Chrudimská 1315 , 530 02 Pardubice
čtvrtek	11. 4.	16.00–20.00	Clarion Congres Hotel, Špitálské náměstí 3517, Ústí nad Labem
sobota	13. 4.	9.00–13.00	Teoretické ústavy LF UP Olomouc, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
sobota	13. 4.	9.00–13.00	Kancelář veřejného ochránce práv, Údolní 39, 602 00 Brno
středa	17. 4.	16.30 - 20.30	Hotel "U Šimla", Závodní 19/1, 360 01 Karlovy Vary
čtvrtek	18. 4.	16.00–20.00	Kongresové centrum ALDIS, Eliščino nábřeží 375, Hradec Králové
středa	24. 4.	17.00–21.00	Dělnický dům, Žižkova 1696/15, 586 01 Jihlava
středa	24. 4.	16.00–20.00	SPA Hotel VITA, Skuherského 4, 370 01 České Budějovice
čtvrtek	25. 4.	16.00–20.00	Lék.dům, Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pozvánky na semináře budou rozesílány e-mailem.

Lékové interakce takrolimu: co by praktičtí lékaři měli vědět?



MUDr. Michal Prokeš

DrugAgency a. s.



PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency a. s.

a v ovlivnění supresorové aktivity lymfocytů T. Účinky (žádoucí i nežádoucí) obou inhibitorů kalcineurinu jsou podobné, ale takrolimus inhibuje kalcineurin vyšší měrou než cyklosporin a vykazuje ještě další pozitivní účinky, které chrání transplantát před imunitní reakcí¹. Spotřeba cyklosporinu v ČR vykazuje pozvolný pokles, zatímco spotřeba takrolimu stoupá (viz obrázek 1). Lze odhadnout, že lékař s průměrným počtem registrovaných pacientů by mezi nimi měl mít průměrně jednoho pacienta, který dlouhodobě užívá takrolimus.

Cyklosporin a takrolimus patří mezi léky s úzkým terapeutickým oknem, a proto i relativně malé změny jejich plazmatických koncentrací mohou být klinicky významné. Jejich farmakokinetické vlastnosti přitom vykazují značnou interindividuální variabilitu danou zejména genetickými polymorfismy, ale také lékovými nebo potravinovými interakcemi. Lékové interakce jsou důvodem pro změny jejich dávkování. Při supratherapeutických dávkách cyklosporinu i takrolimu hrozí závažné nežádoucí účinky, a to především nefrotoxicita, vazokonstrikce (zejména v renálním parenchymu), neurotoxicita, myelosuprese a řada dalších. Při podávání těmito léky hrozí odhojení transplantátu nebo reakce štěpu proti hostiteli. Tento článek pojednává především o interakcích takrolimu s léky, které mohou být v ambulantní péči praktickými lékaři předepisovány.

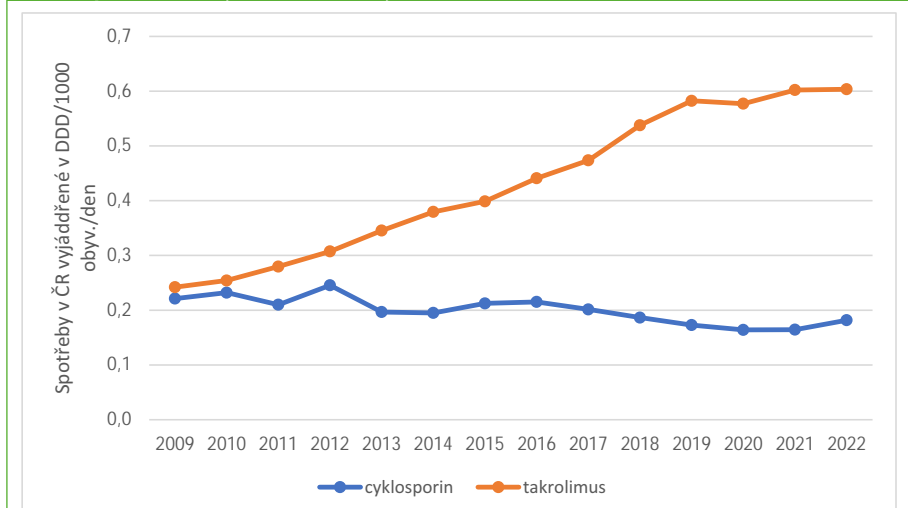
Farmakokinetické interakce: Takrolimus je substrát CYP3A4, CYP3A5 a P-glykoproteinu. Je též velmi slabý inhibitor CYP3A4 (bez klinického významu) a transportéru („pump“) P-glykoprotein (P-gp) a OATP1B1. Inhibiční působení takrolimu na CYP3A4 a P-gp je na rozdíl od cyklosporinu nevýznamné, a tak ve farmakokinetických interakcích bývá

takrolimus především obětí, jejíž koncentrace v krvi se mění působením jiných léků. Na intenzitu interakcí takrolimu má vliv přítomnost alely CYP3A4*22, která zvyšuje riziko rejeckce transplantátu ledviny² a především aktivita enzymu CYP3A5, který se na metabolizaci takrolimu významně podílí. Pokud je tato oxidáza funkční (zhruba u 14–23 % bělošské populace^{3,4}), napomáhá to k rychlejší metabolizaci takrolimu a do jisté míry chrání pacienta před lékovými interakcemi. Například ve studii⁵ u 4 pacientů užívajících takro-

Úvod

Počet transplantací v ČR narůstá a pacienti po transplantaci se dožívají stále delšího života, během kterého se léčí i na další choroby. Takrolimus spolu s cyklosporinem jsou inhibitory kalcineurinu, které patří mezi nejčastěji užívaná imunosupresiva po transplantaci orgánů. Pacient tyto léky v zásadě užívá až do konce života. Imunosupresivní účinek obou léčiv spočívá v inhibici proliferace lymfocytů T v časném stadiu aktivace buněk, zejména lymfocytů T s funkcí helperů

Obrázek 1: Spotřeby inhibitorů kalcineurinu v ČR v letech 2009–2022 na základě dat publikovaných na webových stránkách SÚKL.



limus 7 dnů po zahájení terapie itrakonazolem došlo ke zvýšení minimálních koncentrací takrolimu v krvi přepočtených na dávku průměrně 5,6krát. Avšak u pacienta, který byl nositelem obou alel pro oxidázu s plnou aktivitou (CYP3A5*1*1), tj. tzv. extenzivního metabolizátora, nedošlo k žádné významné změně koncentrací takrolimu v krvi. Podobné výsledky přinesla i další studie². Při urychlení metabolizace takrolimu induktory CYP3A4 koncentrace takrolimu klesají a je třeba zvýšit jeho dávky.

Farmakodynamické interakce takrolimu: Především je třeba upozornit na potenciaci nežádoucích účinků, a to zejména **nefrotoxicity**. Ze vzácných nežádoucích účinků, které u cyklosporinu nebyly zjištěny, je třeba zmínit prodloužení QT intervalu a velmi vzácný, i když možný vznik **arytmie torsade de pointes** (TdP), jehož riziko může být zvýšeno dalšími léky s tímž působením: například citalopram, escitalopram, některá antipsychotika, antiemetika ze skupiny antagonistů serotoninových 5HT3 receptorů (setrony), amiodaron, sotalol, klarithromycin, některé fluorochinolony. O takrolimu je dále známo, že má **prodiabetogenní účinky**^{6,7,8}.

Inhibitory protonové pumpy a takrolimus

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou často rutinně podávány s takrolimem, cyklosporinem a dalšími imunosupresivy, neboť jsou pacienti často ohroženi vznikem gastroduodenálních vředů, které vznikají až u 39 % z nich. Etiologie vředového onemocnění GIT vzniklého po transplantaci orgánů není známá, předpokládá se, že se na ní podílejí imunosupresiva, jako jsou glukokortikoidy (např. prednison) nebo kyselina mykofenolová⁹.

Dobrá zpráva je, že v jedné populační studii¹⁰ nebylo prokázáno, že by PPI u pacientů po transplantaci ledviny, z nichž 95 % užívalo takrolimus, snižovaly glomerulární filtraci nebo že by zvyšovaly frekvenci odhojení transplantátu. To ovšem neznamená, že se jednotlivé případy klinicky významných interakcí nemohou vyskytnout. Z tabulky 1 vyplývá, že v klinických studiích sice byla prokázána pouze interakce takrolimu s lansoprazolem, avšak byla popsána řada kazuistik u dalších PPI, což napovídá, že u některých pacientů k lékové interakci dochází. Frekvence ani příčina však nejsou známy. Lze spekulovat, že u pomalých metabolizátorů CYP2C19, které mají plazmatické koncentrace PPI násobně vyšší než je obvyklé, se klinicky projeví jejich (jinak slabá) inhibice CYP3A4, která sníží metabolizaci takrolimu.

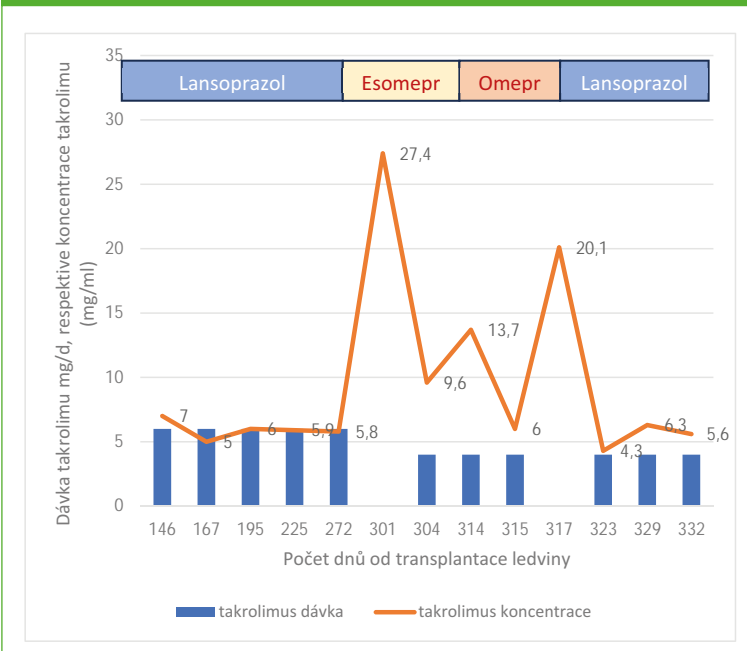
Byla popsána¹⁸ kazuistika 18leté dívky po transplantaci ledviny léčené takrolimem v denních dávkách 6 mg, mykofenolátem, prednisonem a lansoprazolem, který byl podáván v denních dávkách 30 mg. Minimální („trough“) koncentrace takrolimu v krvi byly udržovány v rozmezí 5–8 ng/ml (viz obrázek 2). Protože příslušná zdravotní pojišťovna změnila svůj pozitivní seznam léků, byla pacientka převedena z lansoprazolu na esomeprazol, což mělo za následek zvýšení koncentrací takrolimu v krvi na 27,4 ng/ml, což je vysoko nad horní hranici normálního rozmezí. Podávání takrolimu bylo na 24 hodin přerušeno a poté byl tento podáván v nižších dávkách (4 mg/den), což zpočátku vedlo k poklesu koncentrací takrolimu v krvi na 9,6 ng/ml, avšak poté k jeho vzestupu na 13,7 ng/ml. To bylo provázeno silnou nevolností se zvracením, což přetrvávalo několik posledních dnů. Podávání takrolimu bylo opět přerušeno.

Tabulka 1: Změny koncentrací takrolimu při jeho podávání s inhibitory protonové pumpy

Vysvětlivky: *název přípravku, ze kterého byly čerpány údaje SPC; AUC – plocha pod křivkou (koncentrací takrolimu v krvi), Cmax – maximální koncentrace (takrolimu v krvi)

Léčivá látka/název*	Studie	kazuistiky	Doporučené opatření držitelem registrace
Omeprazol/ Helicid	3 studie: neinteraguje ^{11,12,13} , 1 studie: malé ↓ koncentrací ¹⁴	řada kazuistik ↑ koncentrací ^{15,16,17,18}	↑ koncentrací takrolimu: častější monitoring koncentrací takrolimu a renálních funkcí
Esomeprazol/ Emanera	0	kazuistika ↑ koncentrací ¹⁸	Hlášeny případy ↑ koncentrací takrolimu: monitoring koncentrací takrolimu a renálních funkcí
Lansoprazol/ Lanzul	2 studie ^{20,21} : ↑ AUC o 31-50 %, ↑ Cmax o 40 %	řada kazuistik ↑ koncentrací ^{17,19,22}	↑ koncentrací takrolimu až o 81 %: častější monitoring koncentrací takrolimu a renálních funkcí
Pantoprazol/ Nolpaza	2 studie ^{23,24} : beze změn	-	interakce s takrolimem není zmíněna
Rabeprazol Zulfex	2 studie ^{15,20} : beze změn	1 kazuistika ¹⁷ : neinteraguje	interakce s takrolimem není zmíněna

Obrázek 2: Vliv postupného podávání lansoprazolu, esomeprazolu, omeprazolu a opět lansoprazolu na koncentrace takrolimu v krvi u 18leté dívky, podle Maguire et al, 2012(18)



no (i když to z obrázku 2 není patrné) a **esomeprazol byl nahrazen omeprazolem**. Následně došlo k opětovnému nárůstu koncentrací takrolimu. Nakonec byl **omeprazol nahrazen lansoprazolem**, který předtím pacientka snášela dobře, což vedlo k normalizaci hladin takrolimu, který pak byl podáván ve stabilních dávkách 4 mg/den a poté 6 mg/den. Bylo by možno spekulovat, že dívka tolerovala lansoprazol a netolerovala omeprazol a esomeprazol, neboť lansoprazol je méně účinný inhibitor CYP3A4 než omeprazol i esomeprazol²⁵.

Z této kazuistiky vyplývá, jak nedostatečnými informacemi o interakcích PPI s takrolimem disponujeme a že při snášenlivosti jednoho z PPI pacient nemusí dobře tolerovat PPI jiná. Pokud by u pacienta léčeného takro-

limem byla nově léčba indikována PPI a ne famotidin, který neinteraguje vůbec a postrádá škodlivé působení PPI na mikrobiom střeva, je vhodné volit PPI, které s takrolimem neinteragují, což je pantoprazol a rabeprazol.

Vzhledem k výše uvedené kazuistice je paradoxní, že nejsilnější důkazy o klinicky významných interakcích PPI s takrolimem máme právě pro lansoprazol. Ve studii²¹ u 75 pacientů léčených takrolimem v individuálně vytitrovaných dávkách byl u 20 z nichž současně podáván i lansoprazol v dávkách 30 mg denně. Vícerozměrná regresní analýza prokázala, že výše koncentrací takrolimu v krvi (adjustovaných na jeho dávku) byla ovlivněna dvěma na sobě nezávislými faktory: 1) podáváním lansoprazolu a 2) přítomností obou méně funkčních alel CYP3A5 (viz obrázek 3).

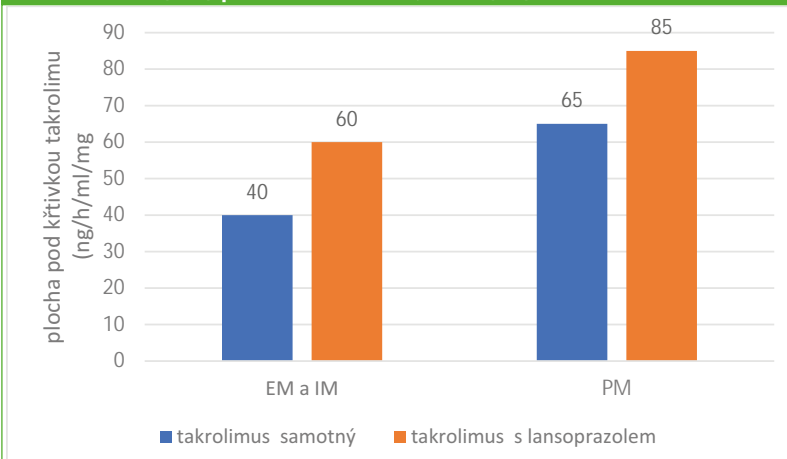
Antagonisté H2 receptorů zřejmě s takrolimem neinteragují. Ve jedné kazuistice¹⁹ poměr koncentrace/dávka (C/D) takrolimu činil 0,77, při současném podávání lansoprazolu 1,28 a při současném podávání famotidinu 0,99 ($p < 0,05$). To znamená, že u tohoto pacienta byla metabolizace takrolimu nejvíce zpomalena lansoprazolem. V rámci další kazuistiky¹⁵ bylo vypočteno, že poměr koncentrace/dávka (C/D) takrolimu byl v průběhu podávání ranitidinu zhruba mezi 0,75–0,85, v průběhu podávání omeprazolu zhruba 1,75 a při podávání rabeprazolu kolem 1,0.

Léky působící hyperkalémii a takrolimus

Hyperkalémie je u pacientů užívajících takrolimus častou příhodou, což potvrzují výsledky studie²⁶ u 103 pacientů, kteří podstoupili transplantaci plic. K hyperkalémii došlo ve fázi bez takrolimu u 5,83 % pacientů a ve fázi s takrolimem u 32,04 %. V roce 2004²⁷

byla zaznamenána hyperkalémie častěji u pacientů s takrolimem než u pacientů s cyklosporinem ($p < 0,0001$). Ve studii²⁸ u 582 pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli sledováni po dobu 6 měsíců, byla kalémie vyšší než 5,0 mEq/l identifikována u 22,7 % pacientů a kalémie vyšší než 5,5 mEq/l identifikována u 4,1 % pacientů. Současné podávání inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bylo identifikováno jako nezávislý rizikový faktor pro vznik hyperkalémie s mírou rizika 1,628 (1,05–2,64 na 95 % hladině spolehlivosti). To neznamená, že bychom se měli inhibitorům RAAS nebo spironolaktonu vyhýbat, ale že bychom měli kalémii pravidelně vyšetřovat. Ve studii²⁹ u 34 pacientů podávání takrolimu po transplantaci jater vyvolalo hyperkalémii (definovanou jako zvýšení kalémie

Obrázek 3: Vliv podávání lansoprazolu na plochu pod křivkou takrolimu (adjustovanou na dávku takrolimu) u rychlých a středně rychlých metabolizátorů CYP3A5 (PM, IM) a pomalých metabolizátorů CYP3A5 (PM) podle Miura et al, 2011(13)



nad 4,5 mEq/l) u 21 % pacientů. Držitel registračního rozhodnutí³⁰ pro přípravek Advagraf® (takrolimus) hyperkalémii považuje za velmi častý nežádoucí účinek. Vzhledem k tomu je třeba vyvarovat se vysokého příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku. Na možnost hyperkalémie v kombinaci s takrolimem upozorňuje i držitel registračního rozhodnutí pro Verospiron® (spironolakton) i pro Prestarium Neo® (perindopril).

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou s výhodou užívány k léčbě hypertenze u pacientů léčených takrolimem, neboť taková hypertenze bývá spojena s vazokonstrikcí, kterou by BKK měly zmírnit. U některých BKK však bylo prokázáno, že zvyšují koncentrace takrolimu v krvi, a to především u amlodipinu, verapamilu a diltiazemu,

o kterých je známo, že působí jako středně silné inhibitory CYP3A4, respektive amlodipin jako slabý inhibitor CYP3A4. U některých dalších byly popsány pouze kazuistiky takové interakce. Přehled současných informací je uveden v tabulce 2.

Antibiotika a takrolimus

Pro takrolimus (stejně jako pro cyklosporin) platí, že je třeba se obávat lékových interakcí s některými ATB. Přehled interakcí je obsažen v tabulce 3.

Flukloxacilin je středně silný induktor CYP3A4, a proto klinicky významně snižuje koncentrace takrolimu v krvi. Ve studii³⁷ bylo prováděno terapeutické monitorování koncentrací takrolimu v krvi u 11(9M2F) pacientů ve věku 11–72 let, kteří po transplantaci podstoupili léčbu flukloxacilinem. Vlivem souběžné léčby flukloxacilinem došlo ke snížení mediánu minimálních koncentrací takrolimu v krvi o 37,5 % (interkvartilové rozpětí: 26,5–49,7 %, p = 0,009). Po ukončení terapie flukloxacilinem došlo (ve srovnání s hodnotami v průběhu jeho podávání) ke zvýšení mediánu minimálních koncentrací

Tabulka 2: Přehled vlivů blokátorů kalciových kanálů na takrolimus; odkazy jsou uvedeny níže v textu
Vysvětlivky:

AUC – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací

C_{max} – maximální plazmatické koncentrace

C_{min} – minimální plazmatické koncentrace (trough)

* platí jen pro pacienty s alespoň jednou funkční alelou CYP3A5*1; u pacientů bez funkční alely plocha pod křivkou takrolimu vlivem jednorázově podaného amlodipinu nestoupá, je vyšší i bez působení amlodipinu cca o 150 %.

BKK	průměrné změny takrolimu	důkazy	informace držitele rozhodnutí o registraci
Amlodipin/Agen	↑ AUC 3,8krát* ↑ C _{max} 4,9krát*	1 studie ³¹ , kazuistika ³²	Riziko ↑ koncentrací takrolimu, monitorovat
Felodipin/Plendil	↑ C _{min} o 50–200 %	1 kazuistika ³³	Riziko ↑ koncentrací takrolimu, monitorovat
Nifedipin/Cordipin	nutnost ↓ dávky takrolimu	1 studie ³⁴	Riziko ↑ koncentrací takrolimu, monitorovat
Diltiazem/Diacordin	↑ C _{min} o 18-177 %	1 studie ³⁵ , 1 kazuistika ³⁶	↑ koncentrací substrátů CYP3A4, nezmiňuje takrolimus
Verapamil/Isoptin	-	-	Riziko ↑ koncentrací takrolimu

Tabulka 3: Stručný přehled interakcí takrolimu s ATB

Skupina ATB	Léčivé látky	Působení na takrolimus
Peniciliny	flukloxacilin	↓ ↓ takrolimu studie ³⁷ i kazuistiky ^{38,52}
	ostatní dostupné v ČR	neinteragují
Cefalosporiny	ceftriaxon	1 nejistá kazuistika (zvyšuje koncentrace cyklosporinu?) ³²
	ostatní	neinteragují
Makrolidy, azalidy a streptograminy	klarithromycin	↑ ↑ 1 studie ⁵² , kazuistiky ⁴⁰⁻⁴³ , ↑QT
	roxithromycin	? (zvyšuje koncentrace cyklosporinu)
	azithromycin	ojedinělé kazuistiky ⁴⁴ ↑, riziko slabé
	spiramycin	? (s cyklosporinem neinteraguje)
	klindamycin	1 kazuistika ⁴⁵ (↓), riziko minimální
Fluorochinolony	ciprofloxacin	1 kazuistika ⁴⁶ (↓), riziko minimální
	levofloxacin	1 studie ⁴⁶ : neprůkazné ↑, 1 studie ⁴⁷ : ↑ takrolimu o 25 %
Ostatní antibiotika	sulfamethoxazol a trimethoprim	potenciace nefrotoxicity, je nutno se vyhnout ³⁰
	metronidazol	↑ 2 kazuistiky ^{49,50} , 1 studie ⁴⁸ neprokázala zvýšení
	tetracykliny	?

takrolimu o 33,7 % (interkvartilové rozpětí: 22,5–51,4 %, $p=0,010$). Byla popsána³⁸ série 4 kazuistik pacientů, u kterých během podávání takrolimu souběžně podávaný flukloxacilin způsobil pokles koncentrací takrolimu, které byly provázeny rejekční reakcí. Ve studii⁵¹ u 8 pacientů užívajících takrolimus (po transplantaci plic nebo srdce) v individuálně vytitrovaných dávkách bylo po určité době léčeno i flukloxacilinem, což si vynutilo zvýšení dávek takrolimu z 3,5 mg (interkvartilové rozpětí 2,0–4,3) na 13,5 mg (interkvartilové rozpětí 9,5–20,0, $p = 0,0026$). Po ukončení terapie flukloxacilinem byly identifikovány supratherapeutické koncentrace takrolimu u 7 z 8 pacientů, medián činil 19,7 $\mu\text{g/l}$ (interkvartilové rozpětí 17,9–28,0 $\mu\text{g/l}$). Autoři uzavírají, že při současném podávání flukloxacilinu s takrolimem je třeba pečlivě sledovat koncentrace takrolimu v krvi.

Makrolidy, které klinicky významně inhibují CYP3A4, zvyšují koncentrace takrolimu v krvi. Ve studii⁵² nad databází zdravotních účtů obyvatel provincie Alberta (Kanada) bylo v letech 2008–2015 identifikováno 293 dospělých příjemců transplantátu ledviny léčených inhibitory kalcineurinu (medián věku 55 let), kterým bylo předepsáno makrolidové ATB. Cyklosporin užívalo 63 pacientů a takrolimus 213 pacientů. Celkem 38 % ($n = 112$) takovým pacientům byl předepsán **klarithromycin** nebo erythromycin (silné inhibitory CYP3A4) a 62 % ($n=181$) byl předepsán **azithromycin** (pouze slabý inhibitor CYP3A4). K následné hospitalizaci do 30 dnů od současné terapie makrolidem a inhibitorem kalcineurinu došlo u 9,8 % pacientů s klarithromycinem nebo erythromycinem a u 3,3 % pacientů s azithromycinem ($p=0,02$). Odbornost lékaře předepisujícího makrolidy byla zjištěna u 170 pacientů, v **89,4 % se jednalo o praktického lékaře**. Je pozoruhodné, že vyšetření plazmatických koncentrací kreatininu, které mohlo případně poškodit ledviny inhibitory kalcineurinu odhalit, bylo provedeno častěji u pacientů léčených azithromycinem než u pacientů léčených klarithromycinem nebo erythromycinem, i když riziko poškození ledvin bylo možno očekávat spíše při podávání klarithromycinu nebo erythromycinu (silné inhibitory CYP3A4). Byla popsána⁴¹ kazuistika ženy ve věku 48 let, která po transplantaci plic dlouhodobě užívala takrolimus

a u které byla zahájena terapie klarithromycinem. To mělo za následek vzestup koncentrací takrolimu o 50 %, proto byl klarithromycin nahrazen azithromycinem, což zvýšilo poměr koncentrace/dávka takrolimu zhruba čtyřikrát (aby byla udržena původní koncentrace, musela by být dávka takrolimu zvýšena čtyřikrát, protože zmizela zábrana pro jeho vylučování z organismu). Autoři též zjistili, že po ukončení terapie klarithromycinem je třeba dávky takrolimu zvyšovat postupně, neboť inhibice CYP3A4 způsobená klarithromycinem je ireverzibilní a trvá tedy několik dnů.

Kromě toho **makrolidy prodlužují QT interval**, a mohou tak přispět ke vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (TdP). Podle CredibleMeds[®] prokazatelně zvyšují riziko vzniku TdP klarithromycin, azithromycin a erythromycin, kdežto u telithromycinu je vysloveno podezření, že k TdP může přispět.

Fluorochinolony – ciprofloxacín: Podle DrugBank je ciprofloxacín středně silným inhibitorem CYP3A4, proto nelze vyloučit ojedinělé případy zvýšení koncentrací takrolimu v krvi. Byl popsán⁴⁶ případ muže ve věku 65 let, který byl po transplantaci ledviny léčen pro hematom infikovaný *Escherichia coli* zprvu karbapenemem, poté od 43. do 55. dne (po transplantaci) ciprofloxacínem (dávky nebyly uvedeny). Ve 45. dni byl propuštěn do domácího ošetřování, dávky takrolimu činily 1 mg/den a minimální koncentrace takrolimu v krvi 5–8 ng/ml. Po ukončení 10denní léčby ciprofloxacínem musel být rehospitalizován pro neaseu, bolesti hlavy a třes rukou. Koncentrace takrolimu vzrostly z původních 8,1 ng/ml na 18,5 ng/ml a plazmatické koncentrace kreatininu na 114 $\mu\text{mol/l}$. Denní dávka takrolimu byla snížena na 0,5 mg, následně poklesly koncentrace takrolimu v krvi k původním hodnotám a plazmatické koncentrace kreatininu na 62–71 $\mu\text{mol/l}$, proto bylo obnoveno dávkování takrolimu 1 mg/den, což pacient snášel bez problémů.

Antimykotika a takrolimus

Systémově podávaná antimykotika bývají často podávána s inhibitory kalcineurinu k profylaxi nebo k léčbě systémových mykotických onemocnění, kterými jsou ohroženi především pacienti s poruchou imunity včetně těch, kteří užívají imunosupresiva. Nejčastěji jsou

Tabulka 4:

Přehled interakcí systémově podávaných antimykotik s terfenadinem; u všech zde zmíněných antimykotik je nutné pečlivě kontrolovat koncentrace takrolimu a včas dávky upravovat kromě

Vysvětlivky: T-takrolimus, AUC – plocha pod křivkou koncentrací cyklosporinu v krvi, C_{max} – maximální koncentrace cyklosporinu v krvi, poměr C/D – poměr koncentrace/dávka

Antimykotikum	Změny týkající se takrolimu		Důkazy	Poznámka
	farmakokinetiky	dávkování		
terbinafin	U 7 z 8 pacientů nedošlo ke změnám koncentrací v krvi	u 1 z 8 pacientů bylo třeba změnit dávky	1 malá studie ⁵³	nedostatečné údaje
flukonazol	↑ C _{min} 40–210 %	nutné průměrné ↓ dávky o 39–56 %	3 studie ⁵⁴⁻⁵⁷ , kazuistika ⁵⁸	Sledování koncentrací takrolimu nutné
itraconazol	↑ C _{min} o 50 %	↑ poměru C/D 5,52násobně; průměrné ↓ dávky o 81 %	2 studie ^{59,60} , kazuistika ⁵⁹	SPC radí opatrnost, Sledování koncentrací takrolimu nutné

užívána azolová antimykotika, která patří mezi silné inhibitory CYP3A4 (kromě flukonazolu a isavukonazolu, které jsou „pouze“ středně silné inhibitory CYP3A4) a která tedy snižují metabolizaci takrolimu i cyklosporinu (viz výše). Systémově podávaná antimykotika mohou být v ambulantní praxi podávána například u těžkých onychomýkóz, ale také u slizničních nebo kožních mykóz, kde lokální terapie selhala nebo kde je onemocnění závažné.

Je vhodné mít na paměti, že inhibiční účinek vůči CYP3A4 mají všechna azolová antimykotika. Také podání klotrimazolu pro lokální terapii kandidózy v dutině ústní má obdobný efekt, a proto nelze považovat za překvapení nárůst koncentrací takrolimu o 180 % v případě jeho souběžného podávání s klotrimazolem⁶⁷. Přehled interakcí takrolimu s antimykotiky podávanými systémově v ambulantní praxi obsahuje tabulka 4.

Terbinafin

Ve studii⁵³ bylo u 29 pacientů po transplantaci ledviny se závažnou onychomýkózou zvažováno systémové podávání terbinafinu. Z nich 9 bylo vyřazeno z důvodů renální insuficience (kreatinin nad 300 μmol/l) a 7 z nich pro nesouhlas nefrologa vedoucího imunosupresivní terapie. Ze zbývajících 13 pacientů 9 dlouhodobě užívalo takrolimus, 3 cyklosporin a 1 everolimus, průměrný věk činil 58 let a 12 z nich byli muži. Terbinafin byl podáván kontinuálně, nikoliv pulzně. Podávání terbinafinu bylo brzy po zahájení terapie nutno ukončit u 2 pacientů pro neuseu a zvracení. U zbylých 11 pacientů průměrná hodnota kreatininu v séru 1. týden podávání terbinafinu činila 124,2 μmol/l a po ukončení léčby terbinafinem (12. týden) 127,8 μmol/l. U pacientů byly kromě jiného každý měsíc sledovány i koncentrace imunosupresiv v krvi. Následná úprava dávek takrolimu byla nutná u 1 z 8 pacientů a úprava dávek cyklosporinu u 1 ze 2 pacientů, jimž byl terbinafin podáván dlouhodobě. U 7 z 8 pacientů užívajících takrolimus a u 1 ze 2 pacientů užívajících cyklosporin nebyly koncentrace těchto imunosupresiv v krvi během užívání terbinafinu změněny. Z 11 pacientů, kteří 12týdenní systémovou léčbu terbinafinem podstoupili, u 9 z nich byla těžká onychomýkóza po 12 měsících zcela zhojena.

Flukonazol: Flukonazol je středně silný inhibitor CYP3A4, jeho interakce s takrolimem je zvláště vyjád-

řená u pomalých metabolizátorů CYP3A5 (kterých je v kavkazské populaci většina). Ve studii⁵⁷ u 16 pacientů po transplantaci ledviny současně perorální podávání flukonazolu v dávkách 100 mg, respektive 200 mg 1× denně vedlo ke zvýšení koncentrací takrolimu v krvi průměrně o 40 %, respektive o 210 %. Průměrně musely být dávky takrolimu sníženy o 56 %. Další studie klinicky významně zvýšení koncentrací takrolimu potvrdily.

Nesteroidní antirevmatika a takrolimus

Jak inhibitory kalcineurinu, kterými jsou cyklosporin a takrolimus, tak i nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou potenciálně nefrotoxicke léky, tyto účinky se zřejmě sčítají. Nefrotoxicke účinek takrolimu i cyklosporinu patří k nejvýraznějším nežádoucím účinkům těchto léků, které významně ovlivňují dlouhodobou úspěšnost transplantace, a tedy i kvalitu života pacienta. Ve studii nad registrem transplantací srdce⁶¹ byla zjištěna prevalence renální dysfunkce v prvním roce u 24 % pacientů, v pátém roce u 49 % pacientů a v desátém roce po transplantaci u 65 % pacientů. V další studii⁶² bylo zjištěno, že u 5–10 % pacientů po transplantaci srdce se vyvine konečná fáze poškození ledvin s glomerulární filtrací pod 15 ml/min/1,73 m². Podle Hoškové et al, 2017¹ takrolimus i cyklosporin mohou způsobit jak akutní, tak i chronické poškození ledvin. Akutní poškození ledvin (AKI) zapříčiněné inhibitory kalcineurinu (takrolimus, cyklosporin), neboli CNI, je způsobeno především vazokonstrikcí aferentní arterioly glomerulu a může k němu dojít už i prvé dávce CNI¹. To sníží míru glomerulární filtrace a zvýší plazmatické koncentrace kreatininu, což bývá provázeno hypertenzí, hyperkalémií, tubulární acidózou a zvýšenou reabsorpcí sodíku, což se projeví oligurií. Tyto jevy jsou funkčního charakteru a bývají reverzibilní, pokud je dávka CNI snížena. Je třeba si uvědomit, že organismus disponuje účinnými regulačními mechanismy, které vzniku AKI brání, mezi které patří uvolnění prostaglandinů z macula densa, které aferentní arterioly glomerulu rozšiřují (Prieto-García et al, 2016). Pokud pacient spolu s cyklosporinem nebo takrolimem užívá NSA, NSA vznik prostaglandinů potlačí, a přispějí tak ke vzniku klinicky významného poškození ledvin.

Ve studii⁶⁴ nad elektronickými záznamy hospitalizovaných pacientů bylo v období září 2011 až duben 2014

Tabulka 5: Změna renálních funkcí u pacientů, kteří v rámci posttransplantační udržovací terapie dlouhodobě užívali cyklosporin nebo takrolimus a kterým bylo krátce podáváno NSA nebo nikoliv (kontrolní skupina), podle Delzer et al, 2018⁶⁴. Vysvětlivky: SCr – kreatinin v séru

Nález/veličina	Pacienti s NSA, n = 41	Pacienti bez NSA (kontrolní skupina), n = 126	Hodnota P
Akutní poškození ledvin	12,2 %	5,6 %	0,170
Vzestup SCr během 48 hod	65,9 %	46,0 %	0,160
Vzestup SCr během hospitalizace	80,5 %	56,3 %	0,001
Průměrná maximální změna kreatininu (μmol/l)	7,60 ± 0,50	0,044 ± 4,8	0,360
Průměrná maximální změna clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²)	13,2 ± 6,54	4,7 ± 2,64	0,004

včetně identifikováno 41 pacientů, kteří po transplantaci užívali cyklosporin (n = 5) nebo takrolimus (n = 36) a u kterých během hospitalizace byla zahájena terapie NSA. U 5 ze 41 pacientů (12,2 %) bylo zjištěno akutní poškození ledvin (AKI), které bylo definováno jako vzestup kreatininu nejméně o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ nebo o více než 50 % nad horní hladinu normálních hodnot. Výsledky byly porovnány s kontrolní skupinou 126 pacientů užívajících po transplantaci cyklosporin nebo takrolimus, kteří nebyli během hospitalizace léčeni NSA, z nichž došlo k AKI pouze u 7 z nich (5,6 %). Tyto i ostatní výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

I když četnost AKI byla u pacientů s NSA oproti kontrolní skupině dvojnásobná, rozdíl nedosáhl statistického významu z důvodů malého počtu sledovaných pacientů: aby bylo možno dosáhnout statistické významnosti, musel by být počet sledovaných pacientů pětinašobný, což bylo zcela mimo možnosti výzkumníků. Pozoruhodné je, že délka podávání NSA byla většinou velmi krátká: pouze jednu dávku NSA dostalo 61,9 % ze 41 exponovaných pacientů (což vedlo k AKI u 4 z těchto pacientů) a pouze dvě dávky dalších 19,1 % exponovaných pacientů. Ve většině případů totiž bylo NSA indikováno při příjmu pacienta k hospitalizaci a následně bylo jeho podávání ukončeno z podnětu příslušného specialisty nebo klinického farmaceuta, přesto k AKI došlo zhruba u každého osmého pacienta.

Ritonavir/nirmatrelvir (Paxlovid®)

Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg) je indikován k léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem

a u kterých je zvýšené riziko progresy do závažné formy onemocnění COVID-19 (což pacienti léčení takrolimem díky jeho imunosupresivnímu účinku jsou). Ritonavir je silný, ireverzibilní inhibitor CYP3A4⁶⁵, a proto výrazným způsobem interaguje s řadou léků, které jsou substráty CYP3A4, včetně cyklosporinu a takrolimu. Začátek inhibice je relativně krátký, avšak po ukončení podávání ritonaviru jeho inhibiční efekt ještě několik dnů přetrvává. Je to zřejmě dáno tím, že ritonavir je (na rozdíl od většiny inhibitorů CYP3A4) inhibitorem ireverzibilním, který molekulu enzymu navždy vyřadí z funkce. Aby byla funkce enzymu CYP3A4 obnovena, je třeba, aby buňky exprimující tento enzym jej znovu nasyntetizovaly. K přetrvávání inhibičního efektu přispívá i to, že i velmi nízké koncentrace ritonaviru, které jsou zjištělné s delší dobou od ukončení jeho podávání, stále ještě mají silný inhibiční účinek⁶⁵. Nalézt správný čas k opětovnému zahájení terapie takrolimem je velmi důležité, neboť příliš brzké zahájení takové léčby může způsobit přílišný nárůst koncentrací takrolimu s výskytem nežádoucích účinků (včetně selhání ledvin) a příliš oddálené zahájení může způsobit odhojení transplantovaného orgánu. V současné době (únor 2024) je zřejmé, že **při zahájení terapie Paxlovidem**, která trvá pět dnů, je **nutno podávání takrolimu přerušit**. Při rozhodování o opětovném zahájení terapie takrolimem mohou napomoci výsledky následující studie:

V observační studii⁶⁶ u 12 pacientů po transplantaci plic užívajících dlouhodobě takrolimus v neretardované lékové formě byl z důvodů infekce COVID-19 podán Paxlovid po dobu 5 dnů s tím, že léčba takrolimem byla přerušena. Po ukončení terapie Paxlovidem bylo další podávání takrolimu zahájeno až s odstupem 48 hodin dávkou odpovídající 25 % jejich původní dávky takrolimu, která byla podávána po dobu 2 dnů (dny 8. a 9. od zahájení terapie Paxlovidem) a pak byly podávány původní dávky v plné síle. Obrázek 4 znázorňuje vývoj koncentrací takrolimu v krvi u jednotlivých pacientů.

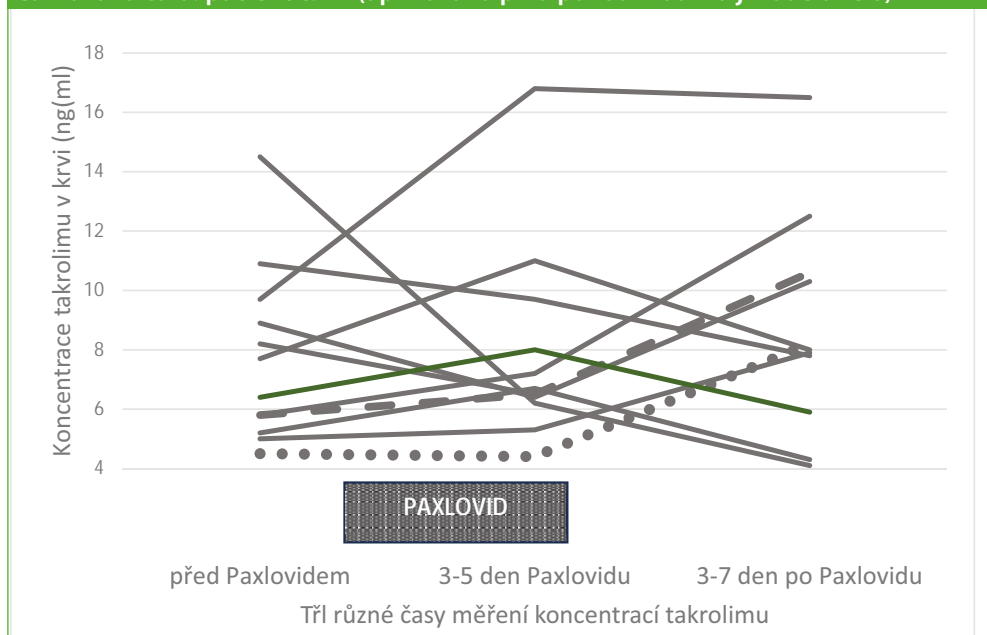
U pacienta č. 5 (tečkovaná čára) pro příliš nízké koncentrace takrolimu byla 5. den aplikována jednorázová dávka takrolimu ve výši 0,5 mg. Ke druhému porušení protokolu došlo omylem, a to u pacienta č. 11 (čárkovaná čára), kdy byly ve dnech 8 a 9 místo nízké počáteční

Obrázek 4: Hodnoty minimálních koncentrací takrolimu v krvi před podáváním Paxlovidu (P), během jeho podávání (3–5 den P) a po podávání Paxlovidu (8–12 den po zahájení jeho podávání), podle Dewy et al, 2023⁶⁶.

Vysvětlivky:

Tečkovaná čára: pacient č. 9 (5. den aplikována jednorázová dávka takrolimu 0,5 mg)

Čárkovaná čára: pacient č. 11 (aplikována plná původní dávka již ode dne 8)



dávky podány dávky plné. Z uvedeného je zřejmé, že (až na 1 případ, kdy hrozilo poddávkování) bylo vhodné pokračovat s podáváním takrolimu až od 8. dne od začátku terapie Paxlovidem a že bylo vhodné první dva dny podávat pouze 25 % původní dávky takrolimu.

Antiepileptika a takrolimus

Fenobarbital, fenytoin a karbamazepin jsou silné induktoři CYP3A4, urychlují mimo jiné metabolismus nejen cyklosporinu, ale též takrolimu a snižují jejich koncentrace v krvi tak, že hrozí odhojení transplantovaného orgánu. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Advagraf® (takrolimus) vysloveně uvádí: doporučuje se vyhnout se současněmu podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako **rifampicin, fenytoin, karbamazepin a třezalka tečkovaná**). Pokud je nevyhnutelné, musí být od prvních dnů současného podávání pravidelně sledovány hladiny takrolimu v krvi pod dohledem odborníka na transplantologii a v přípa-

dě nutnosti jeho dávka přizpůsobena tak, aby se udržela dostatečná expozice takrolimem. Připomínáme, že aby se indukce projevila, musí být lék podáván několik dnů po sobě.

Závěr

Podobné interakce, jako má takrolimus, existují i u cyklosporinu, který má interakcí víc, neboť je navíc inhibítořem CYP3A4 a zvyšuje plazmatické koncentrace řady léků (statiny, DOAC a další); bližší popis interakcí cyklosporinu převyšuje možnosti tohoto sdělení.

Tento přehledový článek byl sestaven z materiálů, které byly shromážděny za účelem vypracování druhého dílu knihy Lékové interakce DrugAgency®.

Kontakt: MUDr. Prokeš, prokes@drugagency.cz.

Z tohoto sdělení bychom si měli zapamatovat:

1. Pacienti léčení takrolimem se v naší ordinaci mohou objevit s příznaky předávkování tímto lékem, které zahrnují: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, letargie, kopřivka a případně infekce. Z běžných laboratorních nálezů bývá zjištěn vzestup kreatininu v séru (neboť bývá přítomna porucha funkce ledvin), močoviny, ALT a případně i AST a může být zvýšena kalémie.
2. Předávkování takrolimem může nechtěně způsobit i praktický lékař, pokud bude přidružená onemocnění léčit určitými léky, jako je klarithromycin nebo azolová antimykotika.
3. Poddávkování takrolimem může lékař způsobit například podáváním karbamazepinu, pacient sám pak pravidelným užíváním třezalky tečkované nebo jiných rostlin indukujících CYP3A4.
4. Pacienti by se měli vyhýbat současnému užívání grapefruitů nebo pomela, stejně jako pití šťávy z těchto citrusů.
5. Poškození renálních funkcí u pacienta léčeného takrolimem můžeme vyvolat jinými potenciálně nefrotoickými léky, například NSA nebo kotrimoxazolem. Optimální by bylo těmto lékům se vyhýbat nebo je podávat po co nejkratší dobu a v nejnižší dávce.
6. Hyperkalémie je častou příhodou u pacientů užívajících takrolimus, zvláště pokud užívají současně inhibitory RAAS (ACE-I a ARB), ko-trimoxazol (sulfamethoxazol/trimethoprim) a/nebo spironolakton.
7. U pacientů léčených takrolimem je třeba pátrat po příznacích diabetes mellitus a příznacích oportunních infekcí.

Literatura:

1. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J: Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res* 2017; 66(2): 167-180.
2. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, et al: CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing Pharmacotherapy. *Pharmacogenomics* 2013; 14(1): 47-62.
3. Yamashita T, Fujishima N, Miura M, et al: Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78(1): 111-8.
4. King BP, Leathart JBS, Mutch E, et al: CYP3A5 phenotype-genotype correlations in a British population. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(6): 625-9.
5. Nara M, Takahashi N, Miura M, et al: Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(6): 1321-9.
6. Zhang Z, Sun J, Guo M, Yuan X: Progress of new-onset diabetes after liver and kidney transplantation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023: 14:1091843.
7. Okumi M, Unagami K, Hirai T, et al: Diabetes mellitus after kidney transplantation in Japanese patients: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *Int J Urol* 2017; 24(3): 197-204.
8. Song JL, Gao W, Zhong Y, et al: Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(6): 2133-41.
9. SPC Advagraf (takrolimus), Astellas Pharma, 10/2023.
9. Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, Salmela K: Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int* 2004; 17(9): 505-10.
10. Flothow DJG, Suwelack B, Pavenstädt H, et al: The Effect of Proton Pump Inhibitor Use on Renal Function in Kidney Transplanted Patients. *J Clin Med* 2020; 9(1): 258.

Dále literatura u autora
prokes@drugagency.cz.

Tuberkulóza – novinky v legislativě a stručný přehled výskytu onemocnění v České republice, základy diagnostiky a léčby



Vejrych J, Ambroz M, Sova M.

MUDr. Jaroslav Vejrych

FN Brno, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

V současné době pracuji na pozici sekundáře na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici Brno, jako čerstvý absolvent Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně za rok 2023.

Abstrakt

Tuberkulóza

Tuberkulóza (TBC) je infekční onemocnění, které vyvolává obligátně patogenní skupina mykobakterií *Mycobacterium tuberculosis* komplex. Dle statistik Světové zdravotnické organizace (WHO) byla tuberkulóza za rok 2022 světově na druhém místě v počtu úmrtí na infekční onemocnění způsobené jedním mikroorganismem (po COVID-19), z této příčiny zemřelo 1,3 milionu pacientů. Ročně na celém světě onemocní 10 milionů osob. Celkem je infikováno okolo 2 miliard lidí. Tato infekce představuje zásadní problém pro WHO, a proto je vypracován podrobný program, jak ukončit epidemii TBC do roku 2030. Tuberkulóza se nejčastěji přenáší kapénkově (inhalační cestou) od pacienta, který aktivně vylučuje mykobakteria. Dalším možným přenosem je kontakt se sekrety (například hnisem z rány). Nejčastější formou TBC v České republice je forma plicní, dalšími manifestacemi onemocnění může být miliární TBC, TBC uzlin a také i mimoplicní formy. Tuberkulóza může postihnout jakýkoliv orgán (nejčastěji GIT, urogenitální trakt, CNS, ale i skelet, klouby či kůži).^{1,2,3}

Epidemiologie

Počet pacientů s nově diagnostikovanou tuberkulózou v České republice meziročně lehce stoupl, nicméně z dlouhodobého hlediska vykazuje za posledních 20 let sestupný trend. Ročně přibude okolo 500 nových případů, naposledy v roce 2022 bylo nově diagnostikováno 496 pacientů. Na začátku tisíciletí roční incidence překračovala i 1500. V březnu 2024 budou k dispozici nová data za uplynulý rok, kde se předpokládá, že díky výraznému přílivu válečných uprchlíků z Ukrajiny bude pacientů s nově diagnostikovanou TBC

daleko více. Česká republika nadále patří ve světovém srovnání k zemím s nízkým výskytem tuberkulózy. Převažuje častější výskyt plicní formy TBC (88 %), mimo plicní forma byla prokázána u 45 pacientů. Nejvíce nemocných se nachází v hlavním městě Praha, naopak nejnižší počet zaznamenali v Libereckém kraji. Co se týče národnostního složení, tak 43,3 % z celkových hlášených onemocnění připadalo na cizince. Nejvíce pacientů bylo z Ukrajiny (88), z toho polovina připadala na válečné uprchlíky, dále z Vietnamu (17), Indie (9), Slovensko (6).⁴

Data jsou shromažďována v národním registru pro tuberkulózu (RTBC), která jsou k dispozici online na webových stránkách.

Diagnostika a klinický obraz

V ordinaci praktického lékaře se jistě můžeme setkat s pacientem s tuberkulózou. Mnohdy je právě praktický lékař tím, kdo poprvé vysloví podezření na diagnózu TBC. Základem, jako u všech onemocnění, je důkladně odebraná anamnéza. Často se setkáváme s asymptomatickým a dlouhodobým obdobím, která jedince nijak nezatěžují. Typické příznaky, které již pro nemocného znamenají zátěž, zahrnují kašel, může být zpočátku suchý, později i produktivní. Dále jsou přítomny nespecifické symptomy jako nechutenství, únava, noční pocení, subfebrilie, váhový úbytek, v krajním případě může být i hemoptýza. Poté nás zajímá i epidemiologická anamnéza (nákaza TBC v minulosti), dále rizikové kontakty či cestovatelská anamnéza (dlouhodobý pobyt v zemích s vysokým výskytem TBC, imigranti žijící v České republice...). Nesmíme opomenout ani rizikové faktory, jako jsou imunokompromitovaní jedinci (aktivní onkologické léčby, vrozené či získané imunodeficity) nebo pacienti s infekcí viru lidského imunodeficitu (HIV).

Pokud lékař v primárním kontaktu s pacientem odhalí přítomnost výše zmíněných anamnestických dat, měl by poté odeslat co nejdříve nemocného do pneumologické ambulance. V následujícím diagnostickém algoritmu následuje skiagram hrudníku, pro který je charakteristický nález v apikálních partiích plic (viz obrázek). Pokud jsou přítomny infiltráty v těchto lokalizacích, tak diagnostika



již pokračuje na specializovaných pracovištích v rámci lůžkových plicních oddělení.

Základem pro potvrzení diagnózy je určení přítomnosti *M. tuberculosis* ve sputu, které se standardně odebírá ve 3 vzorcích a je zasláno na kultivace, které se vyhodnocují po 3, 6 a 9

týdnech. Jelikož kultivace zabírají velké množství času, tak se pro diagnostiku využívají metody polymerázové řetězové reakce (PCR), které nám mnohem rychleji ověří, zda je pacient infikován bacily. Pokud však pacient nedokáže vyprodukovat sputum, následuje CT hrudníku, které nám ozřejmí rozsah a lokalizaci infiltrací či kaveren. Dle nálezu poté indikujeme bronchoskopii s bronchoalveolární laváží, ze které můžeme získat materiál pro kultivace a PCR testování. Vyšetřují se také rezistence na základní antituberkulotika – před zahájením léčby nás zajímá hlavně rezistence na rifampicin.

Další používané metody jsou IGRA (Interferon Gamma Releasing Assays) testy, užitečný může být i tuberkulinový test (Mantoux). V rámci komplexních vstupních odběrů vylučujeme přítomnost viru HIV a hepatitidy B a C (HBV a HCV).^{1,3,5}

Léčba

V případě PCR pozitivitu zahajujeme standardní léčbu antituberkulotiky (AT) v iniciační fázi v 4kombinaci (Isoniazid H, Rifampicin R, Pyrazinamid Z, Etambutol E), která musí probíhat 2 měsíce. Dříve tato fáze probíhala výhradně v lůžkovém zařízení, avšak u komplimentních pacientů může nově probíhat ambulantně. Následuje čtyřměsíční období, během kterého již stačí dvojkombinace HR.⁶

Multirezistentní mykobakteria (MDR-TB)

V mnoha případech nelze podat standardní režim, proto jsou vypracovány guidelines pro léčbu za zvláštních okolností. V poslední době přibývá pacientů s rezistencemi na základní antituberkulotika nebo pacienti jednotlivá AT netolerují pro jejich nežádoucí účinky. V případě rezistence na isoniazid se doporučuje léčba v režimu RZE + levofloxacin po dobu 6 měsíců. Existují i multirezistentní mykobakteria (MDR-TB), která jsou definována jako onemocnění vyvolané kmenem *Mycobacterium tuberculosis* complex rezistentním minimálně na dvě nejúčinnější AT – rifampicin a isoniazid. V současnosti zaznamenáváme zvýšení prevalence pacientů a celosvětově za rok 2022 je očekáváno 450 000 nemocných. 42 % z nich pochází ze tří zemí (Indie 26 %, Ruská federace 8,5 % a Pákistán 7,9 %). U těchto pacientů

můžeme v současnosti využít řadu nových AT (bedaquilin, delamanid, pretomanid). V indikovaných případech lze využít i chirurgické řešení (maximální rozsah – lobektomie). V České republice momentálně existuje pouze jedno centrum pro MDR-TB v Praze ve Fakultní Thomayerově nemocnici. Vzhledem ke stoupajícímu počtu pacientů je v plánu otevření dalšího centra ve Fakultní nemocnici Brno.^{3,7}

Nežádoucí účinky:

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří s isoniazidem spojená hepatotoxicita, proto je vhodné do terapie přidat hepatoprotektiva. Při zahájení léčby AT také suplementujeme vitamin B6, neboť dochází k deficitu pyridoxinu. Je ovlivněna sekrece kyseliny močové v tubulech ledvin, proto po prvních dnech léčby kontrolujeme sérové hodnoty kyseliny močové. Před zahájením léčby doplnujeme oční vyšetření, neboť při léčbě etambutolem může dojít k rozvoji retrobulbární neuritidy, poruchám barvocitu a vzniku skotomů. Nejčastější nežádoucí účinky a dávkování antituberkulotik shrnuje tabulka.^{6,8}

Novinky v legislativě

Od 1. 1. 2024 v České republice platí nová vyhláška č. 334/2023 Sb., která nahrazuje původní vyhlášku č. 306/2012 Sb., o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče, ve znění vyhlášky č. 244/2017 Sb. V seznamu infekčních onemocnění, která podléhají povinné izolaci a léčení na lůžkových odděleních nemocnic nebo léčebných ústavů je nově obsažena plicní forma tuberkulózy, bakteriologicky ověřená v situaci, kdy není možná kontrolovaná léčba a izolace mimo zdravotnické zařízení lůžkové péče. O nařízení izolace rozhoduje plicní lékař zdravotnického zařízení lůžkové péče. V praxi to znamená možnost povolení ambulantní léčby u nekomplikovaných případů, a nemocný je schopný spolupráce při izolaci a léčbě v rámci režimu DOT (directly-observed treatment). Tento režim spočívá v přímé kontrole pacienta nebo telefonickým či videohovorem s pacientem. Musíme však dbát na všechna možná rizika, např. sdílení společné domácnosti s imunokompromitovanými osobami nebo dětmi. V tomto případě je na místě postupovat podle dřívějších kritérií a iniciační léčbu absolvovat v lůžkovém zařízení.⁸

Závěr

Tuberkulóza (TBC) je infekční onemocnění, které vyvolávají mikroorganismy *Mycobacterium tuberculosis* complex a dle statistik WHO byla tuberkulóza za rok 2022 na druhém místě dle počtu úmrtí na infekční

Antituberkulotikum	standardní dávkování	Nejčastější než. účinky
Isoniazid (H)	5 mg/kg, max 300 mg/d	Hepatotoxicita, neuritida, deficit B6
Rifampicin (R)	10 mg/kg, max 600 mg/d	Hepatitida, alergie, flu-like sy
Pyrazinamid (Z)	25 mg/kg	Hyperurikemie
Etambutol (E)	25 mg/kg	Retrobulbární neuritida

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

onemocnění způsobené jedním mikroorganismem (po COVID-19) a představuje velmi nebezpečnou a smrtelnou nákazu. Praktický lékař může být tím prvním kontaktem u pacienta s TBC, a proto by měl znát základní symptomy a diagnostické metody. Při vyslovení podezření na tuberkulózu, by měl pacienta ihned poslat na RTG hrudníku, a při přítomnosti typických infiltrátů odeslat k pneumologovi. Nově může probíhat léčba

i ambulantně, avšak pouze pokud je pacient schopen tento režim absolvovat. Existuje řada pacientů s multi-rezistentními mykobakteriemi, avšak v současné době máme mnoho možností antituberkulózní terapie, kterými můžeme nemocné léčit. Tuberkulóza tu s námi stále je, a proto bychom na ni v rámci diferenciatně diagnostického procesu měli stále pomýšlet.

Literatura:

1. Kolek V., Kašák V., Vašáková M., et al. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017.
2. WHO team (Global tuberculosis program). Global tuberculosis report. 7. listopad 2023. 978-92-4-008385-1.
3. Solovič I., Vašáková M. Tuberkulóza ve faktech i obrazech. místo neznámé: Maxdorf, 2019. 978-80-7345-613-9.
4. Nováková T., Wallenfels J., Jarkovský J., Karolyi M., Slezák P., Loula Z., Panoška P., Ščavnický J., Komenda M., Dušek L. Interaktivní prohlížeč dat Registru tuberkulózy. [online] ÚZIS ČR. [Citace: 13. únor 2024.] <https://tbc.uzis.cz>.
5. WHO team (Global tuberculosis program). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021. 978-92-4-002941-5.
6. Wallenfels J., Vašáková M., Solovič I. Aktuální farmakoterapie tuberkulózy. Klinická farmakologie a farmacie. 2018, stránky 10-14.
7. Salari, N., Kanjoori, A.H., Hosseini-Far, A. et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2023. Infect Dis Poverty.
8. Homolka J., Koziar-Vašáková M., Hricíková I., Kos S. Aktualizace doporučeného postupu léčby tuberkulózy dospělých 2023. [online] 2023. [Citace: 13. únor 2024.] <https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines/>.

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

RCGP konference v Glasgow a předkonferenční stáž v Londýně



MUDr. Tomáš Maňhal

Praktický lékař Pankrác s. r. o.

Tento článek vznikl za účelem krátkého porovnání způsobu fungování primární péče v České republici-



ce a v Anglii na základě zkušeností z předkonferenční stáže absolvované v St. Andrews Health Centre v Londýně v rámci Hippokratova výměnného programu zahraničních

St. Andrews Health Centre



studentů a dále jako nahlédnutí do průběhu mezinárodní konference RCGP v Glasgow, která po stáži následovala. Od začátku mého specializačního vzdělávání bylo mým přáním se zúčastnit zahraniční stáže, případně konference, a především díky podpoře mého školitele se mi to krátce před atestací podařilo.

Ačkoliv nešlo o nijak dlouhou stáž – v ordinaci v St. Andrews v Bromley by Bow jsem strávil tři pracovní dny – stačilo to k tomu, abych si vytvořil hrubý náhled na fungování tamní primární péče. V rámci NHS (National Health Service) jde o systém Primary care networks, sítě velkých sdružených praxí, kterých je v Anglii dohromady okolo 1250 a v každé se desítky praktických lékařů (GP's) starají o přibližně 30 000 až 50 000 pacientů v rámci jedné komunity. Oproti našemu systému většinou malých ordinací s jedním lékařem to má své výhody, ale i nevýhody.

Výhody spatřuji především v tom, že tyto velké sdružené praxe mají většinou mnohem delší ordináčnické hodiny a tím pádem odpadá nutnost pohotovostí. Velký počet zaměstnaných lékařů také přináší určitou flexibilitu, co se týče individuálního nastavení pracovní doby. Dalším velkým pozitivem je kompletně digitalizované zdravotnictví – veškerá dokumentace se vede pouze elektronicky. Celkově je administrativní zátěž anglických GP's výrazně nižší, a to se dle mého názoru projevuje rozšířením jejich kompetencí. Jedná se hlavně o pediatrickou a gynekologickou dispenzarizaci, přičemž toto rozšíření péče není zanedbatelné. Ze spektra případů, u kterých jsem měl možnost být přítomen, tvoří právě tyto dva medicínské obory velmi význam-

Jedna z ordinací v St. Andrews



nou část.

Obě odvětví jsou pochopitelně velmi komplexní a tamní GP's řeší velké množství obtíží, se kterými se jako praktičtí lékaři v České republice nesetkáváme. Jednou ze zajímavostí právě v gynekologické oblasti je také přizpůsobení péče etnickému složení dané komunity. V případě mé londýnské praxe se jednalo o oblast Tower Hamlets, kde je velmi početná (okolo 50 % populace) přistěhovalecká komunita z Bangladéše. Tamní ženy muslimského vyznání pak často podnikají nábo-

ženské poutní cesty, a protože menstruace je v takovém období nežádoucí, lékaři se často setkávají s požadavky na umělé přerušování cyklu Norethisteronem.

Dalším výrazným rozdílem je množství distanční péče, která u mé hostitelské lékařky tvořila více než polovinu ordinační doby, ať už šlo o telefonáty, videohovory nebo emaily. Obzvláště v případě telefonických konzultací pak byl problém zejména v jazykové bariéře, protože velké procento bengálských přistěhovalců zatím nemluví anglicky a i přes dostupné překladatele na telefonu se takový třísměrný hovor občas protáhl na cca 30 minut. Ve většině případů přítom ani nešlo o nijak závažné obtíže.

Mezi hlavní nevýhody pak patří omezení opakovaného kontaktu mezi stejným lékařem a pacientem nebo jeho rodinou, a tím pádem nelze uvažovat o fungování ve smyslu „rodinného“ lékaře. Dále také fakt, že svou praxi si lékař nepřizpůsobí podle vlastních představ, ale spíše se musí podřídit nastavení celé sdružené praxe. Mně osobně by vadila třeba i zdánlivá maličkost, jako

SEC Centre



je přenášení svého vybavení (tlakoměr, fonendoskop, otoskop atd.) mezi ordinacemi, kde budu zrovna ten který den ordinovat.

Celou předkonferenční stáž hodnotím velmi kladně, a to hlavně díky své hostitelské GP Joanně, která mi i přes svoje značné vyčerpání trpělivě odpovídala na všechny otázky a seznámila mě i s několika dalšími lékaři včetně ostatních účastníků londýnské výměny. Společně jsme potom odcestovali na mezinárodní konferenci RCGP do Glasgow.

Konference se konala v rozsáhlém kampusu SEC centre v Glasgow, trvala dva dny a účastnily se jí tisíce lékařů z nejrůznějších zemí světa. Kromě domácích Britů měli největší zastoupení Kanadáné, jejichž stánky a přednáš-



ky se nejvíce soustředily na nalákání mladých anglických lékařů k práci v Kanadě, konkrétně hlavně v Novém Skotsku, přičemž největším lákadlem byla jednoduchost celého procesu a výrazně lepší pracovní podmínky.

Přednášky byly rozděleny do několika sálů a v obrovské centrální hale se nacházely desítky reklamních stánků a takzvané „Mini Theatres“, ve kterých probíhaly další, většinou ale čistě reklamní prezentace komerčních společností.

Témata přednášek byla většinou velmi poutavá, opět jsem narážel na rozdíly ve fungování české a anglické primární péče. Například přednáška o moderním managementu diabetu typu II. se celá soustředila na využití SGLT-2 inhibitorů v léčbě tohoto onemocnění a jejich kardio- a renoprotektivní účinky. Bohužel vzhledem k našim preskripčním omezením zatím mnoho z těchto informací nebude možné v praxi využít.

Suverénně nejvíce přednášek celé konference se soustředilo okolo nerovnosti, ať už genderové, rasové, nebo nerovnosti v dostupnosti kvalitní zdravotní péče mezi různými komunitami. Tato témata opět reflektovala spíše lokální výzvy, kterým musí anglické zdravotnictví





čelit a které (zatím) nejsou v České republice ve větší míře aktuální. Nicméně ale faktem zůstává, že nerovnost v dostupnosti kvalitní zdravotní péče je v Anglii obrovský problém. Když se podíváme na Londýn a srovnání jeho čtvrtí, co se týče předpokládané délky dožití, rozdíl mezi nejbohatší a nejchudší čtvrtí se pohybuje okolo osmi let. Ještě výraznější rozdíl je v předpokládaném věku života bez těžších zdravotních komplikací, kde se v chudších čtvrtích objevují vážná onemocnění již o patnáct let dříve než v bohatších.

S trochou nadsázky dále mohu uvést, že příjemným zjištěním z přednášky o návaznosti primární péče byl fakt, že věčný boj se specialisty ohledně delegace pracovních neschopností, preskripce a jiné péče na praktické lékaře není jen záležitostí České republiky, ale minimálně ve stejné míře tuto problematiku řeší i ve Velké Británii.

Po samotné konferenci následoval společenský večer, který se nesl v duchu skotské kultury. Poznal jsem celou řadu dalších zajímavých a velmi přátelských lidí přímo z Británie i z ostatních zemí.

Závěrem bych rád zhodnotil, že jak předkonferenční stáž, tak samotná konference pro mě byly velice přínosné a umožnily mi vytvořit si nový pohled na jiný systém primární péče a získat celou řadu užitečných mezinárodních kontaktů. Podobnou zahraniční zkušenost jednoznačně doporučuji každému praktickému lékaři nejenom v předatestační přípravě.

Glasgow



Hlavní poděkování za zrealizování stáže patří Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, mému školiteli MUDr. Norbertu Královi a MUDr. Marice Svatošové z Mladých praktiků.

HLEDÁME LÉKAŘE L2 - L3 PRO ORDINACI VPL ČERNOVICE (okres Pelhřimov)

VŠEOBECNÝ
LÉKAŘ

KONTAKT:

+420 773 545 225

kariera@vseobecnylekar.cz

- **finanční odměna až 90 000 Kč** čistého/měsíc při plném úvazku (30 hodin/týdně)
- **náborový příspěvek** při plném úvazku
- možnost **služebního automobilu**
- **flexibilní volba ordinačních hodin** – 4 denní pracovní týden
- **vhodné i pro lékaře jiných oborů** či před atestací VPL, dohled zkušeného školitele zajištěn
- **5 týdnů dovolené** a 3 dny sick days
- **moderně vybavená ordinace** (EKG, CRP, INR, TK Holter, ABI)
- **podpora** od silného administrativního týmu (kódování, provoz ordinace)
- **příspěvek na vzdělávací akce** až do výše 20 000 Kč/ročně
- **možnost částečného úvazku**
- firemní **rekreační objekty**

WWW.VSEOBEKNYLEKAR.CZ

Společný workshop mladých geriatrů a mladých praktiků



MUDr. Natálie Kerhartová
lékařka v přípravě ve VPL

Letošní společný workshop mladých geriatrů a mladých praktiků se uskutečnil v Praze, konkrétně v Nemocnici Milosrdných sester sv. K. Boromejského dne 27. 1. 2024. Účastníky čekal bohatý program. V dopoledním bloku jsme si poslechli o nových mezioborových doporučených postupech pro diagnostiku Alzheimerovy choroby a jiných kognitivních poruch. I přes nové možnosti



diagnostiky je stále zlatým standardem v ordinaci praktických lékařů mini-COG test. Při negativním výsledku opakujeme za dva roky, v případě pozitivity doděláme MMSE, event. vyšetření geriatrickou škálou deprese. Opakovaně bylo upozorňováno na největší nedostatek tohoto testu, že totiž osoby s vyšší inteligencí i přes možný začínající kognitivní deficit mohou mít výsledek testu negativní.

Další přednáška pojednávala o nových mezioborových doporučených postupech léčby u Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruchách. Hlavním poselstvím bylo, že nasadit inhibitory acetylcholinesterázy, je potřeba co nejdříve od stanovení diagnózy Alzheimerovy nemoci s klinickými projevy, popřípadě rivastigmin u demence u Parkinsonovy nemoci. Pokud pacient netoleruje nebo jsou pro něj nevhodné IACHe, je vhodný memantin již v lehkých stádiích demence. Aktuálně je možné sledování pacienta s demencí u praktického lékaře až po vyšetření specialistou. Nový doporučený postup bude umožňovat vedení léčby přímo u prak-

tického lékaře u těch pacientů, kde je diagnóza Alzheimerovy choroby stanovena podle diagnostických kritérií, jde dle průběhu choroby o diagnózu jasnou a současně pacient například odmítá návštěvu specialisty a preferuje sledování u praktického lékaře.

Dále se též mluvilo o vysazování kognitiv, k němuž by mělo dojít, pokud je pacient netoleruje nebo dojde k rychlému zhoršení stavu (což signalizuje možnost jiné diagnózy, např. frontotemporální demence). Dále by kognitiva měla být vysazena, pokud si je pacient/oprávněná osoba nepřejí užívat či je pacient užívá více než 12 měsíců a nepozorujeme benefit. V dalším programu nás čekaly kazuistiky z ordinací VPL, kde byla klíčová právě spolupráce praktického lékaře a geriatra, a také přednáška na téma péče o pacienta s demencí a plicními komorbiditami.

Postupem dne jsme se seznámili s Národním plánem pro rozvoj geriatricke, který počítá s nárůstem počtu geriatrických ambulancí tak, že by každý VPL měl mít možnost poslat pacienta s poruchou kognice, nebo podezřením na jiný z geriatrických syndromů k tomuto specialistovi. Mluvilo se také o důležitosti podpory pečující osoby o pacienta s demencí, protože tento vliv je nezanedbatelným faktorem vývoje onemocnění a pohody našeho pacienta.

V poobědovém bloku byla prezentována témata jako syndrom geriatrické křehkosti, kdy a proč ho vyšetřovat. Dále si slovo vzala zástupkyně Alzheimer nadačního fondu. Tato společnost pořádá různé akce, např. Alzheimer Café, které pečují i pečující, a dále podporuje vědecký rozvoj a poskytuje stipendia odborníkům zabývajícím se touto problematikou. Celý program vyvrcholil přednáškou o možnostech paliativní péče v terminálním stádiu demence. Workshop byl skvělou příležitostí obeznámit se s novými mezioborovými doporučeními týkajícími se Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch a v neposlední řadě potkat se a diskutovat své pacienty na tomto poučném workshopu.



Léčba katarakty: Jaké jsou nejčastější obavy pacientů?

Katarakta je stále hlavní příčinou zhoršení zrakových funkcí, respektive slepoty na světě. Toto oční onemocnění lze řešit pouze chirurgicky, což s ohledem na vysoké finanční náklady celosvětově limituje dostupnost terapie. Jaké jsou současné standardy léčby katarakty v Česku? A jaká je informovanost pacientů o možné prevenci, rizicích i možnostech léčby?

Pacienti odkládají diagnostiku a mají obavy z léčby

Léčba katarakty je stále opředená řadou mýtů. Pacienti často žijí v mylné představě, že se toto oční onemocnění týká pouze starých osob. Ovšem faktem je, že výjimkou nejsou ani nemocní ve věku okolo 40–50 let. Neřešené obtíže pak některé jedince výrazně omezují v každodenním životě, zakalené a neostré vidění mimo jiné ovlivňuje jejich řídicí schopnosti.

Pacienti se také často obávají bolesti způsobené chirurgickým zákrokem. Chybí všeobecné povědomí o tom, že jde o miniinvazivní bezbolestný výkon, který je navíc v Česku prováděn velmi často – celkem se uskuteční více než 100 tisíc operací ročně. Další obvyklé obavy pramení z délky rekonvalescence, ovšem i ta bývá bezproblémová a rychlá. Většina pacientů vidí dobře již druhý den po operaci a k úplné stabilizaci vidění dochází zpravidla do měsíce.

Příčiny a rizikové faktory

Příčinou vzniku katarakty je mnoho. Nejčastěji jde o tzv. nekomplikanou senilní kataraktu související se stárnutím čočky. Způsobena může být také metabolickým, systémovým či očním onemocněním (pigmentová retinopatie, uveitida), případně v důsledku mechanických a chemických traumat nebo dlouhodobého užívání léků (např. kortikosteroidů). Vzniknout může i po jiném oftalmologickém zákroku (trabekulektomie, operace odchlípené sítnice), v souvislosti s refrakčními vadami (zejména vysokou myopií), vlivem slunečního a ionizujícího záření a zvláštní skupinou jsou potom vrozené katarakty.

Významnými rizikovými faktory jsou kouření a alkoholismus. Z toho pak vycházejí i doporučení ohledně možné prevence katarakty – jde zejména o ochranu před UV zářením, zanechání kouření, alkoholovou abstinenci či střídmost, dále je doporučována kvalitní výživa a optimální pitný režim.

Možnosti léčby

Metodou léčby katarakty je výhradně chirurgický výkon, při kterém je z pacientova oka vyňata jeho přirozená čočka a nahrazena čočkou umělou.

Primární indikací je porucha zraku a subjektivní obtíže pacienta v důsledku zákalu čočky, které negativně ovlivňují kvalitu jeho života. Mezi další indikace patří mj. anizometropie, zákal čočky bránící optimálnímu vyšetření nebo typu léčby, jako je fotokoagulace sítnice, pars plana vitrektomie, dále čočka indukující uzavěr komorového úhlu, fakolytický glaukom a další. Aby bylo dosaženo optimální pooperační refrakce operovaného oka, oftalmolog před výkonem změří biometrii, s jejíž pomocí se stanoví správná optická mohutnost umělé nitrooční čočky, která bude pacientovi implantována.

Pokud jde o samotnou operaci, za lege artis se považuje co nejšetnější odstranění čočkového jádra a čočkových hmot a zároveň zachování podstatné části pouzdra čočky s implantací umělé čočky do kapsulárního vaku. Tomuto principu vyhovuje technika ultrasonické fakoemulzifikace, další variantou je použití femtosekundového laseru. Operační technika pak může být modifikována podle nitroočního nálezu u pacienta, stejně tak typ použité čočky. V současné době jsou kromě standardních monofokálních sférických čoček na trhu k dispozici i různé prémiové čočky určené například k současné korekci refrakčních vad.

Komplikace operace katarakty vedoucí ke ztrátě vizu jsou vzácné.

Zdroj:

<https://www.prolekare.cz/novinky/lecba-katarakty-jake-jsou-nejcastejsi-obavy-pacientu-135605>

Virová onemocnění jako netyreoidéální příčiny výkyvů TSH

Tyreotropní hormon (TSH) je nejcitlivějším ukazatelem funkce štítné žlázy. Přesto nemusí zvýšení nebo pokles jeho hladiny ještě znamenat přítomnost tyreopatie. Shrnujeme netyreoidéální příčiny odchylek TSH spolu s doporučením zopakovat stanovení jeho hladiny po 2 měsících, pokud je odchylka zjištěna při akutním horečnatém onemocnění nebo během rekonvalescence, zejména při normální hladině FT4.

Poruchy funkce štítné žlázy a laboratorní parametry

Onemocnění štítné žlázy postihuje 5–7 % české populace, a to 4–6× častěji ženy. V laboratorní diagnostice tyreopatií se využívá hladina TSH, hladina volného thyroxinu (FT4) a volného trijodthyroninu (FT3). Dále se stanovují autoprotilátky proti tyreoperoxidáze (anti-TPO) a proti tyreoglobulinu (anti-TG), které jsou zvýšené při Hashimotově tyreoiditidě, a protilátky proti TSH receptoru (TRAK), jejichž zvýšení svědčí pro Grave-ovu-Basedowovu nemoc.

Laboratorní diagnostika tyreopatií

TSH je nejcitlivějším ukazatelem funkce štítnice a je základním testem v diagnostice tyreopatií. Vztah mezi sekrecí TSH a hladinou FT4 je logaritmicko-lineární. Klesne-li hladina FT4 na polovinu, zvýší se sérová

koncentrace TSH 160×. Když je zjištěna změna hladiny TSH, je třeba stanovit FT4. Hladina FT4 se také využívá ke sledování účinnosti léčby.

Při zvýšené hladině TSH svědčí snížení FT4 pro primární hypotyreózu, zvýšení FT4 pro sekundární hypertyreózu a normální FT4 může znamenat buď subklinickou primární hypotyreózu, nebo také pouze náhodný laboratorní nález zvýšeného TSH. V případě suspektní primární hypotyreózy stanovujeme protilátky anti-TPO a anti-TG.

Jestliže je hladina TSH snižena, svědčí zvýšení FT4 pro primární hypertyreózu, snížení FT4 pro sekundární hypotyreózu a normální hladina FT4 může znamenat subklinickou primární hypertyreózu nebo také náhodný laboratorní nález. U pacientů se suspektní primární hypertyreózou se dále vyšetřují FT3 a TRAK.

Netyreoidéální příčiny poklesu a zvýšení hladiny TSH

Zjistíme-li tedy u pacienta odchylku v hladině TSH a normální hladinu FT4, je třeba zopakovat vyšetření za 2 měsíce. Ke změnám hladiny TSH totiž dochází i z netyreoidéálních příčin. TSH klesá v době akutního onemocnění, například při febriliích, u infarktu myokardu nebo po traumatu či operaci, dále u chronických onemocnění, jako jsou nádory, diabetes mellitus, chronické srdeční selhání, nefrotický syndrom nebo malnutrice, ale také u psychiatrických onemocnění. Naopak nárůst TSH můžeme pozorovat v období rekonvalescence. Změny TSH z těchto příčin nejsou provázeny odchylkami FT4 ani FT3.

Závěr

Změna hladiny TSH může mít i netyreoidéální příčiny. Klesá například při akutním onemocnění s horečkami a mírně stoupá během rekonvalescence po nemoci. Změna není v takovém případě provázena abnormální hladinou FT4. Je-li zjištěna odchylka TSH u pacientů s touto anamnézou, je správným postupem překontrolovat jeho hladinu po 2 měsících a teprve poté rozhodnout o odeslání pacienta k endokrinologovi.

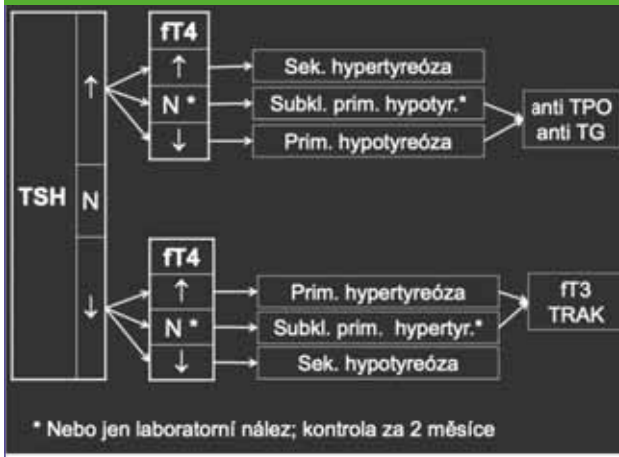
Zdroj:

<https://www.japraktik.cz/odborne-clanky/virova-onemocneni-jako-netyreoidalni-priciny-vykyvu-tsh-68999>

Obr. Laboratorní diagnostika tyreopatií

Pozn.:

* nebo jen laboratorní nález; kontrola za 2 měsíce
anti-TG – protilátky proti tyreoglobulinu; anti-TPO – protilátky proti tyreoperoxidáze; FT3 – volný trijodthyronin; FT4 – volný thyroxin; N – normální; TRAK – protilátky proti receptoru TSH; TSH – tyreotropní hormon



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 zadání odpovědí elektronicky na stránkách **www.svl.cz**, a to **nejpozději do 20. 3. 2024**.

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 1/2024: 1abc, 2c, 3b, 4b, 5b, 6a, 7b, 8b, 9abc, 10ac

ZNALOSTNÍ TEST JE HODNOCEN 2 KREDITY ČLK

1. Kterému antibiotiku je vhodné se raději vyhnout při terapii takrolimem?

- a) azithromycin
- b) klarithromycin
- c) sulfamethoxazol a trimethoprim

2. Jaké jsou příznaky předávkování takrolimem?

- a) křeče, bolest hlavy a hyperkalémie
- b) nauzea a zvracení
- c) zvýšené koncentrace sérového kreatininu a případně i ALT

3. Které léky, potraviny nebo potravinové doplňky mohou výrazně snížit koncentrace takrolimu v krvi, pokud jsou podávány každodenně po dobu několika dnů?

- a) karbamazepin, fenytoin, flukloxacilin, třezalka
- b) amoxicilin, V-penicilin, cefuroxim, spiramycin
- c) šťáva z grapefruitů nebo z pomela

4. Mezi rizikové faktory močové inkontinence u žen patří:

- a) stav po cévní mozkové příhodě
- b) hypertenze
- c) Alzheimerova nemoc

5. Pro léčbu urgentní močové inkontinence je indikována:

- a) operační forma léčby
- b) konzervativní forma léčby
- c) jsou vhodné obě formy léčby

6. Rehabilitace svalů pánevního dna je důležitým doplňkem léčby u:

- a) stresové inkontinence
- b) urgentní inkontinence
- c) obou typů močové inkontinence

7. U kognitivních poruch neplatí:

- a) při negativním výsledku COG testu jej opakujeme za dva roky
- b) úroveň vzdělání neovlivňuje výsledek COG testu
- c) cognitiva vysazujeme, pokud není pozitivní výsledek do 12 měsíců

8. Mezi nežádoucí účinky antituberkulotické léčby patří:

- a) hepatotoxicita
- b) hyperurikemie
- c) deficit vitamínu B6

9. Standardní režim léčby TBC je:

- a) 2HRZE + 4HR
- b) 2HR + 4 HRZE
- c) 6HRZE

10. Typickým RTG nálezem u TBC je:

- a) infiltrace v dolních plicních polích
- b) nespecifický obraz
- c) infiltrace v apikálních lalocích plic

Správné mohou být 1–3 možnosti.
Využijte tři platné pokusy o vyřešení tohoto testu elektronickou cestou na adrese **www.svl.cz**.

ODPOVĚDI – TEST Č. 2/2024

Nyní je možné zadání odpovědí pouze elektronickou formou na stránkách **www.svl.cz**

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

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