

AKTUÁLNÍ MEDICÍNA

PARTNER LÉKAŘSKÝCH KONGRESŮ

ČÍSLO 2 / 2023

Vnitřní lékařství

EFIM Multimorbidity Working Groups | Choosing Wisely |
Polypragmazie | Kritéria STOPP-Fall a STOPP-Frail |
Kazuistika: Mnohočetný myelom | NAFLD | POCUS | PET |
CKD | Diabetes mellitus | Chronické žilní onemocnění

XXX. kongres České internistické
společnosti ČLS JEP
8.-11. 11. 2023 | Brno

vedoucí vydání:

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
MUDr. Jan Vachek, MHA



COVID?

PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.^{3,4}

Josef, 65 let, kuřák*

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.^{1†}



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR ve srovnání s placebem (p < 0,001)***

* Výše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče o pacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

** Studie EPIC-HR (N = 2 113) je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakéhokoli příčiny do 28. dne, pokud u nich byla léčba zahájena do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dní od nástupu příznaků.²

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská Unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/AI/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid. 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqi H, et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety, **Stožení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 100 mg; a další pomocné látky, **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19, **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta), Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů, **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku, Léčivé přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A, Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid, **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A, Nepodávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatrnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. Byly hlášeny případy hypertenze, je nutno věnovat zvláštní pozornost zejména starším pacientům včetně pravidelného monitorování krevního tlaku, Riziko rozvoje rezistence HIV-1, **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp), Interakce s mnoha léčivými přípravky, **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, Kojení má být přerušeno během léčby a i po dobu 7 dnů od dokončení léčby, **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgeuzie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea, **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum, **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, **Balení:** OPA/AI/PVC blistry obsahující 30 tablet, **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie, **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001, **Datum poslední revize textu:** 10.10.2023, Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-C10-CZE-0012



Paxlovid™
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)

Úvodní slovo



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

vydání časopisu Aktuální medicína, které právě otevíráte, přináší ochutnávku z témat, jež zazní na letošním kongresu České internistické společnosti ČLS JEP, ale také další zajímavé články, které se věnují aktuálním problémům ve vnitřním lékařství.

Letošnímu kongresu jsme se rozhodli dát hlavní téma, které je pro nás internisty zcela zásadní – a to péči o pacienty s multimorbiditou. V tomto jsme jako obor jedineční a nenahraditelní, dokážeme se kompetentně a komplexně postarat o pacienty, kteří nestonají pouze s jednou nemocí, ale mají onemocnění více. Tyto kompetence jsou podstatou našeho oboru bez ohledu na to, zda pracujeme v nemocnicích nebo v ambulancích. Hned úvodní článek tohoto vydání přináší souhrn pozičního dokumentu pracovní skupiny Evropské federace interní medicíny, která se multimorbiditou zabývá. I další články navazují na hlavní téma letošního kongresu, ať již je to problematika polypragmázie, která s multimorbiditou úzce souvisí, nebo otázka výběru vhodné farmakoterapie pro naše často velmi křehké nemocné ve vyšším věku. Se širokým odborným záběrem internistů také souvisí schopnost rozlišit, které vyšetřovací a terapeutické postupy jsou smysluplné, přinášejí pacientovi skutečný užitek, nezatěžují a nepoškozují ho. Kampaň Choosing Wisely je zaměřena na redukci vyšetření a léčby, které mají jen malý nebo žádný užitek. Česká internistická společnost tuto aktivitu dlouhodobě podporuje, na letošním kongresu se jí budeme znovu věnovat, a proto je součástí tohoto vydání Aktuální medicíny.

Další články jsou průřezem přehledných informací o vybraných diagnostických a terapeutických postupech ve vnitřním lékařství. Spolu s ostatními autory i vydavatelem doufám, že si všichni v tomto čísle časopisu najdete pro sebe něco zajímavého, stejně jako si jistě vyberete ze široké nabídky témat, která na našem kongresu zazní.

Za všechny autory Vám přeji inspirativní čtení i zážitek z jubilejního XXX. kongresu ČIS.

*MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM
prezident kongresu*

Autoři

- MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM**
Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
- prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC**
Interní a kardiologická klinika FN Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity
- prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.**
II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
- MUDr. Jan Vachek, MHA**
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení a HDS Klatovy
- &**
- MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.**
II. interní gastroenterologická klinika,
FN Hradec Králové LF UK v Hradci Králové
- MUDr. Roman Dvořák**
II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
- MUDr. Petr Grenar**
Klinika urgentní medicíny, FN Hradec Králové LF UK
v Hradci Králové
- PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.**
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha
- doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.**
I. interní kardiologická klinika, FN Hradec Králové
LF UK v Hradci Králové
- MUDr. Vít Motáň**
Transfuzní oddělení a Oddělení klinické hematologie
Nemocnice České Budějovice, a. s.
- MUDr. Jiří Nový**
Klinika urgentní medicíny, FN Hradec Králové
LF UK v Hradci Králové
I. interní kardiologická klinika, FN Hradec Králové
LF UK v Hradci Králové
- MUDr. Kateřina Oulehle, MBA**
Interní oddělení a HDS Klatovy
- MUDr. Dan Rakušan, MHA**
Interní klinika 3. LF UK a FTN Praha
- MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.**
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
- prof. MUDr. Vladimír Tesař DrSc., MBA, FASN**
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
- prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.**
Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Subkatergeriatrie IPVZ
- MUDr. Marie Vanková**
Interní oddělení a HDS Klatovy
- MUDr. Markéta Votavová**
Interní oddělení a HDS Klatovy
- MUDr. David Zogala, Ph.D.**
Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN Praha

Redakční rada

- prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
- prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC**
Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky FN
a LF UK, Plzeň
- MUDr. Jan Vachek MHA**
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení a HDS Klatovy

Obsah

Úvod

Zdeněk Monhart 1

EFIM Multimorbidity Working Groups

Kompetence internistů pro péči o pacienty s multimorbiditou.
Souhrn pozičního dokumentu EFIM Multimorbidity
Working Group
Jan Václavík 5

Choosing Wisely

Choosing Wisely: „Když méně je více ...“
*Dan Rakušan, Petr Grenar, Jiří Nový, Jiří Cyrany,
Radovan Malý* 12

Polypragmazie

Možné přístupy k řešení polypragmazie
Jan Miroslav Hartinger 15

Kritéria STOPP-Fall a STOPP-Frail

Racionální a bezpečná preskripce u starších nemocných
s pády a s pokročilou křehkostí
Eva Topinková 19

Kazuistika: Mnohočetný myelom

Kazuistika: Včasný záchyt mnohočetného myelomu
Jan Vachek, Kateřina Oulehle, Vít Motáň 25

POCUS

Point of care ultrasonografie – „game changer“
v přístupu k akutním stavům v interně
Zdeněk Monhart 29

NAFLD

Jak předcházet nealkoholovému ztukovatění jater
(NAFLD)?
Markéta Votavová, Marie Vanková 34

Positronová emisní tomografie

Co může internista očekávat od PET?
David Zogala 40

Chronické onemocnění ledvin

Roxadustat: další možnost léčby symptomatické
renální anemie
Jan Vachek, Kateřina Oulehle, Vladimír Tesař 46

Finerenon: nové možnosti léčby u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin a diabetem 2. typu

Miroslav Souček, Roman Dvořák 52

Diabetes mellitus

Předoperační příprava pacienta s diabetem
Jan Škrha jr. 56

CVI

Chronická žilní nedostatečnost vyžaduje proaktivní přístup
hned zpočátku!
Marie Vanková, Markéta Votavová 59

Každý Váš pacient je originál



SÍLA

VÝZNAMNÉ SNÍŽENÍ LDL CHOLESTEROLU
o 41 – 61 %¹

JISTOTA

SNÍŽENÍ RIZIKA KV PŘÍHOD
u širokého spektra pacientů¹

DŮVĚRA

PŘÍZNIVÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL
A ZKUŠENOST, které můžete věřit¹

Originální atorvastatin



SORTIS
atorvastatinum

Síla. Jistota. Důvěra.

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

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

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

SORT-2022-0077

WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC

30. 10. – 2. 11. 2024

WWW.WCIM2024.COM



CZECH SOCIETY of
INTERNAL
MEDICINE



CZECH INTERNAL
MEDICINE
ENDOWMENT FUND



Vyloučení odpovědnosti

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

AKTUÁLNÍ MEDICÍNA

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

evidenční číslo MK ČR: E 22678, **ISSN** 2570-7418

Vychází při příležitosti lékařských kongresů – pro účastníky daného kongresu zdarma |

Aktuální medicína | **číslo:** 2/2023 – XXX. Kongres České internistické společnosti ČLS JEP | Brno: 8.-11. listopadu 2023 |

vedoucí vydání: MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, prof. MUDr. Miroslav Souček, CSC., MUDr. Jan Vachek, MHA |

grafická úprava: Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jindra Bláhová |

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

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

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

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

Dáno do tisku: 27. října 2023 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti. Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů |

Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2023



9 772570 741003 11

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika FN Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Kompetence internistů pro péči o pacienty s multimorbiditou

Souhrn pozičního dokumentu EFIM Multimorbidity Working Group

Článek prof. Václavíka (jednoho z autorů pozičního dokumentu „Competences of internal medicine specialists for the management of patients with multimorbidity. EFIM multimorbidity working group position paper.“ [Uveřejněno: *European Journal of Internal Medicine* 2023;109:97–106]) přináší souhrn tohoto dokumentu [1]. Ten byl vyhotoven mezinárodním týmem autorů Bernabeu-Wittel M, Para O, Voicehovska J, Gómez-Huelgas R, Václavík J, Battegay E, Holecki M, van Munster BC, kteří jej vypracovali jménem EFIM Multimorbidity Working Group.

red

Souhrn: V současné nemocniční i ambulantní praxi je až 50 % pacientů multimorbidních, a tento podíl bude dále narůstat. Vedoucí roli v péči o multimorbidní pacienty v současnosti mají a v budoucnu i nadále budou mít internisté, případně praktičtí lékaři. Budou si ale muset osvojit řadu nových znalostí a kompetencí. Začnou využívat prognostické nástroje a komplexní geriatrické hodnocení. Budou vytvářet individuální plány péče, které budou brát v úvahu přání a preference konkrétních pacientů. Budou koordinovat pacientovu farmakoterapii, zvažovat vhodnost všech podávaných léků a vysazovat nadbytečné nebo neindikované léky (deprescribing). Budou také schopni poskytnout komplexní péči pacientům na konci života, včetně včas zahájené paliativní péče, důsledné analgetizace nebo paliativní sedace. Důležitý bude rovněž další klinický výzkum multimorbidity a přizpůsobení doporučení pro klinickou praxi této nově vznikající populaci.

Klíčová slova: multimorbidita, kompetence, integrovaná péče, interna

Competence of internists for the care of patients with multimorbidity

Summary of the EFIM Multimorbidity Working Group position paper

Summary: In current hospital and outpatient practice, up to 50% of patients are multimorbid, and this proportion will continue to increase. Internists or general practitioners currently have and will continue to have a leading role in the care of multimorbid patients. But they will have to acquire a number of new knowledge and competences. They will begin using prognostic tools and comprehensive geriatric assessment. They will create individualized care plans that take into account the wishes and preferences of specific patients. They will coordinate the patient's pharmacotherapy, consider the appropriateness of all administered medications, and discontinue redundant or unindicated medications (deprescribing). They will also be able to provide comprehensive care to patients at the end of life, including early palliative care, consistent analgesia or palliative sedation. Further clinical research on multimorbidity and adaptation of clinical practice recommendations to this emerging population will also be important.

Keywords: multimorbidity, competences, integrated care, internal medicine

Termín multimorbidita (MM) bývá definován jako přítomnost dvou nebo více chronických onemocnění současně u stejného pacienta, která spolu komplexně interagují [2]. Multimorbidita je spojena s poklesem mnoha aspektů zdraví a v důsledku toho s nárůstem počtu hospitalizací, psychickými, rodinnými a sociálními potížemi, polyfarmacií a intenzivním využíváním zdravotní péče a sociálních zdrojů [3–8].

Předpokládá se, že do roku 2060 se počet Evropanů starších 65 let zvýší z 88 na 153 milionů [2]. Stárnutí úzce souvisí s rozvojem chronických onemocnění, která se v průběhu života kumulují, a je hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj MM. Nárůst chronických onemocnění v průběhu času vyplývá z interakce

mezi genetickými predispozicemi, celoživotní expozicí životnímu prostředí a životního stylu. Řada pacientů díky pokrokům medicíny přežije dříve smrtící onemocnění za cenu jejich přeměny na onemocnění chronická [9–12].

Klasické kardiovaskulární rizikové faktory, jako je nezdravý životní styl a sedavý způsob života, vyvolávají mnoho chronických onemocnění, která se slučují do MM [11–13].

Kromě toho je dobře známým rizikovým faktorem MM nižší socioekonomický status a nižší vzdělání.

V poslední době dochází k výrazné sociální a epidemiologické změně a pacienti s multimorbiditou jsou stále častěji přítomni na většině nemocničních pracovišť, zejména v interní medicíně. Jejich

prevalence na interních odděleních a ambulancích může dosahovat až 50 % v závislosti na typu nemocnice a daného interního oddělení.

V současné době čelíme nedostatku odpovídajících vědeckých důkazů pro pacienty s MM, protože pacienti s relevantními komorbiditami byli ze studií vyloučeni. Důkazy o účinnosti intervencí jsou u multimorbidních pacientů vzácné a shoda na vhodné péči je obtížná [14, 15–18]. Klinický výzkum i odborná doporučení se budou muset posunout od jednotlivých onemocnění k požadavkům stále složitější populace pacientů.

Narůstající počet stárnoucích pacientů trpících četnými chronickými onemocněními bude vyžadovat rozsáhlou reorganizaci systémů poskytování zdravotní péče, které by měly přizpůsobit své služby skutečným potřebám pacientů: od přístupu zaměřeného na onemocnění k přístupu zaměřenému na člověka.

Aby internisté mohli úspěšně čelit výzvě MM, budou potřebovat získat a ovládat nové dovednosti a kompetence, jako jsou aktivace pacienta a jeho sebepečení, optimalizace farmakoterapie, sdílené rozhodování nebo personalizované plány péče [19–23].

Stanovení prognózy

Stanovení prognózy je základním lékařským úkolem, který se stává ještě důležitějším u zranitelných a vysoce rizikových populací. Pro klinickou praxi je velmi důležité, protože zabraňuje možným nechtěným odchylkám od klinické praxe (odpírání léčebných mož-

ností pacientům s dobrou prognózou), ale také marným a agresivním akcím (s malým přínosem a vysokým rizikem iatrogenních komplikací u pacientů blížících se ke konci života). Je také velmi důležité pro pacienty a jejich rodiny pro plánování jejich dalšího života.

S očekávanou životní prognózou pacienta úzce souvisí termín „doba k dosažení přínosu“, který lze definovat jako odhad doby potřebné k tomu, aby se intervence/léčba stala u skupiny pacientů významně efektivní. Tento pojem je ve výsledcích klinických studií zmiňován zřídka, i když doba k dosažení přínosu intervence může překročit očekávanou délku života. Při hodnocení přínosů a rizik intervencí, žádoucích a nežádoucích účinků, lékových interakcí a léčebné zátěže je odhad prognózy klíčový.

V současnosti existuje několik spolehlivých prognostických nástrojů, které mohou být velmi užitečné při rozhodování [24], včetně nástrojů upravených pro pacienty s MM [25–29]. Bohužel, mnoho evropských internistů je ve své obvyklé klinické praxi neuplatňuje kvůli nedostatku času a zřejmě i klinické netečnosti [30]. Je proto důležité, aby se používání těchto nástrojů stalo při hodnocení pacientů s MM rutinním.

Komplexní geriatrické hodnocení

Multimorbidita a její důsledky mají postupně velký dopad na fyzické a psychosociální fungování pacienta, což vede k postupnému celkovému zhoršování a rozvoji funkčního úpadku,

Tab. 1 - Oblasti, dimenze a užitečné nástroje komplexního geriatrického hodnocení u pacientů s multimorbiditou [Upraveno podle 1]

Oblast	Dimenze	Užitečné nástroje
Klinická (hlavně somatická)	Standardní interní Medicinské zhodnocení Nutriční	Podle zjištěných chorob a stavů MNA ^a
Funkční	Hodnocení základních a instrumentálních činností každodenního života Mobilita Riziko pádu	Barthel index ^b Lawton-Brody index ^c
Duševní	Kognitivní hodnocení Afektivní a emocionální hodnocení	Pfeiffer and mini-Pfeiffertest ^d Yesavage GDS ^e
Sociální a rodinná	Hodnocení sociálních vazeb a sociálních slabín Hodnocení pečovatele	Různé nástroje sociálního hodnocení přizpůsobené místním, regionálním a národním prostředím ^f
Farmakologická	Adekvátnost předepisovaných léků Polypragmatie a management interakcí Adherence Depreskripce	STOPP-START kritéria (ref #69) Morisky Medication Adherence Scale ^g LESS-CHRON kritéria (ref #26) STOPP-Frail kritéria ^h
Prognostická	Hodnocení rizika smrti Hodnocení rizika funkčního poklesu	PROFUND index (ref #26), PROFUNCTION index ⁱ , Carey index (ref #70), Lee index (ref #27)
Hodnot a preferencí (když je zjištěna trajektorie konce života)	Duchovní hodnocení Pokročilé plánování péče	Dotazník HOPE ^j Nástroj pro duchovní hodnocení FICA ^k Nástroj pro stanovení priority výsledků (ref#55)

^a Mini Nutritional Assessment (Guigoz Y, et al. *Nutr Rev* 1996;54:59–65).

^b Barthel index (Mahoney FI, Barthel DW. *State Med J* 1965;4:61–65)

^c Lawton-Brody index (Lawton MP, Brody EM. *Gerontologist* 1969;9:179–186).

^d Pfeiffer test (Pfeiffer EA. *J Am Geriatr Soc* 1975;22:433), Mini-Pfeiffer test (Bernabeu-Wittel M, et al. *Rev Clin Esp* 2017;217:320–324).

^e Yesavage Geriatric Depression Scale (Hoyl MT, et al. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:873–878).

^f Caregiver Strain Index (Robinson, B. *Journal of Gerontology* 1983;38:344–348).

^g Morisky Medication Adherence Scale (Morisky DE, et al. *Medical Care* 1986;24:67–74).

^h STOPP-Frail criteria (Lavan AH, et al. *Age Ageing* 2017;46:600–607).

ⁱ PROFUNCTION index (Bernabeu-Wittel M, et al. *Int J Gerontol* 2012;6:68–74).

^j HOPE questions (Spiritual assessment: HOPE questions. IAHPC Pallipedia. <https://pallipedia.org/spiritual-assessment-hope-questions/>).

^k FICA spiritual assessment tool (Borneman T, et al. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:163–73).

poruchám hybnosti, rozvoji křehkosti, sarkopenie, kognitivních a náladových poruch. Křehcí pacienti s MM jsou ohroženi vznikem invalidity a závislosti, institucionalizací, pády a hospitalizacemi [31]. Rozpoznání této kaskády v raných fázích může pomoci při přesné prognostice i při nabídce vhodných terapeutických intervencí. Nejvhodnější diagnostickou metodou pro tento úkol je komplexní geriatrické hodnocení (CGA, comprehensive geriatric assessment), protože systematicky zkoumá, detekuje, popisuje a vysvětluje mnohočetné problémy staršího člověka a zkoumá schopnosti a potřeby péče o něj. Přijetí CGA, klasicky prováděného v geriatrické medicíně, pro pacienty s MM by mělo být jedním ze základních kamenů optimální léčby těchto populací. Návrh CGA pro internisty zabývající se MM je podrobně popsán v tabulce 1.

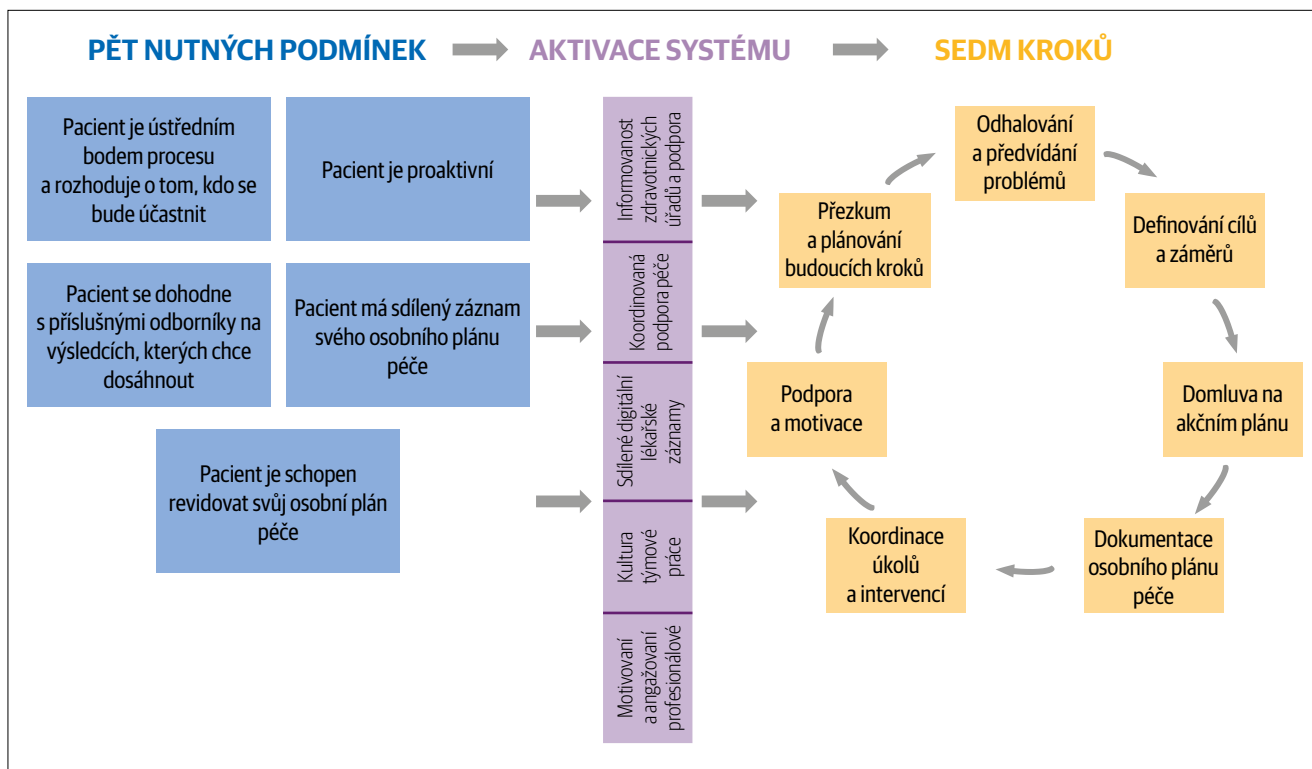
Vytváření individuálních plánů péče

Etický princip autonomie je v lékařské praxi v posledních letech stále důležitější. Občané jsou lépe vzdělaní a informovaní a v důsledku toho by jejich role při řešení jejich onemocnění měla být proaktivní. V posledních letech je hodnotám, preferencím a zkušenostem pacientů přisuzována ústřední role v klinických interakcích na podporu péče soustředěné na pacienta. Péče soustředěná na pacienta vede ke zlepšení spokojenosti pacientů a jejich adherence k léčbě, a některé studie přinesly důkazy o zlepšení klinických výsledků [32, 33]. Údaje z průzkumů a observačních výzkumů nicméně ukazují, že kliničtí lékaři během rozhodovacího procesu často příliš neberou v úvahu preference a hodnoty pacientů, pravděpodobně kvůli nedostatku času v kombinaci s paternalistickým přístupem a setrvačností [21, 34, 35]. V budoucí péči o pacienty s MM je individualizovaná péče jedním z klíčových úkolů.

Rozhovor s pacientem by měl zahrnout jeho zdravotní stav i rodinný kontext a vést k rozhodnutí o dalším směřování a hlavních cílech léčby. Pacienti by měli být vedeni k tomu, aby se soustředili na to, co je pro ně důležité, a věnovali pozornost svým potřebám a zdraví. V procesu efektivního personalizovaného plánování péče by měl mít pacient na vypracování svého plánu dostatek času a přístup ke všem potřebným informacím a perspektivám. Měl by také vědět, co očekávat, být podporován jedním určeným koordinátorem, který by zase měl být schopen projednat zdravotní stav pacienta a další léčbu s příslušnými zdravotníky a odborníky v sociální péči [36–41]. Podrobný popis celého rámce pro personalizované plánování péče je podrobně popsán na obrázku 1.

Sdílené rozhodování s pacienty a rodinami

Dalším důležitým vznikajícím rozměrem personalizované péče je sdílené rozhodování (SDM, shared decision-making), které poskytuje praktickou metodu přizpůsobení intervencí ve scénářích, kde neexistují jasné důkazy, a nejvhodnější krok závisí na preferencích pacienta [42–44]. V tomto přístupu je úlohou klinických lékařů pomoci pacientům stát se dobře informovanými, pomoci jim rozvíjet jejich osobní preference pro dostupné možnosti a poskytovat odborné poradenství. Zásady sdíleného rozhodování (SDM) jsou dobře zdokumentovány a roste počet dokumentů s návrhy na jejich zavedení do běžné klinické praxe [45–50]. Kromě toho je SDM podpořen důkazy z 86 randomizovaných studií, které ukazují zlepšení znalostí pacientů, jejich větší důvěru v rozhodnutí, aktivnější zapojení, a v mnoha situacích informovaní pacienti volí konzervativnější možnosti léčby [47, 50].



Obr. 1 – Popis rámce pro začlenění personalizovaného plánování péče o pacienty s multimorbiditou. [Upraveno podle NHS England (ref # 37), Coulter et al. (ref # 38) a Ollero-Baturone et al. (ref # 53), resp. podle Bernabeu-Wittel et al. (ref #1)]

Existují různé modely, jak zavést SDM do klinické praxe, ale všechny jsou založeny na třech klíčových krocích: prvním je „Týmová diskuse“ (která ilustruje potřebu pracovat jako tým, aby se člověk rozhodl tak, jak nejlépe umí), druhým je „Diskuse o možnostech“ (která podrobněji rozebírá možnosti léčby a péče, jejich přínosy a rizika, možné alternativy a možné důsledky přístupu „nedělat nic“) a třetím je „Diskuse o rozhodnutí“ (která umožňuje přijmout rozhodnutí na základě preferencí pacienta) [43, 51].

Je důležité zdůraznit, že k nabídce skutečné a optimální péče soustředěné na pacienta je zapotřebí několik podmínek, které v mnoha našich systémech zdravotní péče chybí: podpora koordinované péče ve zdravotnictví, digitalizovaný systém zdravotní péče (v němž jsou zdravotní záznamy digitální a sdílené mezi různými lékařskými odborníky), dobře zavedená kultura týmové práce a angažování a motivování odborníci s potřebnými schopnostmi a dostatkem času [49–52]. Nejlepším způsobem získání všech těchto schopností je nácvik těchto situací buď s kolegy, nebo s herci, a využití krátkých personalizovaných plánů péče a nástrojů SDM. Hlavními současnými překážkami pro zavedení těchto změn jsou nedostatek času a skutečnost, že většina současných pomůcek pro rozhodování je zaměřena na jednotlivá onemocnění [47–50, 53, 54].

I když se nám to může zdát jako zatím vzdálená a možná trochu utopická realita, je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti se péče zaměřená na pacienta, personalizované plány péče a SDM stanou milníky každodenní klinické praxe, zejména v léčbě komplexních pacientů s MM, a internisté budou hrát podstatnou roli v jejich implementaci.

Racionální farmakoterapie: vhodnost podávané medikace, adherence a deprescribing

Pacienti s MM jsou obvykle starší dospělí s komplexním léčebným režimem, vícečetnými diagnózami a výslednou polypragmazií (polyfarmacií), protože se předepisuje více léků. Ačkoliv jsou indikovány u jednoho onemocnění, některé léky mohou nepříznivě působit na jiné. Prevalence dospělých užívajících chronicky pět a více léků je mezi 15–20 %, zvyšuje se na 25–30 % u osob ve věku 60–69 let, na neuvěřitelných 51,8 % u osob starších 80 let a na dokonce 85 % u pacientů s MM [55–59].

Klinická doporučení založená na důkazech pro jednotlivá onemocnění by měla ve svých doporučeních brát v úvahu vznikající epidemiologii MM a lékaři by měli u pacientů s MM pečlivě vyhodnocovat každý nový lék, aby se předešlo škodlivým účinkům „preskripční kaskády“ u těchto populací. Pacienti s MM byli často vyloučeni z klinických studií, a proto by měla být pečlivě zvažována validita dat získaných ze studií a podporována účast pacientů s MM v nově organizovaných studiích. Pro kvalitní péči o pacienty s MM je velmi důležité řešení jejich polypragmaziie.

Prvním krokem je zvážení vhodnosti podávané medikace. Pacienti s MM jsou náchylní k nadměrnému předepisování léků s pochybným přínosem a/nebo potenciálními riziky, ale také k nedostatečnému předepisování léků s prokázaným přínosem. Při předepisování léků pacientům s MM by měla být pečlivě zvažována všechna rizika a přínosy, jakož i možné interakce, a prodiskutovány s pacientem. Vhodnost medikace lze posoudit pomocí validovaných nástrojů, jako jsou kritéria STOPP-START [60]. Důležité je také při přechodech v péči (mezi léčebnými nebo pobytovými zařízeními či domovem) aktivně pátrat po neúmyslných nesrovnalostech mezi seznamy léků.

Tab. 2 – Klíčové kompetence ve zvládnání situací na konci života a duchovní péče [Upraveno podle 1]

Oblast	Kompetence
Znalosti	Léčba nejčastějších příznaků dušnosti Bolest Gastrointestinální příznaky (nevolnost, zvracení, zácpa) Úzkostné a depresivní poruchy Terminální delirium Další příznaky (kožní vředy, problémy s výživou...) Pokročilé užívání opioidů, sedativ a adjuvantních léků Pokročilé plánování péče o pacienty a jejich pečovatele/rodinu Identifikace procesu agónie Integrovaný management paliativní sedace Péče o zármutek a jeho zvládnání Právní otázky Odmítnutí léčby Omezení terapeutického úsilí Paliativní sedace Eutanazie a lékař u ní asistující
Dovednosti	Manipulace/zavádění podkožních linek Drenáž ascitu a pleurálního výpotku Řízení kyslíkové terapie a neinvazivních respiračních podpůrných přístrojů Základy ultrasonografie u lůžka pacienta (POCUS)
Postoje	Postoje Empatie Tolerance Soucit Opravdovost Podpora Odolnost a psychologická péče o sebe Respekt k rozmanitosti, individuálnímu přesvědčení, zvykům a víře Pokročilé komunikační techniky Poradenské dovednosti Spolupráce s dalšími odborníky a sociálními pracovníky Hodnocení a podpora duchovního zdraví - Pokročilé dovednosti v duchovních rozhovorech sociálními pracovníky - Zdůrazňování životních úspěchů a odkazu - Duchovní doprovod při odchodu ze života

Druhým krokem je hodnocení adherence pacienta k léčbě a její posilování. Existuje mnoho faktorů, které adherenci ovlivňují: některé závisejí na pacientovi a jeho okolí (mimo jiné na vzdělání, ekonomické úrovni a jeho rodinném a sociálním zázemí) a jiné na lékaři a zdravotnickém systému (mimo jiné počet léků, způsob a intervaly dávkování, vztah mezi lékařem a pacientem). Hlavními dovednostmi potřebnými k podpoře adherence jsou důvěrný vztah mezi lékařem a pacientem, vyvarování se předepisování léků s možnými nežádoucími účinky, pohodlné dávkování (ideálně „jednou denně“) a podpora pacienta (připomínání léčebných úspěchů, neobviňování ze zapomnělosti a řešení pochybností tím, že se tomu věnuje dostatek času) [61–64].

Třetím krokem je „deprescribing“, který se objevil jako nová a zajímavá možnost optimalizace farmakoterapie u MM populací. Pacienti s MM často užívají léky, které jsou na papíře správně předepsány, ale z důvodu specifických okolností nebo klinických charakteristik již nejsou užitečné nebo poměr rizika a přínosu činí jejich užívání méně žádoucím. Depreskripce je proces plánovaného a kontrolovaného snižování dávky nebo vysazování

léků, které by mohly způsobovat újmu nebo již nejsou prospěšné. V současné době se v této oblasti provádí intenzivní výzkum a již byly vyvinuty některé nástroje, které mají v tomto procesu vést klinické lékaře [65, 66].

Péče o pacienty na konci života

Přirozený průběh chronických onemocnění je obvykle progresivní a jejich zhoršování může být urychleno současnou přítomností dalších onemocnění. V mnoha zemích je v dnešní době počet úmrtí na chronická onemocnění vyšší než počet úmrtí na onkologická onemocnění [67]. Proto je přístup podpůrné péče, pokročilé plánování rozhodnutí a včasná a postupná aplikace paliativní péče klíčovým prvkem v péči o pacienta s pokročilou MM [68]. Odborníci zabývající se MM potřebují získat a využívat kompetence v paliativní a terminální péči.

Základní kompetence potřebné k řešení situací na konci života jsou podrobně popsány v **tabulce 2**. Je zapotřebí seznámit se s diagnostikou a terapií nejčastějších syndromů a příznaků těchto fází života. Je také velmi důležité umět rozpoznat agónii, ovládat indikace a protokoly pro paliativní sedaci, mít dovednosti v péči o rodinu při úmrtí a znát související zákonné a právní aspekty. Pro internisty je v těchto případech užitečná znalost a využívání podkožních linek a dovednosti v provádění ultrazvuku u lůžka (point-of-care ultrasound) ve většině běžných modalit. Je také nezbytné být dobře vyškolen v postupech paliativní péče. Konečná fáze života je v životě každého člověka velmi důležité období, takže mít tento balíček kompetencí nepochybně přispěje k poskytování nejvyšší kvality péče pacientům a jejich rodinám.

Literatura

- Bernabeu-Wittel M, Para O, Voicehovska J, et al. Competences of internal medicine specialists for the management of patients with multimorbidity. EFIM multimorbidity working group position paper. *Eur J Intern Med* 2023;109:97-106.
- Janssen F, Bardoutsos A, Gewily SE, et al. Future life expectancy in Europe taking into account the impact of smoking, obesity and alcohol. *Elife* 2021;10:e66590.
- Ho IS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health* Aug 2021;6(8):e587-97.
- Mangin D, Parascandolo J, Khudoyarova O, et al. Multimorbidity Orr S. eHealth and implications for equity: a cross-sectional survey of patient perspectives on eHealth. *BMJ Open* 2019;9(2):e023731.
- Bernabeu-Wittel M, Jadad A, Moreno-Gaviño L, et al. Peeking through the cracks: an assessment of the prevalence, clinical characteristics and health-related quality of life (HRQoL) of people with poly-pathology in a hospital setting. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:185-91.
- Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, socio-familial and health-care characteristics of poly-pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:284-91.
- Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ruiz-Cantero A, et al. Functional decline over one-year follow up in a multicenter cohort of poly-pathological patients: a new approach to functional prognostication. *Int J Gerontol* 2012;6:68-74.
- Koné Pefoyo AJ, Bronskill SE, Gruneir A, et al. The increasing burden and complexity of multimorbidity. *BMC Public Health* 2015;15:415.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
- Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev* 2021;71:101422.
- Prados-Torres A, Calderon-Larranaga A, Hanco-Saavedra J, et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:254-66.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9.
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care* 2014;52:688-94.
- Muth C, Blom JW, Smith SM. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med* 2019;285:272-88.
- Thienemann F, Ntusi NAB, Battegay E, et al. Multimorbidity and cardiovascular disease: a perspective on low- and middle-income countries. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:376-85.
- Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: an overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev* 2017;37:53-68.
- Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R. The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity – a systematic review. *Scand J Prim Health Care* 2016;34:112-21.
- Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2017;67:235-6.
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27:1361.
- Rathert C, Wyrwich MD, Boren SA. Patient-centered care and outcomes: a systematic review of the literature. *Med Care Res Rev* 2012.
- Braddock CH, Edwards KA, Hasenberg NM, et al. Informed decision making in outpatient practice: time to get back to basics. *JAMA* 1999;282:2313-20.
- Melchiorre MG, Papa R, Quattrini S, et al. Integrated care programs for people with multimorbidity in European countries: ehealth adoption in health systems. *Biomed Res Int* 2020;2020:9025326.
- Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juveny E, et al. Improving individualized prescription in patients with multimorbidity through medication review. *BMC Geriatr* 2022;22: 417.
- N'Goran AA, Pasquier J, Deruaz-Luyet A, et al. Factors associated with health literacy in multimorbid patients in primary care: a cross-sectional study in Switzerland. *BMJ Open* 2018;8:e018281.
- Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, et al. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ* 2020;368:m160.
- Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, et al. Development of a new predictive model for poly-pathological patients. The PRO-FUND index. *Eur J Intern Med* 2011;22:311-7.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801-8.
- Carey IM, Shah SM, Harris T, et al. A new simple primary care morbidity score predicted mortality and better explains between practice variations than the Charlson index. *J Clin Epidemiol* 2013;66:436-44.
- Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7:e019503.
- Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Hernández-Quiles C, et al. Development of a six-month prognostic index in patients with advanced chronic medical conditions: the PALIAR score. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:551-65.
- Bernabeu-Wittel M, Holecki M, Tuttolomondo A, et al., EFIM Multimorbidity Working Group. Perspectives of European internists on multimorbidity. A multinational survey. *Eur J Intern Med* 2022;100:130-2.

32. Hanlon P, MacDonald S, Wood K, et al. Long-term condition management in adults with intellectual disability in primary care: a systematic review. *BJGP Open* 2018;2.
33. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27.
34. Rathert C, Wyrwich MD, Boren SA. Patient-centered care and outcomes: a systematic review of the literature. *Med Care Res Rev* 2012.
35. Dellasega C, Añel-Tiangco RM, Gabbay RA. How patients with type 2 diabetes mellitus respond to motivational interviewing. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95: 37–41.
36. Sheridan NF, Kenealy TW, Kidd JD, et al. Patients' engagement in primary care: powerlessness and compounding jeopardy. A qualitative study. *Health Expect* 2015;18(1):32–43.
37. Anonymous. Personalised care. Available at: <https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/>. Last accessed 6 October 2022.
38. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, 3. Art. No.: CD010523.
39. Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Nieto-Martín D, et al. Prognostic stratification and healthcare approach in patients with multiple pathologies. *Rev Clin Esp (Barc)* 2017;217:410–9.
40. Barbato A, D'Avanzo B, Cinquini M, et al. Effects of goal-oriented care for adults with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2022;28:371–81.
41. Piñero-Fernández JC, Fernández-Rial Á, Suárez-Gil R, et al. Evaluation of a patient-centered integrated care program for individuals with frequent hospital readmissions and multimorbidity. *Intern Emerg Med* 2022;17: 789–97.
42. Fernández Moyano A, Machín Lázaro JM, Martín Escalante MD, et al. Care models for polypathological patients. *Rev Clin Esp (Barc)* 2017;217:351–8.
43. Braddock CH, Fihn SD, Levinson W, et al. How doctors and patients discuss routine clinical decisions. Informed decision making in the outpatient setting. *J Gen Intern Med* 1997;12:339–45.
44. Elwyn G, Coulter A, Laitner S, et al. Implementing shared decision making in the NHS. *BMJ* 2010;341:c5146.
45. Albarqouni L, Hoffmann T, Straus S, et al. Core Competencies in evidence-based practice for health professionals: consensus statement based on a systematic review and delphi survey. *JAMA Netw Open* 2018;1(2):e180281.
46. Mauksch LB, Dugdale DC, Dodson S, et al. Relationship, communication, and efficiency in the medical encounter: creating a clinical model from a literature review. *Arch Intern Med* 2008;168:1387–95.
47. Elwyn G, Dehlendorf Ch, Epstein RM, et al. Frosch shared decision making and motivational interviewing: achieving patient-centered care across the spectrum of health care problems. *Ann Fam Med* 2014;12:270–5.
48. Stacey D, Bennett C, Barry M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; as well as (10):CD001431.
49. Mauksch LB, Dugdale DC, Dodson S, et al. Relationship, communication, and efficiency in the medical encounter creating a clinical model from a literature review MD. *Arch Intern Med* 2008;168:1387–95.
50. Tonelli MR, Sullivan MD. Person-centred shared decision making. *J Eval Clin Pract* 2019;25:1057–62.
51. Bunn F, Goodman C, Russell B, et al. Supporting shared decision making for older people with multiple health and social care needs: a realist synthesis. *BMC Geriatr* 2018;18:165.
52. Anonymous. Shared Decision Making. Accesible at: <https://www.england.nhs.uk/personalisedcare/shared-decision-making/>. Last accessed 4 October 2022.
53. Ollero-Baturone M, Lafuente-Robles N, Bernabeu-Wittel M, et al. Personalized action plan in patients with multimorbidity and complex health needs: recommendations for its elaboration. Available at: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-med/iafile_sasdocumento/2019/plan_accion_personalizado_ed_2016.pdf. Last accessed 6 October 2022.
54. Stegmann ME, Festen S, Brandenbarg D, et al. Using the outcome prioritization tool (OPT) to assess the preferences of older patients in clinical decision-making: a review. *Maturitas* 2019;128:49–52.
55. van Weert JC, van Munster BC, Sanders R, et al. Decision aids to help older people make health decisions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:45.
56. Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:123–32.
57. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA* 2016;176:473–82.
58. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:575–81.
59. Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, sociofamilial and health-care characteristics of polypathological patients (PP). *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:284–91.
60. de Jonghe A, van de Glind EM, van Munster BC, et al. Underrepresentation of patients with pre-existing cognitive impairment in pharmaceutical trials on prophylactic or therapeutic treatments for delirium: a systematic review. *J Psychosom Res* 2014;76:193–9.
61. Kwan JL, Lo L, Sampson M, et al. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 2):397–403.
62. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;99:269–76.
63. Brown MT, Bussell J, Dutta S, et al. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci* 2016;351:387–99.
64. Franchi C, Luderghani M, Merlino L, et al. Multiple medication adherence and related outcomes in community-dwelling older people on chronic polypharmacy: a retrospective cohort study on administrative claims data. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:5692.
65. Anonymous. Reducing medications safely to meet life's changes. Available at: <https://deprescribing.org>. Last accessed 7 October 2022.
66. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Sierra-Torres MI, et al. Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm* 2019;26:334–8.
67. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: list of evidence-based deprescribing for chronic patients criteria. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17: 2200–7.
68. Tziraki C, Grimes C, Ventura F, et al. Rethinking palliative care in a public health context: addressing the needs of persons with non-communicable chronic diseases. *Prim Health Care Res Dev* 2020;21:e32.
69. McNab D, Bowie P, Ross A, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation in the community after hospital discharge. *BMJ Qual Saf* 2018;27:308–20.
70. Vallejo Maroto I, Cubo Romano P, Mafé Nogueroles MC, et al. Focus group on aging of the Spanish society of internal medicine and the working group on polypathology and advanced age. Recommendations on the comprehensive, multidimensional assessment of hospitalized elderly people. Position of the Spanish society of internal medicine. *Rev Clin Esp (Barc)* 2021;221:347–58.

Vydura[®] 75 mg

perorální lyofilizát
rimegepant



Jedno snadné řešení pro různé migrenózní stavy¹

Lék pro akutní léčbu i profylaxi migrény¹

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: VYDURA[®] 75 mg perorální lyofilizát • **Složení:** Rimegepant sulfát, ekvivalentní 75 mg rimegepantu; a další pomocné látky. **Indikace:** Akutní léčba migrény s aurou nebo bez aury u dospělých. Preventivní léčba epizodické migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní ataky za měsíc. **Dávkování a způsob podání:** Akutní léčba migrény; doporučená dávka je 75 mg rimegepantu dle potřeby 1 × denně. Preventivní léčba migrény; doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den. Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu. Přípravek VYDURA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní reakce včetně závažné hypersenzitivity. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, má se léčba rimegepantem ukončit a má být zahájena vhodná terapie. Použití se nedoporučuje: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater; u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (CLcr < 15 ml/min); se souběžně podávanými silnými inhibitory CYP3A4 nebo se silnými inhibitory P-gp (při souběžném podání se nemá v průběhu 48 hodin podávat další dávka rimegepantu); se souběžně podávanými silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Nadužívání jakýchkoli léčivých přípravků určených k léčbě bolesti hlavy může zhoršit bolesti hlavy spojené s nadužíváním léků (Medication overuse headache, MOH). **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4, se selektivními inhibitory P-gp a BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření je vhodnější se během těhotenství užívání přípravku VYDURA vyhnout. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek VYDURA a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (u akutní léčby i profylaxe); gastrointestinální poruchy (nauzea); méně časté (akutní léčba); poruchy imunitního systému (hypersenzitivita zahrnující dyspnoe a závažnou vyrážku). Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivity. **Předávkování:** Léčba předávkování – podpůrné opatření zahrnujících monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Specifické antidotum pro léčbu předávkování rimegepantem není k dispozici. Vzhledem k vysokému stupni vazby na sérové bílkoviny není pravděpodobná významná eliminace rimegepantu dialýzou. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforovaný jednodávkový blister obsahující 2 × 1 nebo 8 × 1 nebo 16 × 1 perorální lyofilizát. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1645/001-003. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

Pfizer, spol. s r.o.

Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5,

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

PP-NNT-CZE-0117

 Pfizer

MUDr. Dan Rakušan, MHA¹, MUDr. Petr Grenar², MUDr. Jiří Nový^{2,4}, MUDr. Jiří Cyraný, Ph.D.³, doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.⁴

¹Interní klinika 3. LF UK a FTN Praha

²Klinika urgentní medicíny, FN Hradec Králové LF UK v Hradci Králové

³II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové LF UK v Hradci Králové

⁴I. interní kardiologická klinika, FN Hradec Králové LF UK v Hradci Králové

Choosing Wisely: „Když méně je více ...“

Souhrn: Podle kvalifikovaných odhadů je dnes až 30 % prostředků ve zdravotnictví vynakládáno na takzvanou „low-value care“, to znamená péči přinášející pacientovi velmi malý nebo žádný užitek a která jej může potenciálně poškodit. „Overdiagnosis“ vede jednak k nálepkování pacientů spornou diagnózou a jednak k léčbě sporných nálezů, tedy k „overtreatment“. V roce 2012 byla spuštěna kampaň Choosing Wisely, která vyzvala devět spřátelených příbuzných společností, aby v rámci svých odborností vytvořily seznam pěti diagnostických či terapeutických úkonů v dané specializaci, které jsou podle lékařů nadužívané či neposkytují pacientům smysluplný prospěch. Za deset let bylo vytvořeno více než 700 konkrétních doporučení, do kampaně se zapojilo více než 80 odborných společností, a navíc se rozšířila do dalších 30 zemí. Principy kampaně můžeme přeložit heslem „Less is more“. Je zdůrazňována potřeba nepoužívat „low-value“ diagnostické a terapeutické kroky, volit pouze postupy založené na evidence-based medicine. Dále je doporučeno neduplikovat vyšetření, zvažovat pečlivě potenciální škodlivost vyšetření, volit méně rizikové a zatěžující procedury, diagnostiku a léčbu individualizovat.

Klíčová slova: defenzivní medicína, low-value care, overdiagnosis, overtreatment, Choosing Wisely, Top Five list, bayesovské myšlení

Choosing Wisely: „When less is more...“

Summary: According to qualified estimates, 30 % of healthcare resources today are spent on so-called „low-value care“, i.e. care that brings little or no benefit to the patient and can potentially harm them. Overdiagnosis leads both to labelling patients with a questionable diagnosis and, in addition, to the treatment of questionable findings, i.e. overtreatment. In 2012 American Board of Internal Medicine launched the Choosing Wisely campaign, which challenged nine friendly, allied associations to create a list of 5 diagnostic or therapeutic interventions within their speciality that physicians believe are overused or do not provide meaningful benefit to patients. In ten years, more than 700 specific recommendations have been made, more than 80 specialty associations have joined the campaign, and it has additionally expanded to 30 other countries. The principles of the campaign can be translated into the slogan „Less is more“. It emphasises the need not to use low-value diagnostic and therapeutic steps, to choose only evidence-based medicine procedures, not to duplicate examinations, to consider carefully the potential harm of examinations, to choose less risky and burdensome procedures, and to individualise diagnosis and treatment.

Key words: defensive medicine, low-value care, overdiagnosis, overtreatment, Choosing Wisely, Top Five list, bayesian thinking

Na začátku 21. století panuje přesvědčení, že současná medicína je všemocná. Bohužel se s velkou pomocí nás zdravotníků podařilo přesvědčit i pacientskou veřejnost, že tomu tak je. Očekávání spotřebitele lékařské péče je obrovské, někdy až do tak absurdních důsledků, že jakékoliv zhoršení pacientova stavu nebo nedej bože úmrtí v nemocnici je považováno za přinejmenším pochybení zdravotníků nebo rovnou za kriminální čin. S nostalgií dnes můžeme číst citát jednoho ze zakladatelů moderní klinické medicíny Williama Oslera (1849–1919): *„Léčíme rozumem, nejsme kouzelníci, děláme vše pro dobro našich pacientů, abychom je zbavili bolesti a utrpení. Nemůžeme ničt vážnost našeho povolání planými sliby, že člověka vyléčíme, nebo neuváženými pokusy léčit trvalé a nevyléčitelné choroby.“* Po hvězdné hodině našeho oboru v prostřední třetině dvacátého století se sérií úžasných objevů (penicilin + další ATB, hydrokor-

tison, léčba tbc, dialýza, celková anestezie, KPR, radioterapie, operace na otevřeném srdci, transplantace srdce, PCI atd.) je dnes medicína skutečně vnímána jako zázračná a všemocná. Zároveň panuje pocit, že více je vždy lépe. Přemýšlíme, jakou další léčbu nasadit, jakou další chorobu léčit, jakou citlivější diagnostickou metodu použít. Stírá se hranice mezi zdravím a nemocí, diagnostika se posouvá do předchorobí a rozšiřuje se tak okruh pacientů, které můžeme dále diagnostikovat a léčit. V honu za zdravím tak často děláme ze zdravých nemocné.

Defenzivní medicína, overdiagnosis, overtreatment a low-value care

Podle kvalifikovaných odhadů je dnes až 30 % procent prostředků ve zdravotnictví vynakládáno na takzvanou „low-value care“, to znamená péči, která přináší pacientovi velmi malý nebo

žádný užitek a může mu potenciálně škodit [1, 2]. „Overdiagnosis“ vede jednak k nálepkování pacientů spornou diagnózou a jednak k léčbě sporných nálezů, tedy k „overtreatment“. Tam jsme často zlákáni některými psychologickými efekty, jako je terapeutická iluze, přeceňujeme efekt našich terapeutických kroků na zlepšení pacientova stavu a podléháme některým kognitivním zkreslením, například nehledáme jiné alternativní vysvětlení změny pacientova stavu a zároveň zavíráme oči nad možnými nežádoucími účinky naší zvolené léčby. Polypragmatie je samozřejmě přirozeným důsledkem terapeutické iluze, nežádoucí účinky léků tvoří častou příčinu hospitalizace, zejména u geriatrických pacientů. V praxi se bohužel často nežádoucí účinek předchází léčby řeší přidáním dalšího preparátu k léčbě příslušné symptomatologie místo snahy o redukci medikace. Polypragmatie je jedním ze symptomů defenzivní medicíny, kdy podléháme iluzi, že více je lépe, že lepší lékař koná a ordinuje [3–6]. V duchu defenzivní medicíny používáme diagnostické testy v situaci nízké pravděpodobnosti choroby a riskujeme, že se staneme zajatci falešně pozitivních či nevýznamných incidentálních nálezů s lavinou dalších vyšetřovacích kroků a zbytečných kontrol. Použití drahých vyšetřovacích metod často koreluje s obavou lékaře ze stížnosti či žaloby. Před zkušeností a moudrostí dáváme přednost zdánlivé objektivitě, nesnášíme pocit nejistoty a máme touhu věřit „objektivnímu“ vyšetření. Indikace diagnostického či terapeutického kroku je často pro vlastní klid lékaře, nikoliv pro prospěch pacienta [7].

Defenzivní medicína je samozřejmě významným důvodem ordinování „low-value care“, dalšími jsou pak očekávání pacienta, naše upřímná víra v moderní technologie, citlivé diagnostické metody a sofistikované terapeutické postupy, finanční motivace jako platba za výkon, tlak farmakologických firem atd.

Možná ještě důležitější důvody, které vedou k overdiagnosis a overtreatment, jsou však kognitivní zkreslení v klinickém rozhodování, například konfirmační zkreslení ve formě již zmiňované terapeutické iluze nebo preference kauzálního myšlení s rychlým vytvořením koherentního příběhu před statistickým „bayesovským“ myšlením [8]. Thomas Bayes (1701–1761) byl anglický duchovní, matematik a filozof, který formuloval Bayesův teorém. Do medicínské praxe ho můžeme zjednodušeně přeložit takto: „Čím vyšší je pravděpodobnost onemocnění před provedeným testem, tím spíše můžeme věřit pozitivnímu nálezu.“ Problém současné medicíny demonstruje hlavně druhá část věty: „Čím nižší je pravděpodobnost onemocnění před testem, tím spíše je test falešně pozitivní.“

Jak dokazuje například studie v časopisu JAMA z roku 2021, lékaři v klinickém rozhodování významně nadhodnocují pravděpodobnost choroby jak v pretestové fázi, tak ve fázi posttestové, tedy v interpretaci výsledku testu [9]. Často je ignorováno statistické – bayesovské uvažování a pozitivita testu je interpretována jako přítomnost choroby při opomíjení možnosti falešně pozitivního výsledku. Toto všeobecně rozšířené nadhodnocování pravděpodobnosti choroby přispívá nepochybně významně k overdiagnosis i overtreatment.

Názory lékařů – výsledky dotazníkového šetření z FNHK

Jaké jsou názory lékařů na dnešní medicínskou praxi? Z průzkumu, který jsme provedli mezi lékaři interních oborů Fakultní nemocnice Hradec Králové, vyplývá, že 95 % z nich považuje plýtvání ve formě ordinování zbytečných diagnostických a terapeutických kroků za problém současné medicíny; 70 % z nich zároveň

připouští, že ve své každodenní praxi ordinují vyšetření a léčebné postupy, o jejichž účelnosti nejsou přesvědčeni. Tyto výsledky korelují se závěry průzkumů americké internistické společnosti. Jako nejčastější důvod ordinace „zbytečného“ vyšetření byl americkými lékaři udáván strach ze žaloby. Podle našeho dotazníku se zbytečná vyšetření v České republice ordinují z těchto důvodů:

1. vyžaduje starší lékař/nadřízený,
2. standardní postup – zaběhnutá praxe,
3. strach ze stížnosti,
4. trvá na tom pacient, rodina pacienta,
5. „pro jistotu“, ujištění se.

Kampaň Choosing Wisely, Top Five list

Na konci prvního desetiletí tohoto století se řada autorů začala nad neuspokojivým stavem současné medicínské praxe zamýšlet a vyšly tituly jako *Why too much medicine is making us sicker and poorer* (Proč nás příliš medicínské péče dělá nemocnějšími a chudšími) nebo *Less is more. How less health care can result in better health* (Méně je více. Jak méně medicínské péče může vyústit v lepší výsledek) [10, 11]. Z hlediska našeho tématu byl pak nejdůležitější článek texaského lékaře a etika Howarda Brodyho *Medicine's ethical responsibility for health care reform – the Top Five list*, který vyšel v roce 2010 v časopisu NEJM [12]. Na základě tohoto článku pak byla americkou internistickou společností v roce 2012 spuštěna kampaň *Choosing Wisely*, která vyzvala devět sprátcených, příbuzných společností, aby v rámci svých odborností vytvořily seznam pěti diagnostických či terapeutických úkonů v dané specializaci, které jsou podle lékařů nadužívané či neposkytují pacientům smysluplný prospěch. Za deset let bylo vytvořeno více než 700 konkrétních doporučení, do kampaně se zapojilo více než 80 odborných společností, a navíc se kampaň rozšířila do dalších 30 zemí.

Principy kampaně Choosing Wisely

Principy kampaně můžeme přeložit heslem „*Less is more*“. Je zdůrazňována potřeba nepoužívat „low-value“ diagnostické a terapeutické kroky, volit pouze postupy založené na evidence-based medicine, dále neduplikovat vyšetření, zvažovat pečlivě potenciální škodlivost vyšetření, volit méně rizikové a zatěžující procedury, diagnostiku a léčbu individualizovat. Velmi důležitým aspektem kampaně je snaha zapojit pacienta co nejvíce do rozhodování, edukovat pacienta, vybízet ho ke kladení zásadních jednoduchých otázek jako: „Je vyšetření skutečně nutné? Jaká jsou rizika? Jsou i jiné možnosti? Co se stane, když nebudu dělat nic?“ Jednoznačně platí, že aktivní a edukovaný pacient dostává nakonec lepší a levnější péči. Konkrétní doporučení *Choosing Wisely* se týkají například nadužívání zobrazovacích vyšetření v různých indikacích, nadužívání a příliš dlouhého užívání ATB, zbytečného rozsahu předoperačních vyšetření, nerespektování restriktivní transfúzní politiky atd.

Implementace Choosing Wisely v zahraničí

Řadě zdravotnických zařízení v USA, Kanadě, Austrálii a dalších zemích se podařilo zavedením principů *Choosing Wisely* významně redukovat „low-value care“ [5]. Někde se dokonce podařilo implementovat *Choosing Wisely* do informačních systémů, a předepisující lékař je tak zastavován různými silnými výstrahami, pokud se chystá ordinovat diagnostické či terapeutické vyšetření v rozporu s implementovaným doporučením *Choosing Wisely* [13]. Sice nesystémovým, ale pěkným příkladem z USA je loňský významný

výpadek jodových kontrastních látek, který řadu zdravotnických zařízení donutil k pečlivější adhezenci k doporučeným postupům a doporučením Choosing Wisely. Díky tomu se podařilo významně zredukovat neindikovaná „low-value“ vyšetření a zachovat přitom nezbytný provoz i v konfrontaci s obrovským výpadkem jodových kontrastních látek [14].

V několika zemích, např. USA, Austrálii a Kanadě, se podařilo vytvořit výborné weby, které slouží jako přehled doporučení Choosing Wisely v jednotlivých oborech, informují o aktivitách kampaně a jsou užitečnou pomůckou a podporou snah o implementaci kampaně na dalších pracovištích.

Choosing Wisely v České republice

V České republice se letos podařilo spustit platformu Choosing Wisely na webových stránkách České internistické společnosti (<https://www.cisweb.cz/choosing-wisely>), kde lze nalézt základní informace o kampani Choosing Wisely a záznamy z řady edukačních akcí, které již v rámci snahy o rozšíření iniciativy v České republice proběhly. Spolu s kolegy se na XXX. kongresu České internistické společnosti pokusíme v rámci bloku Choosing Wisely podělit o své dosavadní zkušenosti s pokusy o implementaci iniciativy v českém prostředí, ať už na úrovni nemocničního oddělení, či na úrovni interní specializace, respektive odborné společnosti.

Závěr

Choosing Wisely představuje aktivitu, která prostřednictvím diskuse mezi zdravotníky a pacienty pomáhá vybírat péči, která je podložena důkazy, neduplikuje již provedené testy nebo procedury, nepoškozuje a je opravdu nutná a individualizovaná. Principy kampaně můžeme přeložit heslem „Less is more“. Je zdůrazňována potřeba nepoužívat „low-value“ diagnostické a terapeutické kroky, volit pouze postupy založené na evidence-based medicine, dále neduplikovat vyšetření, zvažovat pečlivě potenciální škodlivost vyšetření, volit méně rizikové a zatěžující procedury, diagnostiku a léčbu individualizovat. Považujeme za velkou výhodu této iniciativy, že ji lze použít na různých úrovních a v různé ambiciózní formě. Můžeme ji brát buď jako idealistickou výzvu praktikovat vlastní každodenní medicínu profesionálnějším, méně defenzivním, méně schematickým a současně zajímavějším a více naplňujícím způsobem, nebo můžeme využít důmyslného konceptu Top Five listu a pokusit se na úrovni své praxe, ambulantního zařízení, oddělení, nemocnice či odborné společnosti o implementaci vlastních doporučení Choosing Wisely.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190)

Literatura

- Schwartz AL, Landon BE, Elshaug AG, et al. Measuring low-value care in Medicare. *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1067–76.
- Mafi JN, Parchman M. Low-value care: an intractable global problem with no quick fix. *BMJ Qual Saf* 2018;27(5):333–6.
- Guharoy R. Polypharmacy: America's other drug problem. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(17):1305–6.
- Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(6):890–8.
- Wintemute K. Choosing Wisely Canada. *Can Fam Physician* 2017;63(4):274–6.
- Postema PG. Editorial commentary: Choosing Wisely: Implications of drug prescription, drug safety assessment and tools for improvement. *Trends Cardiovasc Med* 2022;32(1):50–1.
- Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012;344:e3502.
- Furlan L, Francesco PD, Costantino G, et al. Choosing Wisely in clinical practice: Embracing critical thinking, striving for safer care. *J Intern Med* 2022;291(4):397–407.
- Morgan DJ, Pineles L, Owczarzak J, et al. Accuracy of practitioner estimates of probability of diagnosis before and after testing. *JAMA Intern Med* 2021;181(6):747–55.
- Brownlee S. Overtreated: Why too much medicine is making us sicker and poorer. *Bloomsbury, USA*: 2007:352 p.
- Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 2010;170(9):749–50.
- Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform – the Top Five list. *N Engl J Med* 2010;362(4):283–5.
- Heekin AM, Kontor J, Sax HC, et al. Choosing Wisely clinical decision support adherence and associated inpatient outcomes. *Am J Manag Care* 2018;24(8):361–6.
- Amukotuwa SA, Bammer R, Jackson DM, et al. Iodinated contrast media shortage: Insights and guidance from two major public hospitals. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2022;66(7):946–56.

QR kód pro přístup k platformě Choosing Wisely v ČR.



Možné přístupy k řešení polypragmzie

Souhrn: Polypragmzie neboli užívání více léků najednou je v současné době narůstajícím a závažným problémem, který je spojen se zdravotními riziky a upozorňuje na něj i Světová zdravotnická organizace v rámci iniciativy Medication Without Harm z roku 2017. Existuje několik nástrojů, které pomáhají tento problém řešit, např. STOPP/START kritéria, Beersova kritéria, ale především individualizované dotazníky, jež umožní vyhledat potenciálně nevhodná léčiva u konkrétních pacientů. V článku se podrobně zabýváme rozdílem mezi oprávněnou a neoprávněnou polypragmzií, prevencí polypragmzie a jejím možným řešením pomocí nejběžněji používaných postupů. Redukce polypragmzie, tzv. deprescribing, je nutně časově náročný proces, se kterým mohou pomoci kliničtí farmaceuti.

Klíčová slova: adherence, deprescribing, potenciálně nevhodné léky, zdravotní rizika

Possible approaches to solving polypharmacy

Summary: Polypharmacy, or the use of multiple medications at the same time, is currently a growing and serious problem associated with health risks. It has been highlighted by the World Health Organization as part of the Medication Without Harm initiative in 2017. There are several tools to address this problem, e.g. STOPP/START criteria or Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Nevertheless, most sophisticated are individualized questionnaires, which will make it possible to search for potentially inappropriate medications in specific patients. In the article, we describe the difference between appropriate and inappropriate polypharmacy, prevention of polypharmacy and its possible solution using the most commonly used procedures. Reducing polypharmacy, the so-called deprescribing, is necessarily a time-consuming process that clinical pharmacists can help with.

Key words: adherence, deprescribing, potentially inappropriate drugs, health risks

S narůstajícím počtem různých onemocnění přirozeně přibývá u individuálních pacientů i množství léků, jimiž se léčí. Stoupá tak množství potenciálních nežádoucích účinků a případných lékových interakcí a bylo rovněž prokázáno, že pacienti s větším množstvím léků jsou častěji hospitalizováni [1]. V korejské kohortové studii na základě dat z celonárodního registru od více než tří milionů pacientů nad 65 let bylo prokázáno, že polypragmzie (definovaná jako pět a více léků) vede u starších pacientů k častějším hospitalizacím a úmrtí i při zohlednění celkové morbidit, a nejedná se tak pouze o vliv horšího zdravotního stavu u pacientů s polypragmzií. Lze tedy říci, že v určité chvíli převyšují rizika polypragmzie nad benefity, které pacienti mají z užívání léků [2]. Navíc musíme vzít v úvahu, že polovina pacientů, kteří mají předepsány čtyři a více léků, neužívá všechny léky správným způsobem [1]. Polypragmzie je tak mimo jiné problém, který souvisí úzce s adherencí a se samotnou účinností farmakoterapie.

Světová zdravotnická organizace zahrnuje polypragmzií mezi jednu ze tří klíčových oblastí, jimž je třeba se věnovat v rámci iniciativy Medication Without Harm z roku 2017, která se snaží snížit počet případů, kdy je pacient poškozen medikací [3].

Oprávněná a přínosná polypragmzie

Na druhé straně některé situace zcela jasně vyžadují podání více léčiv najednou, např. stav po infarktu myokardu nebo srdeční selhávání vyžadují podávání minimálně čtyř různých léků. Poly-

pragmzie tak nemusí nutně být chybou, nicméně **musí splňovat následující kritéria** [1]:

- léky jsou předepsány za konkrétním terapeutickým účelem, se kterým souhlasí i pacient,
- terapeutické cíle jsou buď dosaženy, nebo se očekává jejich dosažení,
- farmakoterapie je optimalizována tak, aby byla minimální šance rozvoje nežádoucích účinků (dávka, výběr lékové skupiny, výběr léku v ATC skupině),
- pacient je motivován a schopen léky užívat tak, jak jsou předepsány.

Nevhodná polypragmzie

Jakkoliv triviálně mohou výše uvedená pravidla znít, setkáváme se s jejich porušováním denně v rámci revize farmakoterapie při příjmech k hospitalizaci, v ambulancích nebo například v domovech důchodců. **Za nevhodnou polypragmzií**, tedy předpis/podávání léku, který není nutný/vhodný, lze naopak označit situace, kdy [1]:

- není EBM (evidence-based medicine) důkaz o účinnosti (např. pentoxifylin, vinpocetin, ginkgo, piracetam, aescin...),
- není dosaženo terapeutického cíle, a přesto je pokračováno v podávání léku (např. neúčinné, malé dávky gabapentinu),
- jsou podávány léky, které neadekvátně zvyšují riziko rozvoje nežádoucích účinků (anticholinergika u starších pacientů s kognitivním deficitem, antipropulziva u infekčních průjmů),
- pacient odmítá/není schopen léky užívat.

► Polypragmzie

Možné přístupy k řešení polypragmzie

Nesmíme zapomenout ani na tzv. **preskripční kaskády**, které spočívají v preskripci léku, kterým léčíme nežádoucí účinek jiného léku. V některých případech takto postupujeme vědomě (např. laxativa v terapii obstipace po opioidech), nicméně někdy může být souvislost nasazení léku a rozvoje nežádoucího účinku méně zřejmá, což dokladuje **kazuistika 1** připojená k tomuto článku [4, 5]. Je třeba si rovněž uvědomit, že řada léků má poločas několik dní a po krátkodobém vysazení tak nemusí dojít k rychlému zlepšení stavu. To vede k úvaze o novém symptomu, který je třeba léčit novým lékem. Například několik dní trvá, než ustoupí nevolnost po vysazení donepezilu, jenž má poločas asi 70 hodin [6].

Kazuistika 1 – preskripční kaskáda (podle [4])

85letá pacientka byla přijata se zlomeninou kyčle po pádu v domácím prostředí, když si v noci vyměňovala povlečení z důvodu úniku moči, který se začal zhoršovat v posledních týdnech. V nedávné době jí byl předepsán donepezil v rámci terapie m. Alzheimer. V nemocnici došlo k předepsání oxybutininu za účelem terapie hyperaktivního močového měchýře.

Komentář:

Donepezil je inhibitor acetylcholinesterázy, tedy cholinergní lék zlepšující kognitivní schopnosti pacientů. Močová inkontinence je jeho častým nežádoucím účinkem. Oxybutinin je anticholinergikum určené k terapii močové inkontinence. Častým nežádoucím účinkem je zmatenost; mezi nežádoucí účinky oxybutininu (frekvence neznámá) patří i kognitivní deficit u starších pacientů. Tuto preskripční kaskádu je možno vysledovat i v národních databázích. Pacienti s demencí, kteří iničiálně netrpěli močovou inkontinencí, mají po zahájení terapie centrálními inhibitory acetylcholinesteráz (donepezil, galantamin, rivastigmin) vyšší pravděpodobnost, že jim bude předepsán anticholinergní lék na terapii močové inkontinence [5]. Kazuistika by mohla pokračovat např. preskripcí memantinu při zhoršení projevů demence po nasazení anticholinergika.

Polypragmzie může v některých případech být způsobena i nevhodnou péčí rodiny a kupováním velkého množství volně prodejných přípravků (viz **kazuistika 2**). Zásadní je jak prevence vzniku polypragmzie, tak její řešení v případě, že se s ní u pacienta již setkáváme. Spolupráce lékaře a pacienta s farmaceutem se zde nabízí jako jedno z možných řešení [7], nicméně farmaceut musí být v této problematice dobře zorientován a do diskuse o změnách farmakoterapie musí být zahrnuti ideálně všichni pečující odborníci. Vzhledem ke složitosti problematiky je tato činnost rovněž časově náročná a je jednoznačně třeba, aby byla individualizovaná pro konkrétní pacienty. Samotné edukační programy většinou nevedou ke zlepšení situace [8]. Ideálním způsobem je provádění pravidelné revize farmakoterapie při příjmu do zdravotnického zařízení, překladech, ale např. i v pravidelných intervalech v domovech důchodců.

Redukce polypragmzie

Zásadní způsob, jak redukovat polypragmzii, je tzv. **depreskripce**, tedy plánované vysazení nebo redukce dávky léku, který může pacienta poškozovat nebo již pro něj není potřebný. Zajímavá je z tohoto hlediska metaanalýza randomizovaných studií, jež se zabývaly depreskripcí u starších pacientů. Autoři zaznamenali signifikantní snížení mortality v případě individualizované depreskripce u pacientů ve věku 65–80 let. Naproti tomu povšechné edukační programy byly v tomto smyslu neúčinné. Depreskripce vedla ke snížení celkového počtu užívaných léků, potenciálně nevhodných léků (PIM – potentially inappropriate medication) a nebyla spojena s nežádoucími účinky. Počet pacientů, kteří padali, se

Kazuistika 2 – polypragmzie

Žena, 91 let, 79 kg, 163 cm, pečující příbuzenstvo
Důvod přijetí: **dekompensovaná arteriální hypertenze a srdeční selhání**; TK: 183/89 mmHg; P: 77/min
OA: CKD G4; morbus Alzheimer, DM II, AH, HLP, hypotyreóza

FA: karvedilol 6,25 mg 2×, levothyroxin 100 µg, atorvastatin 20 mg, furosemid 40 mg 2×, furosemid 125 mg (podle bilance), losartan 25 mg 2× 2 tbl., *Ginkgo bilobae* extractum 30 mg obden 2 tbl., monoxidin 0,2 mg 2×, inzulin aspart rozpustný a krystalický 13-0-7 j., vitamin D 20 gtt. v pondělí, alfakalcidol 1 µg obden, ASA 100 mg obden, allopurinol 100 mg, kaptopril 12,5 mg při TK vyšším než 170 mmHg, tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg dle bolesti páteře, betahistin 16 mg 2×, benfotiamin/cyanokobalamin 50 mg/250 µg, diklofenak 50 mg (pouze při bolesti), vitamin C 240 mg, zinek 25 mg 1-0-0, mikronizovaný diosminol 450 mg 2×, omega-3 nenasycené MK 1000 mg obden, polykomponentní doplněk s ginkgem, vitamin E, B₁₂, omega-3 nenasycenými MK a dalšími látkami obden, *Ganoderma lucidum* 150 mg 2×.

1. den hospitalizace došlo k významné redukci farmakoterapie:

karvedilol 6,25 mg tbl. 2×, levothyroxin 100 µg (nalačno), telmisartan 80 mg, ASA 100 mg, atorvastatin 20 mg, allopurinol 100 mg, vitamin D 20 gtt. v pondělí, betahistin 16 mg 2×, amlodipin 10 mg, KCl 1000 mg, magnezium, inzulin aspart rozpustný a krystalický 13-0-7 j.

2. den hospitalizace: TK: 108/89 mmHg; P: 77/min

14. den hospitalizace: pacientka stále hypotenzní i při redukci antihypertenzní medikace...

bisoprolol 2,5 mg tbl., apixaban 2,5 mg 2× (nově zjištěná FIS a malá PE), levothyroxin 100 µg (nalačno), telmisartan 40 mg, spironolakton 25 mg, allopurinol 100 mg 1×, vitamin D 20 gtt. v pondělí, betahistin 16 mg 2×, inzulin aspart rozpustný a krystalický 13-0-7 j.

Komentář:

Nesmyslně složitá kombinace léků u pacientky s m. Alzheimer byla zčásti způsobena i nevhodně zaměřenou péčí rodiny (volně dostupné přípravky), nicméně za povšimnutí stojí, že po nasazení antihypertenziv došlo k výraznému poklesu TK, a naopak bylo třeba léky výrazně redukovat oproti původnímu stavu. Pacientka tedy pravděpodobně doma léky neužívala. Místo řady zbytných léků a potravinových doplňků byl nasazen apixaban z nově vzniklé indikace (naopak zmizela kyselina acetylsalicylová z primární prevence) a farmakoterapie pacientky se zredukovala z celkového počtu 24 přípravků na 9 přípravků.

nesnížil, nicméně došlo ke snížení četnosti jejich pádů. Nebylo zaznamenáno zlepšení kognitivních funkcí (očekávaný vliv depreskripce anticholinergik) [8]. Další studii testující začlenění farmaceuta do procesu depreskripce je studie D-PRESCRIBE, která proběhla v Quebecu. Pacienti starší 65 let, kteří užívali 1–4 léky zahrnuté v Beersových kritériích (seznam léků nevhodných pro starší pacienty), byli randomizováni do skupiny bez zvláštní péče (241 pacientů) a skupiny, ve které farmaceut poskytl pacientovi brožuru o depreskripci a zaslal ošetřujícímu lékaři odborné doporučení pro depreskripci u individuálního pacienta (248 pacientů). U 43 % pacientů se podařilo nevhodný lék (především se jednalo o hypnosedativa, deriváty sulfonylurey a NSAID) vysadit bez zvýšeného rizika hospitalizací [7].

Při provádění depreskopce je zcela klíčové najít v medikaci pacienta nevhodný, případně nejméně vhodný lék, který je kandidátem pro vysazení. Vzhledem k tomu, že se tato problematika týká především starších pacientů, lze aplikovat některá z doporučení týkajících se léků nevhodných ve stáří, jako jsou STOPP/START kritéria [9] nebo Beersova kritéria [10]. Tyto seznamy mají umožnit vytipování potenciálně nevhodných léků, nicméně samozřejmě je nelze aplikovat automaticky bez individuálního zhodnocení, včetně preferencí pacienta a jeho předpokládané délky dožití. Rovněž je třeba tyto seznamy opakovaně upravovat s rozvojem nových léků a v rámci národních specifik, mohou tedy být aktuálně zastaralé nebo hůře použitelné v dané zemi. Velice zajímavým postupem je použití tzv. Indexu vhodnosti léků (MAI – Medication Appropriateness Index), který spočívá v komplexním zhodnocení veškerých léků pacienta podle validovaného seznamu kritérií. Jeho originální znění je uvedeno v **tabulce 1** [11]. Byl následně modifikován a validován pro celou řadu prostředí a národních specifik [12, 13]. V dotazníku MAI se pro každý lék, který pacient užívá, u každé otázky zapíše bod od 1 (vhodný) do 3 (nevhodný). Následně se body sečtou a na základě srovnání skóre jednotlivých léků je možno určit potenciálně nejméně vhodný lék (nejvyšší skóre) pro konkrétního pacienta a zvážit jeho depreskopci. Tento dotazník může vyplnit několik ošetřujících odborníků, kteří díky svým specializacím budou mít i rozdílné výsledky. Je tedy možné tímto způsobem porovnávat názory jednotlivých specialistů, a položit tak základ pro vzájemnou diskusi o vhodném léku k vysazení.

Tab. 1 – Index vhodnosti léků (Medication Appropriateness Index) [11]

Je pro lék (stále) indikace?
Je lék efektivní?
Je lék podáván ve správné dávce?
Je pacient vybaven správnými pokyny pro užívání léku?
Jsou tyto pokyny praktické?
Vyskytují se klinicky významné lékové interakce?
Vyskytují se klinicky významné interakce léku s nemocí/stavem pacienta?
Nevyskytují se lékové duplicity?
Je vhodná délka terapie?
Neexistuje levnější alternativa?

O něco obecnější jsou doporučení pro revizi farmakoterapie u starších pacientů založená na devíti otázkách, které s krátkými komentáři, resp. příklady uvádíme v **tabulce 2** [14].

Léková duplicita, která se vyskytuje jak v tabulce 1, tak i v tabulce 2, nemusí nutně být na první pohled zřejmá (např. dva beta-blokátory), ale může se jednat o léky, pro které vnímáme různé indikace, ale de facto jsou to léky se stejným mechanismem účinku. Tak např. nemá smysl kombinovat tiaprid a metoklopramid, neboť se jedná o strukturně velice podobné blokátory dopaminu (připomeňme, že v podstatě všechna antipsychotika mají antiemetický efekt), nebo neracionální nasazení kodeinu proti kašli u pacienta, který je léčen jiným opioidem (fentanyl, oxycodon...).

Jak již je naznačeno i v tabulce 2, máme kromě depreskopce ještě **další možnosti, jak zjednodušit farmakoterapii pacientů a tak zvýšit jejich adherenci**. V první řadě se jedná o maximální využití polykomponentních přípravků (v kardiologii, diabetologii,

Tab. 2 – Devět otázek pro zhodnocení polypragmatie podle [14].

Otázka	Poznámka
Jsou všechna léčiva v medikaci pacienta nezbytná?	pentoxifylin, nootropika...
Nejsou některá z těchto léčiv kontraindikována u starších pacientů?	Beersova kritéria, STOPP/START kritéria
Nejsou přítomny duplicity?	např. tiaprid + metoklopramid
Užívá pacient nejnižší účinnou dávku?	down-titrace analgetik...
Neléčíme jedním lékem nežádoucí účinek dalšího léku?	preskripční kaskády
Nelze léčebný režim zjednodušit?	polykomponentní přípravky, léky na více indikací, léky s méně frekventním dávkováním
Nejsou přítomny lékové interakce?	
Je pacient adherentní?	50 % pacientů neužívá správně více než 4 léky
Neužívá pacient volně prodejné produkty nebo léky někoho jiného?	

terapii Parkinsonovy choroby...), případně použití léků s méně frekventním dávkováním (např. telmisartan vs. losartan). V těchto případech se však nejedná o skutečnou redukci polypragmatie, ale pouze o redukci počtu užívaných tablet. Další možností je výběr vhodného léku k pokrytí více symptomů (např. mirtazapin na depresi, anorexii a insomnii).

Kromě výše uvedených problémů je vhodné se pozastavit ještě nad skutečností, že v případech užívání velkého množství tablet se pacient může dostat do situace, kdy (např. při gastroenteritidě) nezvládne krátkodobě všechny tablety užívat z důvodu nevolnosti. Zpravidla potom nastupuje něco, co bychom mohli nazvat „patient managed deprescribing“, což může vést k vysazení životně důležitých léků a ponechání léků, o kterých se pacient sám domnívá, že „jsou zdravé“, což zpravidla jsou různé vitaminy, nootropika a další. Je tedy třeba si uvědomit, že preskripční potenciálně zbytečného léku vedeme nepřímo pacienta k tomu, aby v budoucnu vysadil sám některý z léků, které jsou pro něj důležité, např. v době, kdy trpí nevolností. V ideálním případě by pacient měl být vybaven medikačním listem, kde má uvedeny kromě seznamu léků a dávkování i indikace a pokyny k jejich užívání, včetně informace o případné možnosti léčbu na krátkou dobu přerušit (tzv. Medicine Sick Day Rules) [15].

Závěr

Polypragmatie je v současné době závažným problémem, který skýtá zdravotní rizika a na který upozorňuje i WHO [3]. Správný přístup k řešení tohoto problému spočívá v prevenci, tedy nepředepisování zbytečných léčiv s neprokázaným účinkem, případně jasně časově limitaci léčby, pokud není zamýšlena jako celoživotní (benzodiazepiny, ale i např. duální antiagregace atd.). Pokud již pacient užívá větší množství léků, je vhodné opakovaně farmakoterapii revidovat a aktivně vyhledávat potenciálně nevhodné léky, které již nejsou indikovány. Ověřujeme, zda je dosaženo účinku, pro který je lék předepsán, kontrolujeme dávkování a zda pacient léčbu chápe. V současné době existuje několik nástrojů k řešení polypragmatie. Zcela zásadní je individualizace tohoto přístupu, jedná se tedy o relativně časově náročný proces, s nímž může významně pomoci klinický farmaceut.

Literatura

1. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the challenge of polypharmacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020;60:661-681. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508.
2. Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Scientific Reports* 2020;10:18964. doi: 10.1038/s41598-020-75888-8.
3. Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar N, et al. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *Lancet* 2017;389:1680-1681. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31047-4.
4. Liacos M, Page AT, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Aust Prescr* 2020;43:114-120. doi: 10.18773/austprescr.2020.033.
5. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808-813. doi: 10.1001/archinte.165.7.808.
6. Platná SPC uváděných přípravků. In: www.sukl.cz.
7. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, et al. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults: The D-PRESCRIBE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1889-1898. doi: 10.1001/jama.2018.16131.
8. Page AT, Clifford RM, Potter K, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:583-623. doi: 10.1111/bcp.12975.
9. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:15-22. doi: 10.1080/17512433.2020.1697676.
10. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.
11. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-1051. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C).
12. Somers A, Mallet L, van der Cammen T, et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:101-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.003>.
13. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013;30:893-900. doi: 10.1007/s40266-013-0118-4.
14. Bushardt RL, Jones KW. Nine key questions to address polypharmacy in the elderly. *JAAPA* 2005;18:32-37. doi: 10.1097/01720610-200505000-00005.
15. Watson KE, Dhaliwal K, McMurtry E, et al. Sick day medication guidance for people with diabetes, kidney disease, or cardiovascular disease: a systematic scoping review. *Kidney Med* 2022;4:100491. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100491.

Inzerce



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

AXONITE S. R. O.
nakladatelství
lékařské literatury

prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Subkatergeriatrie IPVZ

Racionální a bezpečná preskripce u starších nemocných s pády a s pokročilou křehkostí

Souhrn: V posledních dvou dekadách dochází k významnému nárůstu počtu léčiv užívaných seniory. I přes nezpochybnitelný přínos polyfarmakoterapie v léčbě multimorbidních seniorů znamená užívání většího počtu léků významné riziko polékových reakcí, spojené s častějším výskytem lékových interakcí, nežádoucích účinků léků, s rizikovou preskripcí potenciálně nevhodných léčiv, ale i s vyšším stupněm seniorské křehkosti a vyšší mortalitou. Kritické zhodnocení předepsané a pacientem skutečně užívané medikace formou lékové revize vycházející ze znalosti specifík geriatrické farmakoterapie může preventovat iatrogení lékové poškození pacienta. V přehledovém článku se zaměřujeme na dvě vybrané klinické situace, které vyžadují lékovou revizi. Jde o seniory s vysokým rizikem pádu a pády v anamnéze, u nichž je pro strukturovanou lékovou revizi doporučován nástroj STOPP-Fall. Kritéria STOPP-Fall umožní identifikovat potenciálně nevhodné (rizikové) léky, tzv. FRIDs (fall risk-increasing drugs), a zvážit jejich podávání. Revize medikace je doporučována také pro seniory se závažným stupněm křehkosti manifestující se disabilitou, orgánovým selháním a krátkým očekávaným přežitím. U těchto pacientů jsou vhodným nástrojem usnadňujícím lékovou revizi kritéria STOPP-Frail. Závažně křehcí nemocní vyžadují individualizované posouzení přínosu a rizika každého užívaného léku, redukci polyfarmakoterapie a racionalizaci preskripce.

Klíčová slova: revize lékového režimu, potenciálně nevhodné léky ve stáří, kritéria STOPP-Fall, kritéria STOPP-Frail, léky předvídatelně zvyšující riziko pádu (fall risk-increasing drugs, FRIDs)

Rational and safe prescribing for elderly patients with falls and advanced frailty

Summary: In the last two decades, there has been a significant increase in the number of medications used by the elderly. Despite the unquestionable benefit of polypharmacotherapy in the treatment of multimorbid seniors, the use of a large number of drugs means a significant risk of drug reactions, associated with a more frequent occurrence of drug interactions, adverse drug effects, with the risk of prescribing potentially inappropriate drugs, but also with a higher degree of senior frailty and higher mortality. A critical evaluation of the medication prescribed and actually used by the patient in the form of a drug review based on knowledge of the specifics of geriatric pharmacotherapy can prevent iatrogenic drug damage to the patient.

In the review article, we focus on two selected clinical situations that require drug review. These are seniors with a high risk of falling and a history of falls, for whom the STOPP-Fall tool is recommended for a structured medication review. The STOPP-Fall criteria will make it possible to identify potentially inappropriate (risky) drugs called „FRIDs“ (Fall risk-increasing drugs) and to consider their administration. Revision of medication is also recommended for seniors with a severe degree of frailty manifesting as disability, organ failure and short expected survival. In these patients, the STOPP-Frail Criteria are a suitable tool to facilitate medication review. Severely frail patients require an individualized assessment of the benefits and risks of each drug used, reduction of polypharmacotherapy and rationalization of prescription.

Key words: revision of drug regimen, potentially unsuitable drugs in old age, STOPP-Fall criteria, STOPP-Frail criteria, drugs predictably increasing the risk of falling (Fall risk-increasing drugs, FRIDs)

Většinu lékařských oborů a v interní medicíně obzvláště narůstá trvale počet pacientů vysokého a velmi vysokého věku s komplexní nemocností a mnohočetnými problémy, často s omezenou soběstačností a excesivní polyfarmakoterapií. Řada z nich pak splňuje i kritéria seniorské křehkosti, pro kterou je ohrožena komplikacemi při akutním zdravotním problému, při hospitalizaci nebo operačním výkonu. Někteří takto klinicky komplexní (komplikovaní) senioři mohou z polyfarmakoterapie – zejména je-li účelně zvolena – nepochybně profitovat [1]. U vět-

šiny je však křehkost spojena s farmakovulnerabilitou, kdy jsou křehcí senioři ohroženi častěji nežádoucími účinky léků a polékovými nežádoucími událostmi, lékovými interakcemi, nevhodnou preskripcí nepřihlízející k přidruženým chorobám a rizikovými preskripčními kaskádami (kdy na zvládnutí nežádoucího účinku jednoho léku jsou předepsány další léky) [2–5]. Popsané časté chyby v preskripci lze nejlépe rozpoznat formálním, strukturovaným zhodnocením všech léků, které pacient užívá, tj. klinicky zaměřenou lékovou revizí.

Revize medikace je obecně definována jako proces detailního posouzení všech léků užívaných pacientem, zahrnující také zhodnocení adherence a posouzení, zda každý lék je užíván optimálně a zda benefit každého léku i celkového lékového režimu převažuje nad možným rizikem [6]. Jde tedy o plánovanou racionální revizi a individualizovanou úpravu lékového režimu pacienta, která je společným rozhodnutím revidujícího (ošetřujícího) lékaře a pacienta, eventuálně i dalších specialistů. Revize medikace umožní identifikovat aktuální i potenciální rizika farmakologické léčby a adresně je intervenovat, snižuje rozvoj nežádoucích polékových reakcí a umožní zahájit léčbu tam, kde dosud vhodná/přínosná léčba chyběla (např. léčba osteoporózy, adekvátní léčba bolesti, preventivní léčba kardiovaskulárních onemocnění) [7].

I když je pravidelná revize veškeré medikace doporučována v rámci preventivních vyšetření u seniorů jedenkrát ročně, v praxi se běžně neprovádí ani u nás, ani v zahraničí, ať již z důvodů časové náročnosti a tím i ekonomické nákladnosti, nebo obtížnosti pro náročnou komunikaci spojenou například s „deprescribingem“ a bohužel často i pro nedostatečné znalosti geriatrické farmakoterapie. Proto je potřebné identifikovat ty pacienty, u kterých je revize medikace nejvíce přínosná, a provádět ji cíleně u těchto nemocných. Na základě řady farmakoepidemiologických studií jsou za kandidáty pro lékovou revizi považováni nemocní: vysokého věku nad 80 let, s rozvinutou křehkostí, excesivní polyfarmakoterapií (10 a více různých léků), se závažným orgánovým selháním, s demencí, opakujícími se pády a také osoby dlouhodobě institucionalizované [8]. K revizi medikace přistupujeme nejlépe na základě provedeného komplexního posouzení zdravotního a funkčního stavu. V medikaci nejprve identifikujeme léky, které jsou nepotřebné (nemají indikaci), neúčinné nebo vedou k nežádoucímu účinku [9–10]. Jejich podávání zvažujeme nebo je zcela vysazujeme. Dále se zaměřujeme na léčiva a lékové postupy, které mohou být u starších nemocných spojeny s vyšším rizikem nežádoucích účinků – jsou označovány jako **léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří** [11]. Pokud je v medikaci pacienta ponecháme, je třeba pečlivě sledovat možné nežádoucí účinky nebo jejich podávání ukončit a nahradit je vhodnější, tj. bezpečnější alternativou. Při potřebě měnit větší počet léků stanovujeme i priority pro předpokládané změny léčby, navrhneme postupný plán a pacienta pečlivě monitorujeme. Proces řízeného a monitorovaného snižování dávky nebo vysazení léků označujeme jako „**deprescribing**“, v případě opětovného nasazení jako „**represcribing**“. Většinou je deprescribing součástí celkové lékové revize s posouzením přínosu a rizika léku/ů a rozvahou, zda je medikace dostatečně účinná a bezpečná, jak léčba pacienta zatěžuje a zda ji užívá podle doporučení [8].

V praxi se osvědčuje zahajovat revizi co nejkompletnější farmakologickou anamnézou a využít lékový záznam pacienta. Při revizi preskripce se osvědčilo i využívání formálních strukturovaných explicitních **seznamů léčiv potenciálně nevhodných ve stáří** [12,13]. Potenciální nevhodnost spočívá ve vyšším riziku NÚ a lékových komplikací u seniorů v důsledku předpokládaných obecných farmakokinetických i farmakodynamických změn provázejících seniorský věk nebo v důsledku vysokého rizika lékových interakcí. Nejznámější a nejdéle používaná jsou americká **Beersova kritéria** [14]. **Beersův seznam** potenciálně nevhodných léčiv ve stáří zahrnuje kromě léků obecně nevhodných ve věku 65+ také potenciálně riziková podání léků u konkrétních onemocnění nebo v konkrétních klinických situacích (tzv. interakce lék–nemoc/geriatrický syndrom, většinou se jedná o relativní

kontraindikaci). Beersova kritéria dále zahrnují nejčastější rizikové lékové interakce, léky vyžadující úpravu dávky s ohledem na snížené renální funkce a také léky se silnějším anticholinergním působením. Tato kritéria jsou pravidelně aktualizována Americkou geriatrickou společností, poslední revize proběhla v letošním roce [14]. Ke stažení je také webová aplikace AGS Beers Criteria 2023 v anglickém jazyce vhodná i pro mobilní telefony.



Pro evropský region jsou určena a evropskou geriatrickou společností EUGMS i Českou geriatrickou a gerontologickou společností ČLS JEP doporučována kritéria potenciálně nevhodné preskripce ve stáří označovaná jako **kritéria STOPP/START** [15]. Tato kritéria uvádějí jednak potenciálně nevhodné lékové postupy ve stáří, v části označované jako **kritéria STOPP (Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions)**, jednak dále uvádějí v části **START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)** také potenciálně prospěšné postupy a léčiva, které jsou často v uvedených indikacích ve stáří opomíjeny a které podle klinických studií mají významný benefit v daných klinických situacích také u starších nemocných. Kritéria byla v letošním roce aktualizována jako **STOPP/START verze 3** [16] a budou *in extenso* v českém jazyce uveřejněna v časopise *Vnitřní lékařství* [17].

Preskripce u seniorů s vysokým rizikem pádu

Specifickou skupinou vyžadující pečlivou lékovou revizi jsou **senioři s vysokým rizikem pádu**. I když se pády objevují u všech věkových kategorií, v populaci starší 65 let se jejich výskyt zvyšuje (až 30 % seniorů utrpí pád během jednoho kalendářního roku) a jejich důsledky na zvýšení morbidit, disability, hospitalizací a dlouhodobých ústavních pobytů a úmrtí jsou alarmující se všemi ekonomickými důsledky [18]. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích asi 1 % všech zdravotnických výdajů je vynaloženo na zdravotní ošetření spojené s pády. Od roku 1990 v Evropě stoupá počet úmrtí spojených s pády a narůstá i počet let prožitých s disability. Očekává se, že bez systémových opatření budou počty pádů a s nimi spojených zdravotních komplikací nadále stoupat. Proto byly koncem loňského roku vypracovány celosvětově doporučené postupy pro prevenci a management pádů u starších osob *World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative* [18]. Jejich cílem je posílit prevenci a zlepšit management pacientů, kteří jsou ve vysokém riziku pádu nebo již utrpěli pád(y), a to ve všech segmentech zdravotní péče (v komunitě, v nemocnici i následné péči). Očekává se, že implementace těchto doporučených postupů do širší klinické praxe může u seniorské populace snížit incidenci nových pádů a úrazů, zejména fraktur a úrazů hlavy, umožní zachovat funkční mobilitu. *Guidelines* doporučují, aby bylo jedenkrát ročně u všech seniorů vyhodnocováno riziko pádu a podle výše rizika doporučena konkrétní vyšetření a opatření [18,19].

Senioři, kteří nemají pád v anamnéze nebo měli pouze jeden nezávažný pád a nemají potíže s rovnováhou nebo chůzí, jsou zařazeni do nízkého rizika pádu. To však neznamená „žádné riziko“, a proto DP doporučuje primárně preventivní strategie (zdravý životní styl) a kontrolu po roce. **Senioři ve středním riziku pádu** (jeden nezávažný pád a potíže s rovnováhou nebo chůzí) budou profitovat z edukačních aktivit a cvičebních programů zaměřených na rovnováhu a posilovací cvičení/odporový trénink preferenčně pod vedením fyzioterapeuta.

Tab. 1 – Kritéria STOPP-Fall potenciálně nevhodných léků u seniorů s vysokým rizikem pádu (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk) [Upraveno podle 20]

	Vyhodnocení rizika pádů: Ve kterých případech zvážit vysazení? (a)	Je třeba vysazovat postupně? (b)	Monitorování po vysazení (c)
Vždy	– pokud není indikace k preskripci – pokud existuje bezpečnější alternativa		– incidence pádů a změna v symptomatice, např. ortostatická hypotenze, rozmazané vidění, závratě – zajistěte follow-up na individuální bázi
Benzodiazepiny (BZD) a příbuzné látky	– v případě denního útlumu, kognitivních poruch nebo psychomotorického zhoršení – v případě obou indikací: spánkové poruchy a úzkostná porucha	Obecně potřebné	– monitorovat: úzkosti, nespavost, agitace – zvážit monitorování: delirium, křečové záchvatové stavy, zmatenost
Antipsychotika	– v případě extrapyramidových nebo kardiálních vedlejších účinků, sedace, známek sedace, závratí nebo rozmazaného vidění – pokud se podávají kvůli behaviorálním a psychologickým poruchám u demence (BPSD) nebo poruchám spánku, potenciálně pokud se podávají kvůli bipolární poruše	Obecně potřebné	– monitorovat: návrat příznaků (psychotických, agrese, agitovanost, bludy, halucinace) – zvážit monitorování: nespavost
Opioidy	– u zpomalených reakcí, zhoršené stability nebo příznaků sedace – pokud se podávají pro chronickou bolest a zvážit, pokud se podávají pro akutní bolest	Obecně potřebné	– monitorovat: návrat bolesti – zvážit monitorování: příznaky ze strany pohybového aparátu, neklid, gastrointestinální příznaky, úzkost, nespavost, pocení, hněv, třesavky
Antidepresiva	– v případě hyponatremie, ortostatické hypotenze, závratí, příznaků sedace, tachykardií nebo arytmií – pokud se podávají pro depresi, ale v závislosti na bezpříznakovém období a anamnéze symptomů nebo podávaných pro poruchy spánku a ke zvážení, pokud se podávají pro neuropatickou bolest nebo úzkostnou poruchu	Obecně potřebné	– monitorovat: rekurence deprese, úzkosti, podrážděnosti a nespavosti – zvážit monitorování: bolest hlavy, nevolnost, gastrointestinální příznaky
Antiepileptika	– u ataxie, somnolence, zhoršení rovnováhy nebo případně u závratí – pokud se podávají pro úzkostnou poruchu nebo neuropatickou bolest	Zvážit	– monitorovat: opakování záchvatů – zvážit monitorování: úzkost, neklid, nespavost, bolesti hlavy
Diuretika	– u ortostatické hypotenze, hypotenze nebo nerovnováhy elektrolytů a případně u močové inkontinence – možná při podávání u hypertenze	Zvážit	– monitorovat: srdeční selhání, hypertenze, známky zadržování tekutin
Alfablokátory v léčbě hypertenze	– v případě hypotenze, ortostatické hypotenze nebo závratí	Zvážit	– monitorovat: hypertenze – zvážit monitorování: palpitace, bolesti hlavy
Alfablokátory u hyperplazie prostaty	– v případě hypotenze, ortostatické hypotenze nebo závratí	Obecně není nutné	– monitorovat: návrat příznaků
Centrálně působící antihypertenziva	– v případě hypotenze, ortostatické hypotenze nebo příznaků sedace	Zvážit	– monitorovat: hypertenze
Sedativní antihistaminika	– při zmatenosti, ospalosti, závratích nebo rozmazaném vidění – u všech indikací: hypnotický/sedativní účinek, chronické svědění, alergické symptomy	Zvážit	– monitorovat: návrat příznaků – zvážit monitorování: nespavost, úzkost
Vazodilatační léčba u kardiálních indikací	– u hypotenze, ortostatické hypotenze nebo závratí	Zvážit	– monitorovat: příznaky anginy pectoris
Medikace na hyperaktivní měchýř a inkontinenci	– u závratí, zmatenosti, rozmazaného vidění, ospalosti nebo zvýšení QT-intervalu	Zvážit	– monitorovat: návrat symptomů

Nemocní se závažným pádem a také senioři v akutní nemocniční nebo následné/dlouhodobé péči jsou zařazeni do skupiny s vysokým rizikem pádu.

Jako **závažný pád** je definován pád, pokud:

- je doprovázen poraněním vyžadujícím ošetření lékařem nebo návštěvu urgentního příjmu,
- jsou opakované pády (dva a více v posledním roce),

c) je pád, po kterém není pacient schopen samostatně vstát z podlahy hodinu a více,

d) je u pacienta známa diagnóza křehkosti,

e) je pád doprovázen přechodnou poruchou vědomí.

U pacientů s vysokým rizikem se doporučuje provést podrobné multifaktoriální zhodnocení rizikových faktorů pádu. Rozsah hodnocení by měl být individualizovaný. Doporučuje se však

Tab. 2 – Kritéria STOPP-Frail (22)

<p>STOPP-Frail je seznam potenciálně nevhodných léčiv a lékových skupin vyvinutých jako pomocný nástroj pro lékaře, kteří zvažují deprescribing. Je určen pro starší osoby s limitovanou délkou přežití, u nichž je cílem péče optimalizovat kvalitu života a minimalizovat riziko léky vyvolané nemocnosti. Cíle péče by měly být jasně definovány a pro úpravu medikace by měla být dosaženo shody s pacientem a/nebo rodinou.</p> <p>Vhodní pacienti pro deprescribing vedený STOPP-Frail doporučením by měli typicky splňovat VŠECHNA následující kritéria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Závislost v aktivitách denního života (např. dopomoc při oblékání, mytí, přesunech, chůzi) a/nebo závažná chronická nemoc a/nebo terminální choroba. 2. Závažný a ireverzibilní stupeň křehkosti, tj. s vysokým rizikem akutních zdravotních komplikací a klinického zhoršení. 3. Pacientův ošetřující lékař by nebyl překvapen, kdyby pacient v následujících 12 měsících zemřel. 	
Sekce A: Obecná doporučení	<ul style="list-style-type: none"> • Jakýkoli lék, který pacient opakovaně neužívá, přestože byl edukován a byla podávána vhodná léková forma, nebo lék, který pacient netoleruje. • Jakýkoli lék bez jasné indikace. • Jakýkoli lék předepsaný pro symptomy, které již odezněly (např. bolest, nauzea, vertigo, pruritus).
Sekce B: Léčiva kardiovaskulárního systému	<ul style="list-style-type: none"> • Hypolipidemika (statiny, ezetimib, iontoměnič, fibráty, kyselina nikotinová, lomitapid a acipimox). • Antihypertenziva: Opatrně redukovat dávku nebo vysadit u pacientů se systolickým krevním tlakem (STK) setrvale < 130 mmHg. Cílová hodnota STK u křehkých seniorů je 130–160 mmHg. Před vysazením zkontrolujte, zda není lék podáván pro jinou indikaci (např. betablokátor u fibrilace síní, diuretika u srdečního selhání). • Antianginózní léčba (konkrétně nitráty, nikorandil, ranolazin): Žádné z uvedených léčiv pro anginu pectoris nemá důkazy pro snížení kardiovaskulární mortality ani infarktu myokardu. Snažte se opatrně redukovat a vysadit tyto léky u pacientů, kteří neměli symptomy AP v posledních 12 měsících a současně nemají dokumentované postižení koronárních tepen.
Sekce C: Koagulace	<ul style="list-style-type: none"> • Antiagregancia: Není důkaz přínosu v primární (na rozdíl od sekundární) kardiovaskulární prevenci. • Aspirin v prevenci CMP u fibrilace síní: Aspirin má jen malý nebo žádný efekt v prevenci CMP u křehkých seniorů, kterým není podáváno antikoagulans, a může významně zvyšovat riziko krvácení.
Sekce D: Centrální nervový systém	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotika u pacientů s demencí: Pokuste se redukovat dávku a vysadit u pacientů, kteří je užívají déle než 12 týdnů, pokud nemají obtěžující behaviorální a psychologické příznaky demence (BPSD). • Memantin: Ukončete léčbu a monitorujte u pacientů se středně těžkou až těžkou demencí. Ponechte u nemocných, u nichž léčba jednoznačně zlepšila BPSD.
Sekce E: Gastrointestinální systém	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory protonové pumpy: Redukujte dávku v případě, že jsou podávány v plné terapeutické dávce \geq 8 týdnů. Ponechte na nižší udržovací dávce, pokud má pacient perzistující dyspeptické symptomy. • Antagonisté H2 receptorů: Redukujte dávku v případě, že jsou podávány v plné terapeutické dávce \geq 8 týdnů. Ponechte na nižší udržovací dávce, pokud má pacient perzistující dyspeptické symptomy.
Sekce F: Respirační systém	<ul style="list-style-type: none"> • Theofylin a aminofylin: Mají úzký terapeutický index, diskutabilní terapeutický přínos, vyžadují monitorování sérových hladin a interagují s řadou běžně podávaných léků, což zvyšuje riziko NÚ. • Antagonisté leukotrienových receptorů (montelukast, zafirlukast): Tyto léky nemají žádný účinek u CHOPN, jsou indikovány pouze u astmatu.
Sekce G: Muskuloskeletální systém	<ul style="list-style-type: none"> • Kalciová suplementa: Málo pravděpodobný přínos v krátkodobém časovém horizontu. Efekt pouze, pokud jsou podávány při potvrzené symptomatické hypokalciemii. • Vitamin D (ergokalciferol a cholekalciferol): Chybí jasné důkazy podporující podávání vitamínu D v prevenci pádů a fraktur, kardiovaskulárních událostí nebo nádorů. • Antiresorpční/osteoblastické léky v indikaci osteoporózy (bisfosfonáty, stroncium, teriparatid, denosumab). • Dlouhodobá perorální léčba nesteroidními analgetiky/antiflogistiky: Zvýšené riziko NÚ (tj. vředová choroba gastroduodenální, GIT krvácení, zhoršení chronického srdečního selhání) při pravidelném podávání \geq 2 měsíce. • Systémová léčba kortikoidy: Zvýšené riziko závažných NÚ (tj. nízkoprahové zlomeniny, proximální myopatie, peptický vřed) při pravidelném podávání \geq 2 měsíce. Zvažujte opatrnou redukcí dávky a vysazení.
Sekce H: Urogenitální systém	<ul style="list-style-type: none"> • Léky na benigní hyperplazii prostaty (inhibitory 5-alfa reduktázy a alfa-blokátory) u mužů s permanentním katétre: není přínos u dlouhodobé katetrizace. • Léky na hyperaktivní močový měchýř (antimuskarinika a mirabegron): Bez přínosu u pacientů s perzistující nevratnou močovou inkontinencí. Ponechat pouze v případě bolestivé hyperaktivity m. detrusor.
Sekce I: Endokrinní systém	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetika: Deintenzifikujte lékový režim. Nedosažte cílové hodnoty HbA_{1c} (HbA_{1c} < 7,5 % [58 mmol/mol]), která je spojena s rizikem a poškozením u této populace. Cílem léčby je minimalizovat symptomy hyperglykemie (tj. nadměrnou žízeň, polyurii).
Sekce J: Různé	<ul style="list-style-type: none"> • Multivitaminové kombinace – suplementy: Vysadte, pokud jsou podávány v preventivní indikaci. Ponechte pouze v léčbě hypovitaminózy. • Kyselina listová: Vysadte, pokud je ukončen cyklus léčby, obvykle 1–4 měsíce. Ponechte při malabsorpci, malnutrici nebo současně léčbě metotrexátem. • Výživové doplňky: Vysadte, jsou-li podávány preventivně. Ponechte při léčbě malnutrice.
<p><i>Prohlášení (STOPP-Frail): Přes veškerou snahu o zajištění přesnosti s využitím vědeckých důkazů při tvorbě seznamu kritérií potenciálně nevhodných léčiv STOPP-Frail pro deprescribing zdůrazňujeme, že konečné rozhodování o vysazení kteréhokoli léku v uvedených kritériích je plně zodpovědností předepisujícího lékaře. Je třeba vzít v úvahu, že vědecké důkazy pro některá kritéria STOPP-Frail se mohou od doby publikování změnit. Proto doporučujeme, aby rozhodování o deprescribingu vzalo v úvahu nově publikované evidence podporující nebo naopak nepodporující léky nebo lékové skupiny uvedené ve STOPP-Frail.</i></p>	

vyšetřit následující oblasti/domény: chůzi a rovnováhu, svalovou sílu, kardiovaskulární onemocnění včetně ortostatické hypotenze, závrať, funkční stav/soběstačnost, používání pomůcek při chůzi, zrak a sluch, přítomnost muskuloskeletálních onemocnění, podiatrické problémy a vhodnost obuvi, neurokognitivní poruchy, neurologická onemocnění a další akutní a chronické choroby, nutriční stav (příjem proteinu, vitamínu D, spotřeba alkoholu) a provést revizi medikace.

Jednou z významných oblastí guidelines jsou i **pády spojené s užíváním léků**, které předvídatelně zvyšují riziko pádu. Pro tuto poměrně heterogenní skupinu léků se používá označení FRID (fall-risk increasing drugs). Zejména u pacientů se středním a vysokým rizikem pádu je vhodné provést revizi medikace s ohledem na užívání FRID a jejich možné NÚ. V roce 2020 byl publikován nový nástroj **STOPP-Fall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk)**, který usnadňuje identifikaci rizikových FRID léků [20]. Doporučuje se používat kritéria STOPP-Fall pro posouzení medikace u rizikových seniorů nad 65 let, kteří již utrpěli jeden nebo více pádů nebo s rizikovými faktory, např. s poruchou mobility, nestabilitou, poruchou zraku, demencí apod. [13, 19].

Kritéria STOPP-Fall uvádějí nejčastější skupiny léků přispívající k pádu a také možné mechanismy uplatňující se při vzniku pádu. Současně jsou uvedena i doporučení pro deprescribing u jednotlivých léků nebo lékových skupin (**Tab. 1**). Další podrobné informace lze najít v originální publikaci, jejíž součástí jsou i navrhované algoritmy pro deprescribing jednotlivých lékových skupin [20]. Jak již bylo uvedeno, vzhledem k obvykle multifaktoriálním příčinám pádů je třeba revizi medikace kombinovat s dalšími preventivními opatřeními zaměřenými na konkrétní rizikové faktory pádů přítomné u jednotlivých pacientů [21].

Preskripce u seniorů se závažnou křehkostí

U závažně křehkých seniorů, kteří v Klinické škále křehkosti dosahují úrovně 6 a více, již intuitivně zvažujeme, zda některou z dlouhodobé medikace redukovat. Pro tuto skupinu pacientů jsou vhodným nástrojem pro revizi medikace **kritéria STOPP-Frail, verze 2, 2021 (Tab. 2)** [22]. Tento nástroj obsahuje celkem 23 kritérií. Zásadní je však, že je určen pouze pro nemocné se závažnou a nevratnou orgánovou patologií (end-stage disease), s limitovanou životní prognózou méně než jeden rok a nesoběstačností, kteří potřebují pomoc druhé osoby při běžné základní sebeobsluze. Jde tedy o nemocné, u nichž křehkost způsobuje významnou disabilitu a závislost na pomoci druhé osoby v základních činnostech se péče a předpokládáme nevratnost tohoto stavu s možným terminálním vyústěním. U těchto nemocných preferujeme komfort a zvládnání symptomů (paliaci) a ostatní, v tomto případě „zbytnou“, léčbu postupně ukončujeme. To se zcela jistě týká i farmakologické léčby, zejména zahajování nebo pokračování v preventivní léčbě, u které lze očekávat přínos v delším časovém horizontu, než je očekávané přežití (statiny, antiagregancia, léčba osteoporózy), dále omezení veškeré zbytné farmakoterapie, která nezlepší nebo dokonce zhorší kvalitu života. Kritéria STOPP-Frail jsou vhodná také pro skupinu pacientů s těžkou demencí (omezení psychofarmak, vysazení kognitiv, mírnější cílové hodnoty pro kompenzaci diabetu, antihypertenziv), pro pacienty již ošetřované v paliativním režimu a s terminální geriatrickou deteriorací.

Závěr

Farmakologická léčba u seniorů s komplexní chronickou nemocností je obtížná a zatížená množstvím preskripčních chyb a nedostatečnou adherencí. V tomto přehledu uvádíme příklady dvou explicitních kritérií cílených na (potenciálně) nevhodnou preskripce v častých klinických situacích. U pacientů s opakujícími se pády zvažujeme možný podíl medikace jako příčinného faktoru a kritéria STOPP-Fall mohou být vhodnou pomůckou pro identifikaci rizikových léků. Stárnutí individuální i populační a narůstající multimorbidita zvyšují podíl křehkých nemocných.

Kritéria STOPP-Frail nejen popisují klinickou manifestaci pokročilé křehkosti, ale jsou i nápomocná při obtížném klinickém rozhodování o omezení či ukončení farmakologické léčby u vybraných lékových skupin.

Literatura

1. Aggarwal P, Woolford SJ, Patel HP. Multi-morbidity and polypharmacy in older people: Challenges and opportunities for clinical practice. *Geriatrics* 2020;5(4):85. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085>.
2. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(1):57-65.
3. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(4):430-437.
4. Thomsen LA, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1411-26.
5. Fialová D, Halačová M, Brkič J, et al. Klinická farmacie v geriatрии a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích. *Klin Farmakol Farm* 2020;34(3):122-129.
6. Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, et al. Medication review and reconciliation in older adults. *Eur Geriatr Med* 2021;12(3):499-507. doi: 10.1007/s41999-021-00449-9.
7. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, et al. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012;29:477-494.
8. Mangin D, Bahat G, Golomb BA et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging* 2018;35:575-587.
9. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175(5):827-834.
10. Topinková E. Redukce nevhodné a neúčelné farmakoterapie - deprescribing. *Geriatr Gerontol* 2020;9(1):9-14.
11. Farrell B, Mangin D. Deprescribing is an essential part of good prescribing. *Am Fam Physician* 2019;99:7-9.
12. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:619-625. doi: 10.1007/s00228-019-02634-z.
13. Topinková E, Fialová D. Doporučené nástroje pro revizi medikace a optimalizaci preskripce u geriatrických pacientů. *Geriatr Gerontol* 2023;12:114-126.
14. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023 May 4. doi: 10.1111/jgs.18372
15. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Erratum in: *Age Ageing*. 2018;47(3):489.

► **Kritéria STOPP-Fall a STOPP-Frail***Racionální a bezpečná preskripce u starších nemocných*

16. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. (2023) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023;14(4):625–632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.

17. Topinková E, Fialová D. Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů. *Vnitř Lék*. V tisku.

18. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing* 2022;51(9):afac205. doi: 10.1093/ageing/afac205.

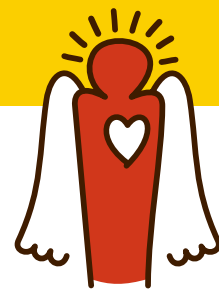
19. Topinková E. Doporučení pro screening a stratifikaci rizika pádu u seniorů z pohledu nových „celosvětových“ guidelines pro prevenci a management pádů u starších osob*. *Geriatr Gerontol* 2023;12(1):12–17.

20. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing* 2021;50(4):1189–1199. doi: 10.1093/ageing/afaa249.

21. Seppala LJ, Kamkar N, van Poelgeest EP, et al. Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. Medication reviews and deprescribing as a single intervention in falls prevention: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2022;51(9):afac191. doi: 10.1093/ageing/afac191.

22. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing* 2021;50(2):465–471. doi: 10.1093/ageing/afaa159.

Inzerce

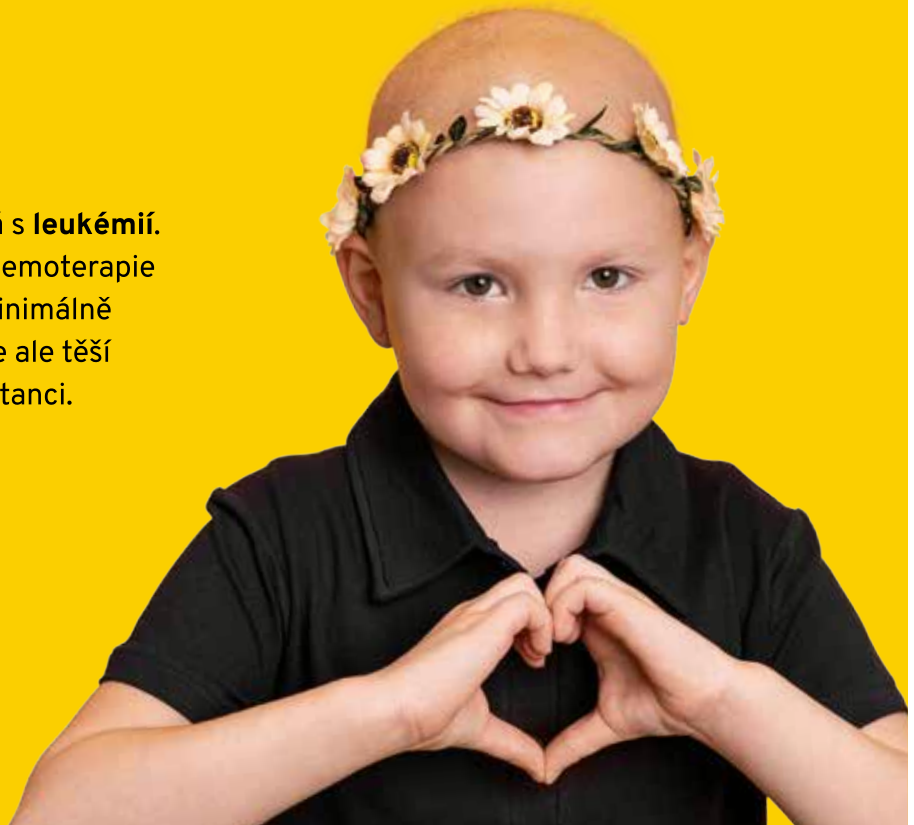


Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Izabelka, 7 let

Od srpna 2021 se potýká s **leukémií**. Podstupuje intenzivní chemoterapie a má před sebou ještě minimálně další rok léčby. Už teď se ale těší na návrat k milovanému tanci.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

MUDr. Jan Vachek, MHA^{1,2}, MUDr. Kateřina Oulehle, MBA², MUDr. Vít Motáň³

¹Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

²Interní oddělení a HDS Klatovy

³Transfuzní oddělení a Oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, a. s.

Kazuistika: Včasný záchyt mnohočetného myelomu

Souhrn: Včasná diagnostika mnohočetného myelomu se v současnosti daří spíše výjimečně. Na zcela autentickém případě z května 2023 ukazujeme, že to možné je. Důležité je na tuto diagnózu myslet (lékař není schopen stanovit diagnózu, na kterou nepomyslel) a při podezření provést správnou diagnostiku pomocí laboratorních vyšetření – standardem je v současnosti vyšetření volných lehkých řetězců, které slouží i ke stanovení průběhu onemocnění.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, kalcemie, kritéria slimCRAB, volné lehké řetězce

Case report: Early detection of multiple myeloma

Summary: Early diagnosis of multiple myeloma is currently rather exceptionally successful. On a completely authentic case from May 2023, we show that it is possible. It is important to think about this diagnosis (a doctor is not able to establish a diagnosis that he has not thought of) and, in case of suspicion, to carry out the correct diagnosis using laboratory tests - the standard is currently the examination of free light chains, which are also used to determine the course of the disease.

Key words: multiple myeloma, calcemia, slimCRAB criteria, free light chains

Šestasedmdesátiletý pacient dosud žijící sám, plně soběstačný a dosud s dobrou kvalitou života, byl přivezen v polovině května 2023 rodinou na interní oddělení pro zhoršení celkového stavu, vystupňovanou únavu trvající asi tři měsíce, měsíc trvající snížení příjmu tekutin i jídla a bolesti zad a kyčlí, které v loňském roce ještě neměl. Při příjmu byl pacient při vědomí, ale bylo přítomno zpomalené psychomotorické tempo (v posledních týdnech referovala rodina zhoršení psychického stavu a kognitivních schopností), dále byly přítomny známky lehké dehydratace. Stenokardie či dušnost neměl. Doma se do této doby pohyboval bez ortopedické pomůcky, lokomoce byla v posledních týdnech zpomalená pro slabost dolních končetin a bolesti dolní poloviny zad. Podle rodiny neupadl.

Týden před přijetím byl pacient vyšetřen u praktické lékařky a byly provedeny základní odběry krve (krevní obraz a biochemická vyšetření), z nichž vyjímáme:

Hb 99 g/l, MCV 98 fl, MCH 33,7 pg, WBC 4,58 G/l, PLT 125 G/l, Na 132 mmol/l, K 4,30 mmol/l, urea 12,4 mmol/l, kreatinin 154 umol/l, glykemie 6,9 mmol/l, CRP 25,4 mg/l.

Nález byl interpretován jako dehydratace, počínající demence a též počínající infektní etiologie a hraniční makrocytární anemie. Byl empiricky nasazen potencovaný aminopenicilin (amoxicilin/klavulanát) v dávce 2 × 1 gram na týden a podán vitamin B₁₂ v dávce 1000 µg i. m. pro makrocytární anemii a bolesti zad. Současně byl nasazen preparát se železem. Zde je třeba upozornit, že nasadit při anemii preparát železa bez vyšetření příčiny anemie a poklesu sérového ferritinu je zásadní chybou.

Po třech dnech již pacient nebyl schopen pro bolesti dolní poloviny zad vstát, proto byl po telefonické konzultaci rodině zaslán recept na nimesulid v dávkování 2 × 1 sáček a bylo doporučeno v případě zhoršení stavu volat ZZS „ke kompenzaci stavu na spádové interně a řešení sociální situace“.

Příjem na interním oddělení

Při převozu do nemocnice bylo provedeno laboratorní vyšetření v obvyklém rozsahu „příjmové laboratoře“ (Tab. 1).

V laboratorních nálezech dominovala výrazně zvýšená sedimentace červených krvinek, hyperkalcemie, zhoršení renální funkce, hyperurikemie, výrazné zvýšení celkové bílkoviny při hodnotě albuminu na dolní hranici normy. Proteinurie testacím proužkem byla negativní, ve sběru moči však byla zjištěna proteinurie 2,9 g/den. Tato diskrepance je dána tím, že proužky detekují albumin.

Byl doplněn rentgenový snímek bolestivých oblastí s nálezem osteolytických ložisek v tělech obratlů L4, L5 a L femuru.

Po zhlédnutí těchto výsledků přijímající lékařka konstatovala splnění kritérií CRAB (hyperkalcemie, porucha renální funkce, anemie a kostní symptomatologie) a vyslovila podezření na onemocnění mnohočetným myelomem. Současně požádala laboratoř o doplnění následujících vyšetření, která byla k dispozici týž den (Tab. 2). Současně bylo doplněno vyšetření volných lehkých řetězců (Tab. 3).

Týž den tedy byla stanovena diagnóza mnohočetného myelomu IgG kappa s paraproteinemií 50 g/l a plně vyjádřenými příznaky CRAB.

► **Kazuistika: Mnohočetný myelom**

Včasný záchyt mnohočetného myelomu

Tab. 1 – Výsledky laboratorního vyšetření při příjmu na interní oddělení

Sedimentace/1 hod. [mm/h] 100 () *** Sedimentace/2 hod. [mm/2 h] 110 () ***
LEUKOCYTY [$10^9/l$] 4,58 (*) ERYTROCITY [$10^{12}/l$] 2,88 (*) HEMOGLOBIN [g/l] 97 *** () HEMATOKRIT [j.] 0,294 (*) STŘ. objem Ery [fl] 102,1 (*) Hemoglobin v Ery [pg] 33,7 (*) Konc. Hb v Ery [g/l] 330 (*) Erytrocyty (RDW) [%] 15,0 (*) STŘ. OBJEM TROMBO [fl] 11,5 (*) TROMBOCYTY [$10^9/l$] 125 ** () NRBC % rel. počet [%] 0,00 (*) NRBC # abs. počet [$10^9/l$] 0,000 (*) NLR - neutrofil/lymfocyt ratio [] 1,38 (*)
QUICK(INR) [INR] 1,39 PT ratio [] 1,36 (*) APTT [s] 26,20 (*) APTT ratio [j.] 0,94 (*)
Bilirubin celk. [$\mu\text{mol}/l$] 9,1 (*) Bilirubin přímý [$\mu\text{mol}/l$] 3,0 (*) ALT [$\mu\text{kat}/l$] 0,51 (*) AST [$\mu\text{kat}/l$] 0,83 () *** ALP [$\mu\text{kat}/l$] 1,85 (*) GMT [$\mu\text{kat}/l$] 0,90 (*) Amyláza [$\mu\text{kat}/l$] 2,28 () *** Natrium (Na) [mmol/l] 132 (*) Kalium (K) [mmol/l] 4,8 (*) Chloridy (Cl) [mmol/l] 111 () *** Vápník (Ca) [mmol/l] 3,20 () *** Vápník korigovaný (sérum) [mmol/l] 3,32 () *** Urea [mmol/l] 16,4 () *** Kreatinin [$\mu\text{mol}/l$] 213 () *** eGF CKD-EPI krea [ml/s na 1,73 m ²] 0,42 *** () Kategorie GF dle krea [] G4 Osmolalita [mmol/kg] 299 (*) Osmolalita [mmol/kg] 288 (*) Kyselina močová [$\mu\text{mol}/l$] 723 () ***
Glukóza sérum [mmol/l] 7,10 () *** HbA _{1c} [mmol/mol] 49 (*) Cholesterol [mmol/l] 1,78 (*) LDL-cholesterol [mmol/l] 0,49 (*) Triglyceridy [mmol/l] 1,82 (*) CK [$\mu\text{kat}/l$] 0,86 (*)
Albumin [g/l] 35,1 (*) Celk. bílkovina [g/l] 116,6 (*) CRP [mg/l] 5,1 (*) S-TSH [mIU/l] 0,696 (*)

Zahájení a průběh léčby

Pro jasná kritéria mnohočetného myelomu byla zahájena intenzivní hydratace, korigována hyperkalcemie podáním ibandronátu (a hydratací fyziologickým roztokem), po telefonické konzultaci s hematologem bylo zahájeno podávání kortikoidů a následující den bylo doplněno konzilium s provedením trepanobiopsie, kde bylo cytologicky potvrzena infiltrace kostní dřene patologickými

Tab. 2 – Doplnující laboratorní vyšetření

ALFA 1 – GLOBULIN (ELFO) [l] 0,025 (*) ALFA 2 – GLOBULIN (ELFO) [l] 0,084 * () BETA GLOBULIN (ELFO) [l] 0,067 * () GAMA GLOBULIN (ELFO) [l] 0,003 *** () ATYP. GRADIENT 2 (ELFO) IgG kappa [g/l] 50,4 () *** PTH 1-84 (parathormon) 7,67 pmol/l (*)
--

PSA dostupné ze starších odběrů v témže roce z téže laboratoře bylo v normě.

Tab. 3 – Vyšetření volných lehkých řetězců

VLŘ kappa [mg/l] 1280,83 () *** VLŘ lambda [mg/l] 6,37 (*) VLŘ kappa/lambda [] 200,9 () *
--

plazmocytů (65 %). Následně byla zahájena léčba bortezomibem s. c. v kombinaci s prednisonem a lenalidomidem (režim VRD).

Po redukci hyperviskózního syndromu a normalizaci kalcemie nastalo značné zlepšení stavu a vědomí. Byl konzultován ortoped a naplánována vertebroplastika. Pacient byl schopen krátké chůze s vysokým chodítkem a po krátkém pobytu na ortopedickém a rehabilitačním oddělení byl po měsíci od stanovení diagnózy propuštěn domů s asistencí homecare. V testu MMSE při propuštění dosáhl 26 bodů z 30, což je věku přiměřený nálezh.

Základní laboratorní nález se upravil a po dvou cyklech léčby došlo k redukci volných lehkých řetězců o 75 %. Následně byl modifikován protokol léčby, v němž pacient již pokračuje ambulantně.

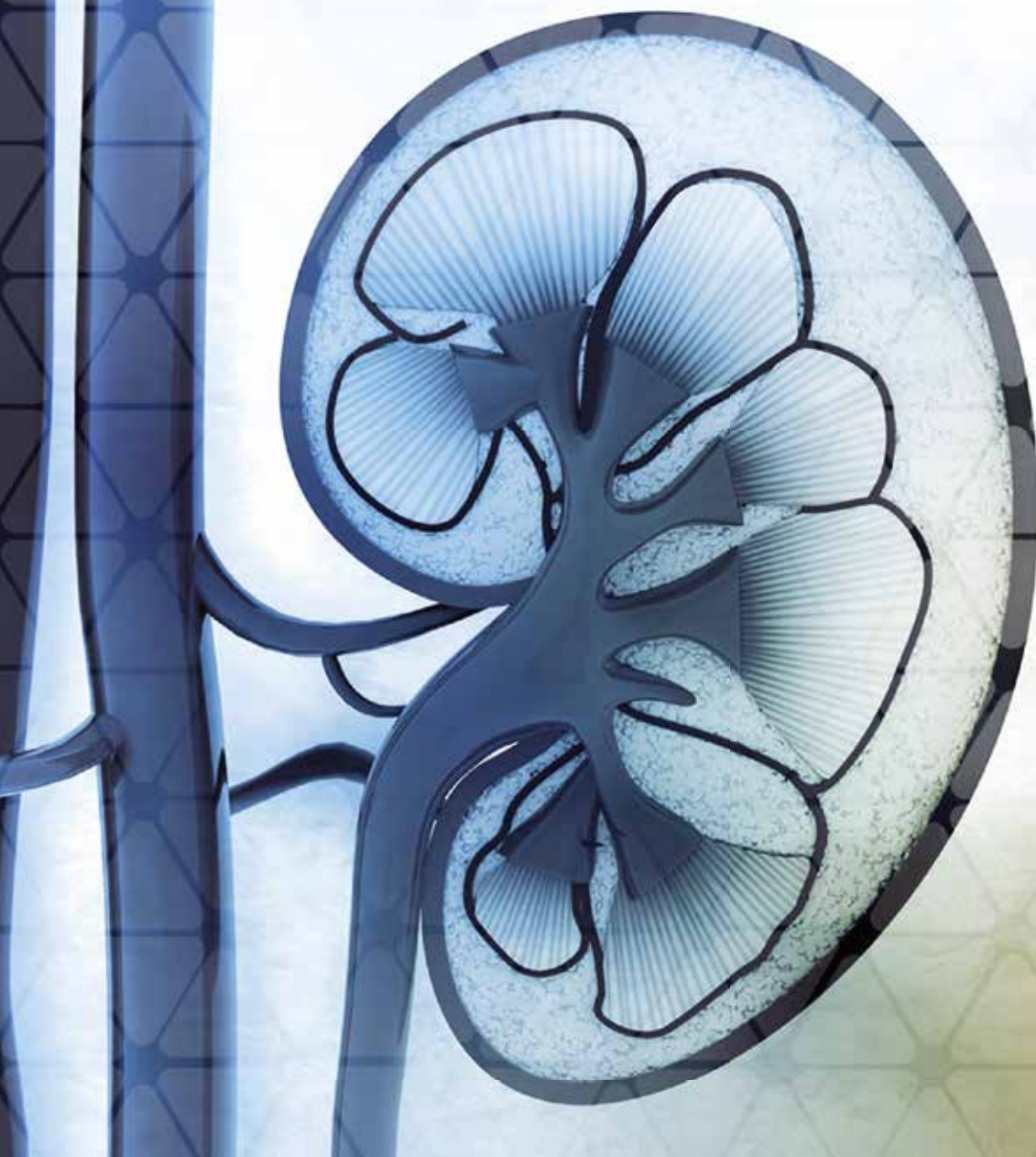
Diagnostika myelomu obecně

Podezření na mnohočetný myelom lze vyslovit na základě klinického obrazu nebo výsledků laboratorních či zobrazovacích metod. Těmi jsou vysoká sedimentace erytrocytů, hyperkalcemie, vysoká celková bílkovina v séru (často s diskrepantním poměrem albumin/celková bílkovina), typicky normocytární (nikoli mikrocytární) anemie, leukopenie, trombocytopenie, proteinurie, elevace kreatininu a nález osteolytického ložiska nebo osteoporózy.

Podklady klinických projevů jsou:

- **Cytopenie a imunosuprese** s klinickými příznaky (časté infekce, krvácení, únava).
 - **Osteolytická ložiska** (kostní bolesti při osteolýze, osteoporóze, ev. obojím).
 - **Depozice monoklonálních globulinů** – nefropatie a neuropatie, počínající onemocnění ledvin je však asymptomatické. Projevy nefropatie potom mohou být zpěněná moč (proteinurie), únava (renální složka anemie), ev. pak až pozdní projevy uremie.
- U jednotlivých pacientů se však **jen málokdy objeví všechny možné symptomy nemoci současně, ale pouze některé**. Proto je u každého pacienta projev nemoci unikátní a složený jen z některých ve výše uvedeném výčtu.

Ke stanovení diagnózy jsou k dispozici: elektroforéza bílkovin, imunofixace séra a stanovení volných lehkých řetězců v séru. Monoklonální imunoglobulin (paraprotein), který je přítomný u 99 % pacientů s mnohočetným myelomem, v 1 % jde o tzv. asekretorický myelom. **Vyšetření volných lehkých řetězců je v současnosti standardem v diagnostice a sledování průběhu onemocnění.** Odhalí i asi 20 % pacientů, u kterých elektroforéza nevede ke stanovení diagnózy. Jde zejména o ty nemocné, u kterých maligní plazmocytů neprodukuje kompletní molekulu imunoglobulinu, ale jen monoklonální volné lehké řetězce.



Freelite[®]

pro stanovení volných lehkých řetězců

VČASNÉ ROZPOZNÁNÍ RIZIKA MYELOMOVÉ LEDVINY

- záchyt pacienta s myelomem
- včasné rozpoznání rizika poškození ledvin
- snadná a rychlá identifikace rizikových pacientů

V důsledku masivně zvýšené produkce monoklonálních imunoglobulinů se u mnohočetného myelomu zvyšuje viskozita krve, což může vést k reologickým poruchám v mikrocirkulaci (bolesti hlavy, závratě, somnolence, poruchy zraku a sluchu nebo dokonce mozkové příhody a infarkty myokardu). Ve výše uvedené kazuistice k neuropsychiatrickým projevům přispěla i hyperkalcemie.

Příznaky hematologických malignit mohou být frustrující a zpětně většina pacientů referuje trvání příznaků již po dobu několika měsíců. Asi třetina případů hematologických onemocnění je diagnostikována při akutním vyšetření v podmínkách nemocničních ambulancí a odhaduje se, že 30 % pacientů navštívilo svého praktického lékaře třikrát nebo vícekrát, než byla stanovena správná diagnóza. Na tuto střízlivá fakta upozornila v roce 2019 charitativní organizace Bloodwise, když zveřejnila apel vyzývající k lepší a časnější diagnostice. Ta se často oddaluje buď pasivním přístupem pacienta bagatelizováním potíží, hodnocením únavy jako „vyčerpání“, nebo přetrvávající bolesti zad jako „celkového opotřebení“. U lékařů prvního kontaktu snadno dojde k přehlédnutí varovných signálů. K dalším prodlevám může dojít také v sekundární péči, pokud jsou pacienti odesláni k nesprávné specializaci, např. na ortopedii nebo neurologii.

Náročnost, s níž se lékaři prvního kontaktu potýkají při diagnostice těchto potenciálních případů hematologických malignit od běžných zdravotních problémů, nelze zpochybnit, ale podle doporučení NICE existuje několik „red flags“, na které je třeba dávat pozor:

- **Leukemie** – extrémní únava, modřiny a krvácení, opakující se infekce.
- **Lymfom** – úbytek hmotnosti, přetrvávající bulka, noční pocení.
- **Myelom** – bolesti kostí/zad, únava, opakující se infekce.

Závěry pro praxi

- **Vyšetření kalcemie** by mělo být běžnou součástí laboratorního panelu v případě nejasné symptomatologie, ale i v rámci preventivních kontrol.
- **Při abnormálním složení sérových bílkovin** je třeba korigovat kalcemii výpočtem či stanovit koncentraci ionizovaného kalcia.
- **Zjištění hyperkalcemie** vyžaduje neprodlené doplnění diferenciální diagnostiky se stanovením PTH.
 - Zvýšení PTH s nálezem hyperkalcemie a hypofosfatemie nasvědčuje primární hyperparatyreóze, což je poddiagnostikované onemocnění a zároveň jde o třetí nejčastější endokrinopatii.
 - Není-li parathormon zvýšen, jde nejspíše o maligní onemocnění nebo granulomatózní onemocnění (např. sarkoidóza).
- **Při bolestech skeletu** nereagujících na symptomatickou/konzervativní léčbu je třeba provést rtg snímek bolestivé oblasti.
- **Při klinickém podezření na mnohočetný myelom** je třeba naordinovat elektroforézu bílkovin séra a stanovení volných lehkých řetězců v séru, což je ke stanovení diagnózy dostačující.

Role volných lehkých řetězců a diagnostiky renálního postižení

Postižení ledvin je častou komplikací mnohočetného myelomu, kde ve většině případů je hlavní příčinou zvýšená hladina FLC. Již v době stanovení diagnózy vykazuje 20–50 % pacientů s myelomem známky poškození ledvin – ať už chronického, nebo akutního. Tento případ podtrhuje význam komplexního etiologického vyšetření akutního selhání ledvin. I při absenci klinických indikací a nevýrazných laboratorních nálezů je třeba u akutního selhání ledvin nejasné etiologie vždy uvažovat o mnohočetném myelomu jako o základním onemocnění. V tomto případě vyšetření volných lehkých řetězců v séru a současně objasnění tohoto případu akutního selhání ledvin přispělo k rychlému určení základní diagnózy.

Volné lehké řetězce mají tak malou molekulovou hmotnost, že procházejí ledvinnými glomeruly a vylučují se močí (Bence-Jonesova proteinurie). Dle pracovní skupiny pro renální problematiku u mnohočetného myelomu je hladina FLC v séru již od 500 mg/l považována za cut-off pro poškození ledvin. I když k němu může dojít i při hladinách mnohem nižších (Adam, 2016).

Sběry moči na Bence-Jonesovu bílkovinu se již ke stanovení diagnózy neužívají.

- Kromě klasických kritérií CRAB, která jsou již zastaralá, se v současnosti užívají kritéria **Slim-CRAB** (ke klasickým kritériím CRAB – zvýšená hladina vápníku v plazmě, renální insuficience, anemie, kostní léze – jsou přidány navíc další markery: ≥ 60 % plazmatických buněk kostní dřeni [BMPC], poměr volných lehkých řetězců [FLC ratio] ≥ 100 a > 1 ložisková léze ≥ 5 mm definovaná pomocí MR).
- **Včas stanovit diagnózu** při nevelkém postižení nemocného se v současnosti daří jen výjimečně. Většina nemocných přichází k hematologické léčbě poměrně pozdě, již s velmi pokročilou nemocí. Je proto nutné na diagnózu mnohočetného myelomu myslet a při varovných příznacích provést patřičná laboratorní vyšetření.

Literatura

1. Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalcemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia [Hypercalcemia, symptoms, differential diagnostics and treatment, or importance of calcium investigation]. *Vnitř Lek* 2016;62(5):370–83.
2. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57.
3. Howell DA, Hart RI, Smith AG, et al. Myeloma: Patient accounts of their pathways to diagnosis. *PLoS One* 2018;13(4):e0194788.
4. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:43–51.
5. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, et al. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood Cancer J* 2020;10(3):28.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Point of care ultrasonografie – „game changer“ v přístupu k akutním stavům v interně

Souhrn: Point of care ultrasonografie je definována jako ultrazukové vyšetření prováděné u lůžka pacienta přímo ošetřujícím lékařem. V rukou lékaře klinického oboru je ultrazuk vhodným nástrojem pro rychlou diagnostiku a sledování stavu u mnoha pacientů na interních příjmech a lůžkových odděleních, a v řadě především akutních situací zpřesňuje a zrychluje diagnostiku. Vyšetřujícímu lékaři umožňuje doplnit fyzikální vyšetření o další informace získané v reálném čase a představuje užitečný nástroj pro diferenciální diagnostiku mnoha akutních stavů, které internisté běžně řeší (akutní dušnost, šokové stavy). Výhodou použití ultrazuku v rukou kliniků je také jeho okamžitá dostupnost a možnost libovolného opakování vyšetření. Z povahy vnitřního lékařství vyplývá, že internisté jsou jednou z odborností, které tato vyšetření uplatní u mnoha svých pacientů v řadě akutních stavů a složitých klinických situací.

Klíčová slova: POCUS, vnitřní lékařství, ultrazuk, diferenciální diagnostika

Point of care ultrasonography – a „game changer“ in the approach to acute conditions in internal medicine

Summary: Point of care ultrasonography is defined as an ultrasound examination performed at the bedside directly by the attending physician. In the hands of a clinical doctor, ultrasound is a suitable tool for rapid diagnosis and management of many patients in emergency room and internal departments, and in a number of especially acute situations, it makes diagnosis more accurate and faster. It allows the examining physician to complement the physical examination with additional information obtained in real time, and is a useful tool for the differential diagnosis of a number of acute conditions that internists routinely deal with (acute respiratory or circulatory failure). The advantage of using ultrasound in the hands of clinicians is also its immediate availability and the possibility of repeating the examination. It is clear that internists are one of the specialties that will apply these skills to many of their patients in a wide range of acute conditions and complex clinical situations.

Key words: POCUS, internal medicine, ultrasound, differential diagnosis

Ultrasonografie je neinvazivní vyšetřovací metodou, která má proti jiným zobrazovacím metodám řadu výhod – dostupnost, nepřítomnost radiační zátěže – a z toho plynoucí bezpečnost a možnost libovolného opakování. Historicky jsme byli v medicíně zvyklí na expertní, komplexní ultrazuková vyšetření jednotlivých orgánů, orgánových systémů nebo anatomických oblastí, která jsou prováděna lékařem specializovaným v této diagnostice – ať již je to radiodiagnostik, nebo lékař klinického oboru, který po patřičném zaškolení provádí vyšetření příslušné své specializaci na expertní úrovni. Výhodou tohoto vyšetření je jeho komplexnost, nevýhodou dostupnost a také dlouhá učební křivka.

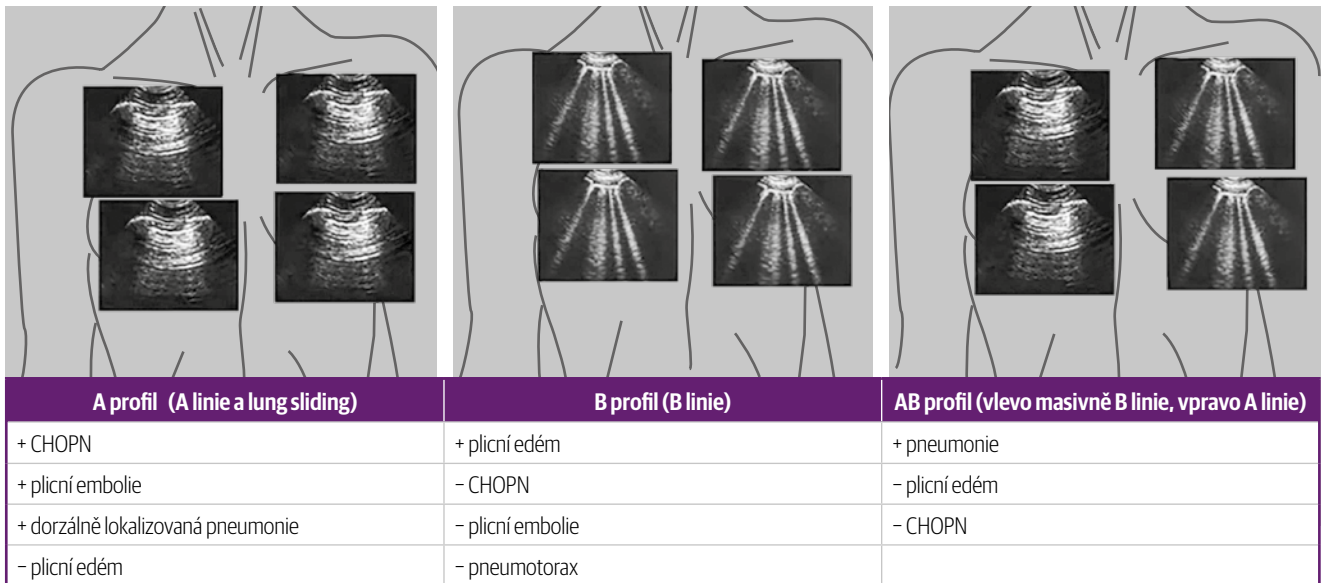
Podstata point of care ultrasonografie

Koncept point of care ultrasonografie (POCUS) je odlišný. Vyšetření provádí lékař klinického oboru jako součást fyzikálního vyšetření, ať již na urgentním příjmu, nebo u lůžka pacienta. V posledních letech sledujeme i využití ultrazuku v přednemocniční péči v rukou lékařů urgentní medicíny. Využití ultrazuku přímo v místě poskytování zdravotní péče

(u lůžka pacienta) umožnil technický pokrok a zmenšení ultrazukových přístrojů, které dovoluje jejich snadný transport za pacientem. Miniaturní ultrazukové přístroje představované pouhou ultrazukovou sondou propojitelnou bezdrátově s tabletem nebo smartphonem jsou nyní běžně dostupné a posouvají možnosti použití ultrazuku i mimo nemocniční zařízení, do návštěvní péče apod. Současně se zmenšením přístrojů došlo ke snížení jejich ceny, což byla dříve také jedna z limitací dostupnosti ultrazukových vyšetření. **POCUS tedy umožňuje vyšetřujícímu lékaři rozšířit fyzikální vyšetření o další informace získané v reálném čase již při prvním kontaktu s pacientem.** Takto chápáno je POCUS komplementární vyšetřovací metodou k fyzikálnímu vyšetření a k dalším metodám, které používáme přímo u lůžka pacienta, jako je pulzní oxymetrie, EKG nebo základní point of care laboratorní vyšetření (POCT). S nadsázkou lze ultrazuk označit za fonendoskop internisty pro 21. století. Z tohoto pohledu je použití ultrazuku lékařem klinického oboru přímo u lůžka pacienta skutečný „game-changer“ a představuje zásadní inovaci ve využití ultrazuku v běžné klinické medicíně [1].

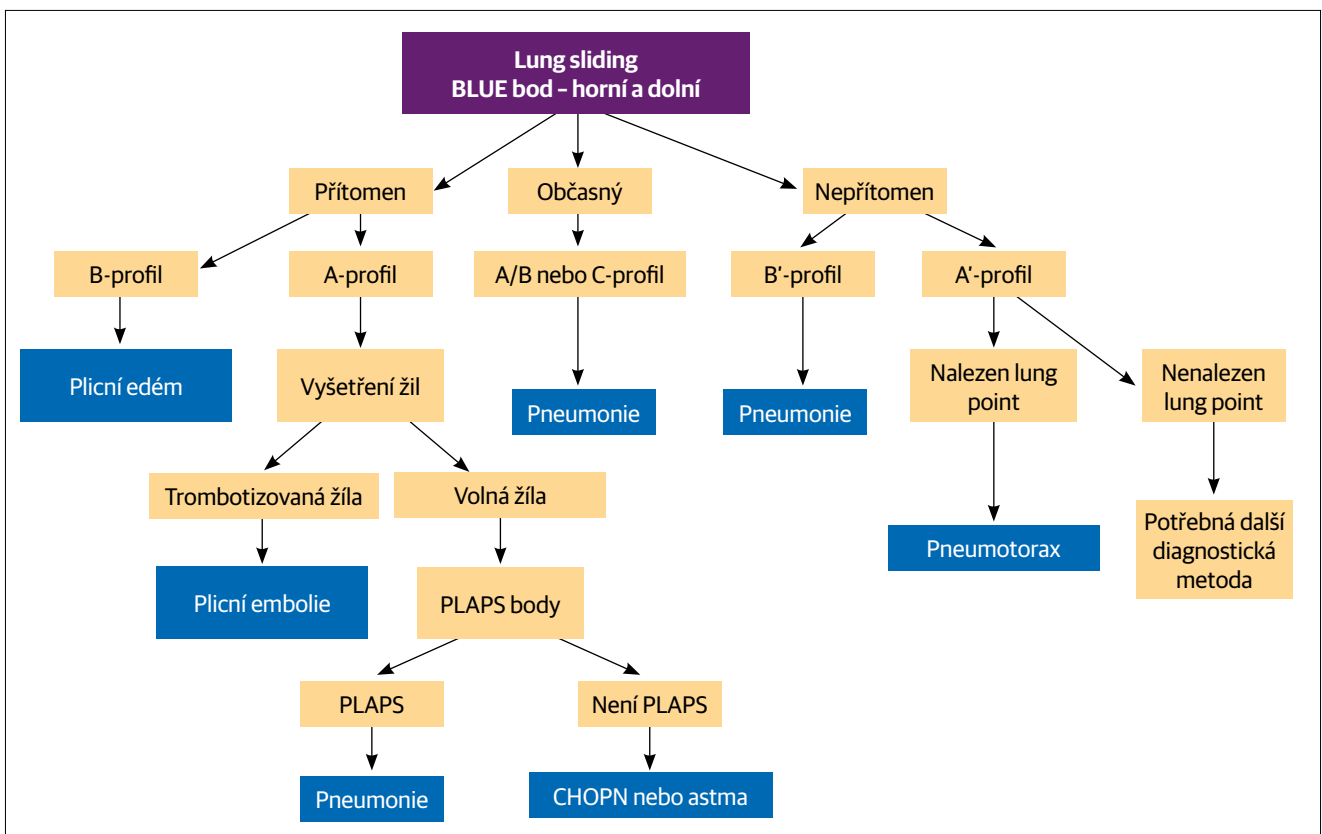
► POCUS

„Game changer“ v přístupu k akutním stavům v interně



+ nález svědčí pro diagnózu; - nález diagnózu téměř vylučuje

Obr. 1 – Využití POCUS v diferenciální diagnostice dušnosti. [Upraveno podle 3]



Obr. 2 – BLUE protokol v diferenciální diagnostice akutní dušnosti. [Upraveno podle 4]

Jak využívat POCUS v praxi?

POCUS můžeme definovat místem vyšetření (přímo u lůžka pacienta) a vyšetřujícím lékařem (klinický lékař akutních oborů), ale zásadní je pojetí této metody, která je využívána **cíleně k rychlé detekci zásadních patologií**. POCUS je často „binár-

ním“ ano-ne vyšetřením – **buď zvažovanou diagnózu potvrdíme, nebo vyloučíme** (samozřejmě v případě nejednoznačného nálezu je nutné ověření další diagnostickou metodou). POCUS tak představuje pro lékaře akutního oboru **cenný diferenciálnědiagnostický nástroj, který má ve svých rukou a k okamžitému použití**.

Indikace POCUS při vyšetření pacienta by měla být vedena relevantní klinickou otázkou, na kterou má vyšetření dát odpověď. Pro správnou formulaci takové klinické otázky je **nutná znalost možností, limitací a výstupů tohoto vyšetření**. Otázky mohou být jednoduché, např. je přítomen ascites ano-ne, je přítomna dilatace dutého systému ledvin ano-ne, je přítomen trombus v žíle ano-ne. POCUS ale neslouží pouze k diagnostice jednotlivých patologií, a tak je v řadě případů klinická otázka komplexnější a umožňuje zrychlit a zpřesnit diferenciální diagnostiku u řady akutních stavů.

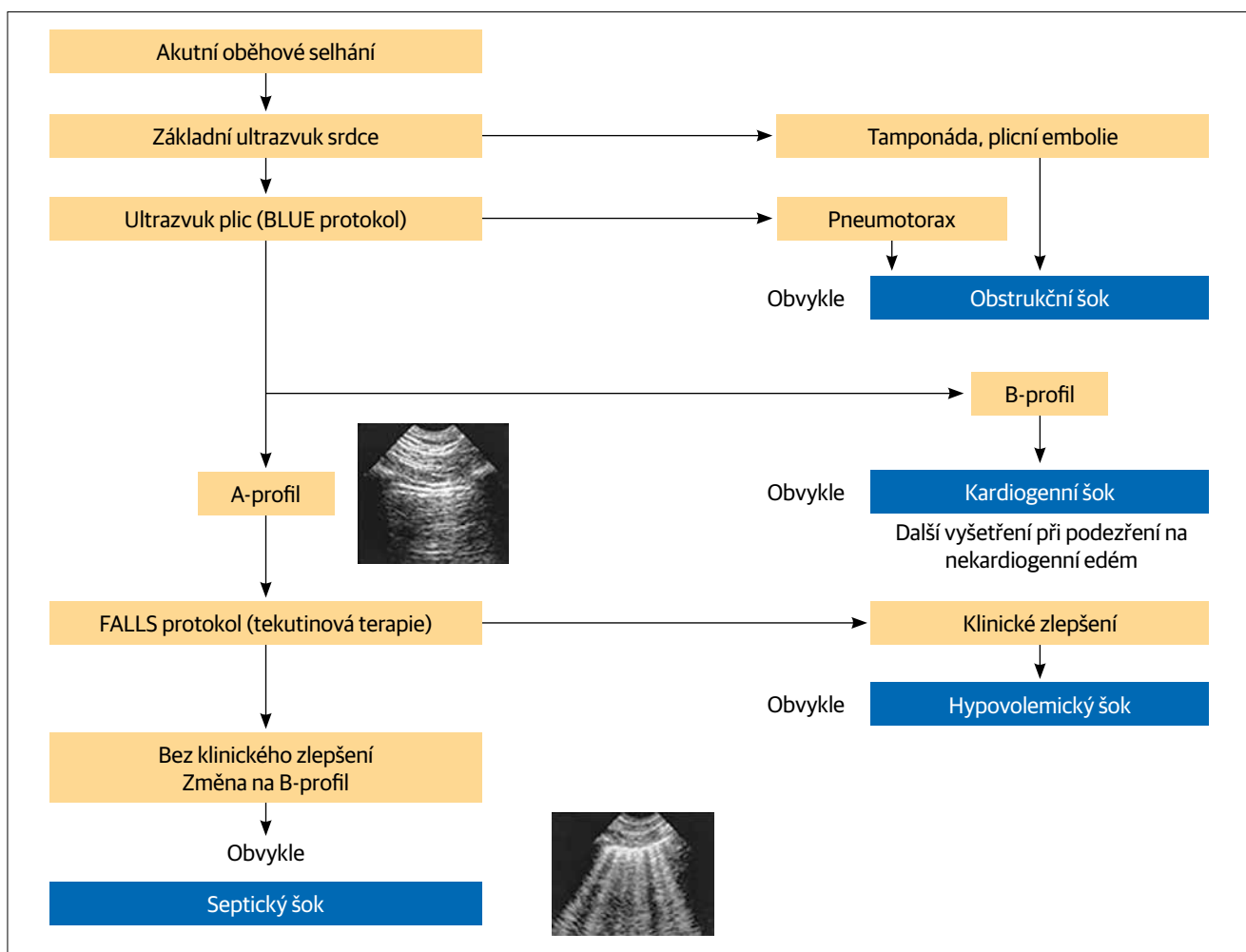
Diferenciální diagnostika dušnosti jako příklad

Typickou situací diagnostické rozvahy internisty u pacienta na urgentním příjmu je diferenciální diagnostika dušnosti. Použití ultrazvuku je zde užitečným a velmi rychlým komplementárním vyšetřením doplňujícím poslech a další postupy fyzikálního vyšetření [2]. S nadsázkou lze říci, že ultrazukové vyšetření plic je v rukou zkušeného lékaře hotovo dříve než vypsání žádanky na rentgen. Toto vyšetření může zahrnovat pouze vyšetření plic a pleurálního prostoru – s cílem rozlišení mezi nejčastějšími příčinami: akutní srdeční selhání, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, pneumonie, pneumotorax, plicní embolie (Obr. 1) [3]. Nebo může být komplexnější a v rámci diferenciální diagnos-

tiky dušnosti zahrnout také vyšetření proximálních žil k vyloučení trombózy jako příčiny plicní embolizace. Algoritmus vyšetření je vedený postupným vylučováním nebo potvrzováním patologií, které mohou být příčinou tohoto stavu (Obr. 2) [4]. POCUS u pacienta s akutní dušností může být doplněn (již mimo BLUE protokol) o základní vyšetření srdce, tedy minimálně o odhad funkce levé i pravé komory a posouzení přítomnosti či nepřítomnosti významného perikardiálního výpotku.

Další využití POCUS

Dalšími ultrazukovými protokoly využitelnými v diferenciální diagnostice akutních stavů ve vnitřním lékařství jsou například FALLS (Fluid Administration Limited by Lung Sonography) a RUSH (Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension) [4, 5]. Na těchto protokolech lze také demonstrovat další odlišnost POCUS od klasické expertní sonografie, kdy POCUS často zahrnuje vyšetření více orgánových systémů a částí těla v jedné době. Protokol FALLS není pouze protokolem čistě diagnostickým, ale zahrnuje již také hodnocení reakce na intravenózní podání tekutin (Obr. 3) [4]. Tato možnost je dalším atributem POCUS – není pouze nástrojem využitelným pro iniciální diagnostiku, ale **umožňuje nám naše závěry korigovat podle opakovaných vyšetření v průběhu určité terapeutické intervence**. Využití POCUS při



Obr. 3 – Protokol FALLS v diferenciální diagnostice šokového stavu. [Upraveno podle 4]

Tab. 1 - Upřesněný program povinného kurzu POCUS určený pro novelu vzdělávacího programu (vlastní specializovaný výcvik) v oboru vnitřní lékařství

Předmět
Základy UZ hrudníku: přítomnost/nepřítomnost pleurálního výpotku, vyloučení pneumotoraxu, suchá nebo vlhká plíce (A profil/B profil), přítomnost/nepřítomnost konsolidace plíce
Orientační zhodnocení srdeční funkce: přítomnost/nepřítomnost perikardiálního výpotku, přítomnost/nepřítomnost významné dilatace srdečních oddílů, přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce LK, přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce PK
Zhodnocení náplně cévního řečiště: průměr a kolapsibilita dolní duté žíly
Přítomnost/nepřítomnost proximální žilní trombózy
Základy UZ břicha: přítomnost/nepřítomnost volné tekutiny v dutině břišní, přítomnost/nepřítomnost cholecystolitiázy, přítomnost/nepřítomnost hydronefrózy, zhodnocení náplně močového měchýře
Punkce výpotků pod UZ kontrolou (pleurální výpotek, ascites)
Zajištění cévního přístupu pod UZ kontrolou
Využití UZ v diferenciální diagnostice klinických situací: dušnost, bolesti na hrudi, hypotenze/šok, oligurie/anurie, otoky DKK
Celkem 16 hodin

diferenciální diagnostice akutních stavů v interně celý proces jednoznačně zrychluje, redukuje potřebu rentgenových vyšetření a ve svém důsledku diagnostiku také zpřesňuje. Současně umožňuje libovolné opakování sonografického vyšetření k ověření nebo zpřesnění naší iniciální diagnózy, případně hodnocení reakce na léčbu. To vše bez radiační zátěže, nutnosti převážení pacientů mimo oddělení, limitaci opakování vyšetření představuje vlastně jen vzdálenost přístroje od lůžka pacienta – a samozřejmě také schopnost internisty vyšetření provést a interpretovat.

Požadavky na lékaře

Je nutné zdůraznit, že i POCUS vyžaduje dostatečnou erudici lékaře, který ji bude používat, a vyšetřující musí znát limitace metody i limity své zkušenosti a v případě nejasnosti nebo nejednoznačného nálezu indikovat vyšetření dalším lékařem nebo jinou metodou.

Rozsah ultrazvukových dovedností, které by měli všichni internisté zvládnout pro využití v každodenní praxi, je v posledních letech široce diskutován na úrovni národních i mezinárodních organizací sdružujících lékaře této odbornosti. Pracovní skupina pro ultrazvuk Evropské federace interní medicíny (EFIM) vytvořila dokument, který mimo jiné stanovuje kritéria pro základní vyšetřovací kompetence vhodné pro všechny internisty v rámci POCUS [6]. Na zvoleném rozsahu kompetencí doporučených pro všechny lékaře dané odbornosti následně také závisí rozsah klinických situací, v nichž mohou POCUS diferenciálnědiagnosticky využít. Vyšetření, která jsou považována za základní, by si měli v průběhu specializačního vzdělávání osvojit všichni internisté. **Obecné požadavky na základní sonografické kompetence lze podle stanoviska pracovní skupiny pro ultrazvuk EFIM charakterizovat následujícím způsobem:**

- možnost binárního hodnocení (ano/ne, přítomnost/nepřítomnost, dobrý/špatný),
- kvalitativní hodnocení (bez nutnosti měření),

- možnost rychlého získání konkrétní dovednosti (postačující několikahodinový výcvik, rychlá učební křivka, udržení příslušné kompetence i při nízké frekvenci vyšetření),
- evidence-based (založené na důkazech),
- všechny kompetence by měly být zvládnutelné pro všechny internisty v průběhu jejich specializačního vzdělávání.

Implementace POCUS do vzdělávání

Implementace POCUS do postgraduálního (i pregraduálního) vzdělávání v interní medicíně je také velmi aktuálním tématem. V některých zemích je ultrazvuková diagnostika již historicky součástí specializačního výcviku ve vnitřním lékařství (Německo, Rakousko), v jiných je stále pouze volitelnou kompetencí, kterou internista může získat, ale také nemusí. Diskutuje se o rozsahu a formě výcviku a také o formě vhodného vzdělávacího programu v point of care ultrasonografii [7]. **V České republice je od roku 2019 povinný kurz ultrazvukové diagnostiky zaměřený na POCUS v délce 16 hodin**, který je součástí vlastního specializovaného výcviku v oboru vnitřní lékařství. V letošním roce bylo připraveno zpřesnění náplně povinného ultrazvukového kurzu, které specifikuje kompetence, jež by měly být vyučovány – tedy které by měl každý internista zvládnout (Tab. 1) [8]. Rozsah dvouletého kurzu samozřejmě neumožňuje realizovat kompletní výcvik ve všech uvedených kompetencích. Kurz je jen jednou ze součástí získání erudice (pro někoho bohužel stále ještě první zkušeností s ultrazvukem), zásadní je následné vyšetřování pacientů v běžné praxi pod dohledem zkušeného sonografisty. Úroveň supervize je odstupňovaná, různá v jednotlivých fázích výcviku. Zpočátku jde o vyšetření pod přímým dohledem školiče, následně školenec vyšetřuje sám s pozdější kontrolou a potvrzením svých závěrů školitelem. Rozsah výcviku je vhodné také definovat počtem provedených vyšetření pod dozorem – jako minimální požadavek k dosažení jednotlivých kompetencí je pracovní skupinou EFIM doporučeno provést minimálně 150 vyšetření pod supervizí [6]. Jaké jsou nevhodnější formy výcviku v POCUS a jak hodnotit dostatečné kompetence pro samostatné a spolehlivé použití POCUS v běžné klinické praxi, je tématem, které je třeba stále sledovat [9].

Závěr

Point of care ultrasonografie představuje **inovativní přístup a nový způsob využití ultrazvuku**, který má velký vliv na rozhodování, diagnostiku a terapii v mnoha akutních oborech medicíny. Použití POCUS jako součásti interního vyšetření přímo u lůžka pacienta **rozšiřuje naše diagnostické možnosti u řady akutních stavů ve vnitřním lékařství**. Využijeme jej k doplnění fyzikálního vyšetření především u pacientů s dušností, bolestmi na hrudi nebo šokovými stavy v rámci iniciální diferenciální diagnostiky. Ve srovnání s klinickým vyšetřením POCUS přináší **vyšší diagnostickou přesnost u mnoha klinických stavů**, s nimiž se setkáváme, použití této metody v průběhu hospitalizace navíc **umožňuje průběžně sledovat stav pacienta a řídit jeho léčbu bez nadbytečné zátěže**.

Literatura

1. Weile J, Brix J, Moellekaer AB. Is point-of-care ultrasound disruptive innovation? Formulating why POCUS is different from conventional comprehensive ultrasound. *Crit Ultrasound J* 2018;10(1):25.
2. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, et al. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting

with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2014;21(8):843–52.

3. Lichtenstein D, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. *The BLUE Protocol. Chest* 2008;134:117–125.

4. Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now? *Breathe (Sheff)* 2017;13(2):100–111.

5. Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28(1):29–56.

6. Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, et al.; EFIM's ultrasound working group. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultra-

sound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med* 2020;73:67–71.

7. Ramgobin D, Gupta V, Mittal R, et al. POCUS in Internal Medicine Curriculum: Quest for the holy-grail of modern medicine. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2022;12(5):36–42.

8. Monhart Z. How much POCUS for Czech internists? *Vnitř Lek* 2023; 69(4):230–232.

9. Kumar A, Kugler J, Jensen T. Evaluation of trainee competency with point-of-care ultrasonography (POCUS): A conceptual framework and review of existing assessments. *J Gen Intern Med* 2019;34(6):1025–1031.

Inzerce

Vydura® 75 mg 
perorální lyofilizát
rimegepant

XXX. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

9. 11. 2023, 15.35–16.05, výstaviště Brno, sál E2

Přednáška: Vydura® – léčba migrény u pacienta s komorbiditami

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: VYDURA® 75 mg perorální lyofilizát • **Složení:** Rimegepant sulfát, ekvivalentní 75 mg rimegepantu; a další pomocné látky. **Indikace:** Akutní léčba migrény s auru nebo bez aury u dospělých. **Preventivní léčba epizodické migrény u dospělých,** kteří mají nejméně 4 migrenózní záchvaty za měsíc. **Dávkování a způsob podání:** Akutní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu dle potřeby 1x denně. **Preventivní léčba migrény:** doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den. **Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu.** Přípravek VYDURA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní reakce včetně závažné hypersenzitivní. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, má se léčba rimegepantem ukončit a má být zahájena vhodná terapie. Použití se nedoporučuje: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater; u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (CLcr < 15 ml/min); se souběžně podávanými silnými inhibitory CYP3A4 nebo se silnými inhibitory P-gp (při souběžném podání se nemá v průběhu 48 hodin podávat další dávka rimegepantu); se souběžně podávanými silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. **Nadužívání jakýchkoli léčivých přípravků určených k léčbě bolesti hlavy může zhoršit bolest hlavy spojené s nadužíváním léků (Medication overuse headache, MOH).** **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4, se selektivními inhibitory P-gp a BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření je vhodnější se během těhotenství užívání přípravku VYDURA vyhnout. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek VYDURA a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (u akutní léčby i profylaxe): gastrointestinální poruchy (nauzea); méně časté (akutní léčba): poruchy imunitního systému (hypersenzitivita zahrnující dyspnoe a závažnou vyrážku). **Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivní.** **Předávkování:** Léčba předávkování - podřípné opatření zahrnující monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Specifické antidotum pro léčbu předávkování rimegepantem není k dispozici.** **Vzhledem k vysokému stupni vazby na sérové bílkoviny není pravděpodobná významná eliminace rimegepantu dialýzou.** **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforovaný jednodávkový blister obsahující 2 x 1 nebo 8 x 1 nebo 16 x 1 perorální lyofilizát. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **Registrační číslo:** EU/1/22/1645/001 - 003. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2023. • **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.**

REFERENCE: SPC přípravku Vydura® • **ZKRATKY: SPC** – Souhrnná informace o přípravku; **ČLS JEP** – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-NNT-CZE-0151

 Pfizer

MUDr. Markéta Votavová¹, MUDr. Marie Vanková²¹Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s. a HDS Klatovy²Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

Jak předcházet nealkoholovému ztukovatění jater (NAFLD)?

Souhrn: Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD) označuje spektrum jaterních onemocnění se zvýšeným ukládáním tuků v játrech, tj. hromaděním lipidů ve více než 5 % hepatocytů. Rozlišuje se samotná steatóza, tj. nealkoholové ztukovatění jater (NAFL), od nealkoholové steatohepatitidy (NASH), sekundární steatózy a ztukovatělé jaterní cirhózy. NASH je histologická diagnóza charakterizovaná přítomností smíšeného buněčného zánětlivého infiltrátu v jaterních lalůčkách a poškozením jater v podobě buněčného zduření (balonková degenerace) na podkladě steatózy. Pro rozlišení alkoholového ztukovatění jater nebo smíšené formy se předpokládá denní prahová hodnota alkoholu > 10 g/den u žen a > 20 g/den u mužů. Prahová dávka pro hepatotoxickou konzumaci alkoholu se u jednotlivých osob liší, ale pokud denní spotřeba alkoholu tuto hranici překročí, nelze alkoholové ztukovatění jater s jistotou vyloučit.

Klíčová slova: NAFLD, steatóza, alkohol, cirhóza, transplantace jater, esenciální fosfolipidy

How to prevent non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)?

Summary: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to a spectrum of liver diseases with increased fat deposition in the liver, i.e. accumulation of lipids in more than 5% of hepatocytes. Steatosis itself, i.e. non-alcoholic fatty liver disease (NAFL), is distinguished from non-alcoholic steatohepatitis (NASH), secondary steatosis and fatty liver cirrhosis. NASH is a histological diagnosis characterized by the presence of a mixed cellular inflammatory infiltrate in the liver lobules and liver damage in the form of cellular swelling (balloon degeneration) on the basis of steatosis. To differentiate alcoholic fatty liver disease or mixed form, a daily threshold value of alcohol > 10 g/day in women and > 20 g/day in men is assumed. The threshold dose for hepatotoxic alcohol consumption varies from person to person, but if daily alcohol consumption exceeds this limit, alcoholic fatty liver disease cannot be ruled out with certainty.

Key words: NAFLD, steatosis, alcohol, cirrhosis, liver transplantation, essential phospholipids

Nealkoholové postižení jater při steatóze (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) zahrnuje široké spektrum onemocnění jater od stadia steatózy přes fibrózu až do jaterní cirhózy. V současnosti je považováno za jaterní komplikaci metabolického syndromu a představuje celosvětově nejčastější jaterní onemocnění (s prevalencí asi 30 % v dospělé populaci). Jaterní cirhóza v důsledku nealkoholové steatohepatitidy (NASH) se stala druhou nejčastější indikací k transplantaci jater, přičemž se očekává, že v blízké budoucnosti předčí všechny ostatní indikace. Ke zvrácení tohoto nepříznivého trendu je nutné zvýšit povědomí lékařské i laické veřejnosti o tomto stavu a současně dále hledat a aplikovat nové a účinné léčebné postupy.

Terminologie

V roce 2020 byl navržen termín „metabolická dysfunkce spojená s tukovým onemocněním jater (MAFLD)“ jako označení tukového onemocnění jater souvisejícího se systémovou metabolickou dysregulací. Změna názvu z nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD) na MAFLD je motivována možností využití jednoduchých kritérií, která mají umožnit snadnou diagnostiku jaterního onemocnění. Potenciálním přínosem klasifikace MAFLD je možná identifikace rizikových onemocnění a odhad jejich prognózy včetně rizika jaterní a mimojaterní mortality a přidru-

žených stavů. Někteří autoři zdůrazňují, že MAFLD je spojeno s menší mírou stigmatizace nemocných. V tomto sdělení se však budeme držet stávající terminologie.

Diagnostika

NAFLD je definováno jako **ztukovatění jaterní tkáně, které je prokázáno zobrazovacími metodami nebo histologicky**. Současně by měly být vyloučeny ostatní příčiny ztukovatění jater, jako jsou nadměrná konzumace alkoholu, vliv medikace nebo některé choroby metabolismu. NAFLD je v naprosté většině případů spojeno s výskytem metabolického syndromu nebo jeho jednotlivých složek (abdominální obezita, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie a arteriální hypertenze).

NAFLD se přesto však může vyvinout i u pacientů s normální hmotností (tzv. „lean NAFLD“, přibližně 20 % případů, BMI = 18,5–24,9 kg/m²). Předpokládá se, že tito pacienti mají menší zánětlivou aktivitu, a tedy lepší prognózu.

Jak již bylo zmíněno, etiologicky se na NAFLD podílí nejvíce **obezita s metabolickým syndromem**.

Dalšími možnými příčinami jsou **některé léky** (amiodaron, glukokortikoidy, nifedipin a diltiazem, tamoxifen, syntetické estrogeny, antiretrovirová terapie). Mezi vzácnější příčiny patří syndrom polycystických ovaríí, operace zažívacího traktu v anamnéze (jejunoileální bypass, stav po resekci tenkého střeva,

pankreatoduodenektomie), úplná parenterální výživa. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno pátrat i po některých dalších stavech (m. Wilson, m. Crohn, celiakie).

Na možnost celiakie by měla upozornit přítomnost pokročilého NAFLD u štíhlých jedinců, především v případě atypického průběhu je potřebné pomýšlet i na střádaté choroby (m. Gaucher, nemoc ze strádání esterů cholesterolu [cholesterol ester storage disease – CESD] aj.).

Neinvazivní skórovací systémy

Je zřejmé, že spolehlivé odlišení nealkoholového a alkoholového poškození jater je prakticky nemožné. Pro odlišení NAFLD od alkoholového onemocnění jater (ALD) nebo smíšené formy by měl být použit denní limit čistého alkoholu 10 g pro ženy a 20 g pro muže. Mnoho nemocných však pochopitelně množství konzumovaného alkoholu zkrlesuje a citlivost na alkohol je individuální.

V současnosti je NAFLD děleno do tří stadií založených na histologických změnách (Tab. 1 a 2).

Tab. 1 - Grading NAFLD

1. Prostá jaterní steatóza (NAFL - non-alcoholic fatty liver) a) mírného stupně - depozice tuku v 1/3 hepatocytů b) středního stupně - ... pod 2/3 c) těžkého stupně - ... nad 2/3
2. Nealkoholová steatohepatitida - NASH - non-alcoholic steatohepatitis (poškození hepatocytů - balonková degenerace, tj. zduření a zakulacení hepatocytů a zánětlivá eozinofilní infiltrace ± fibróza). Histologické změny při NAFLD a ALD jsou shodné, zde je k rozlišení rozhodující anamnestická hranice denní konzumace alkoholu (viz výše). Balonková degenerace je zřejmě způsobena poškozením membrány, což následně umožňuje vtok tekutiny do buňky, případně poškozením cytoskeletu, což vede ke ztrátě tvaru buňky. NAS skóre je 4 a více bodů (viz Tab. 2).
3. Mikronodulární (malouzlová) jaterní cirhóza - podle histologického gradingu (až 8 bodů) (viz Tab. 2).

Tab. 2 - Histologické skóre NAS = skóre aktivity NAFLD



Skóre NAS (skóre aktivity NAFLD) odráží aktivitu onemocnění: nevážený složený ukazatel	Body
Steatóza	0 až 3
Lobulární zánět	0 až 3
Balonková degenerace	0 až 2

S ohledem na minimální terapeutické konsenkvence se jaterní biopsie provádí jen v minimu případů. Proto byla vyvinuta i různá neinvazivní skóre, jako například **skóre fibrózy NAFLD** (www.inanutshell.ch/en/digital-doctors-bag/nafl-d-fibrose-score) nebo **Fibróza-4 (FIB-4) index pro jaterní fibrózu** (www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis) (Tab. 3).

Patofyziologie

Patogeneze NAFLD a progresse nealkoholické steatózy (NAFL) do NASH není dosud zcela objasněna. Především dochází ke zvýšenému ukládání triglyceridů a volných mastných kyselin v hepatocytech a ke zvýšené lipogenezi v játrech (Obr. 1). Tyto

Tab. 3 - Kritéria zohledněná v jednotlivých neinvazivních skóre

	Skóre fibrózy NAFLD	FIB-4 index
Věk	+	+
AST	+	+
ALT	+	+
Počet krevních destiček	+	+
BMI	+	
Albumin	+	
Zvýšená glykemie nalačno nebo diabetes	+	
QR kódy pro rychlý přístup k aplikacím umožňujícím výpočet neinvazivních skóre		

ALT - alaninaminotransferáza, AST - aspartátaminotransferáza, BMI - body mass index, NAFLD - nealkoholové ztukovatění jater

procesy jsou vyvolány inzulinovou rezistencí a hyperinzulinemií. Zdá se, že progresse do NASH s charakteristikami zánětu, poškození buněk a rozvoje fibrózy je způsobena více „zásahy“. Oxidační stres, peroxidace lipidů, endotoxiny, cytokiny, mitochondriální dysfunkce a střevní mikrobiom hrají roli a lze je označit za spouštěče progresse do NASH.

Vyšetření u NAFLD

Neinvazivní vyšetření

- * Přítomnost metabolického syndromu: predikce steatózy → eventuálně následně biopsie jater.
- * Skóre jako NFS, FIB-4, jaterní elastografie, magnetická rezonance - predikce pokročilé fibrózy → eventuálně následně jaterní biopsie.
- * Sérový feritin a saturace železem: pokud jsou vysoké, jsou markerem možného poškození jater a/nebo hemochromatózy (homozygot nebo heterozygot mutace C282Y HFE) → eventuálně následně biopsie jater.

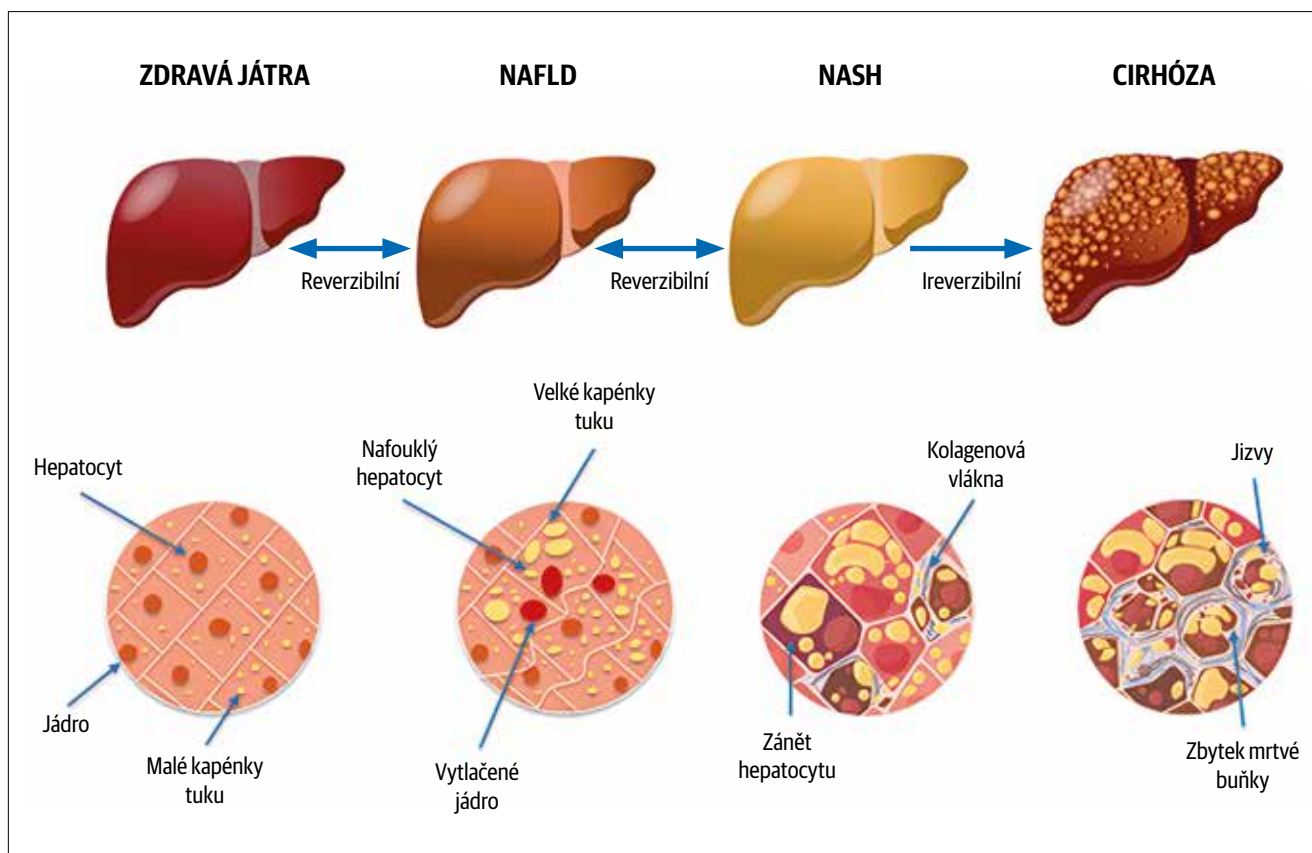
Vysoké titry autoprotilátek v séru ve spojení s dalšími znaky svědčícími pro autoimunitní onemocnění jater (> 5násobek horního limitu aminotransferáz, patologická elektroforéza [ELFO] nebo vysoký poměr celkové bílkoviny k albuminu) > vyšetření na autoimunitní onemocnění jater.

K vyšetřovacímu postupu patří zhodnocení přítomnosti běžně přidružených komorbidit (centrální obezita, hypertenze, dyslipidemie, diabetes nebo inzulinová rezistence, hypotyreóza, syndrom polycystických ovarii, obstrukční spánková apnoe), a především v případě nejasností či atypického průběhu po dalších možných komorbiditách, jako jsou střádaté choroby, celiakie apod.

Algoritmus vyšetřovacího programu při náhodném zjištění jaterní steatózy je uveden na obrázku 2.

Klinický obraz

U NAFL (prosté steatózy) obvykle chybějí potíže, u NASH jsou nespecifické potíže asi v 50 % (tlaky v pravém podžebří, dyspepsie).



Obr. 1 – Progrese NAFLD. [Upraveno podle: darshanhospital.com]

Průběh a prognóza

NAFL může být reverzibilní a obvykle nemá žádnou nebo má mírnou progresi onemocnění. NAFL může u 5–20 % pacientů přejít v NASH. Zdá se, že při vzniku NASH hrají roli genetické složky, faktory životního prostředí a výživy a metabolický syndrom. NASH může přejít v cirhózu u 10–20 % pacientů s rozvojem fibrózy. Přírozený průběh NAFLD je ovlivněn životním stylem, zejména dietou a fyzickou aktivitou. Kouření je u NAFLD spojováno s pokročilou jaterní fibrózou. Normalizace nebo snížení tělesné hmotnosti může vést k reverzibilitě NAFLD a redukci fibrózy u NASH.

Pacienti s NASH mají zvýšenou úmrtnost ze všech příčin, přičemž malignity a kardiovaskulární onemocnění jsou na prvním, resp. druhém místě příčin úmrtí před onemocněními souvisejícími s játry. Pacienti s relevantní fibrózou vykazují zvýšenou úmrtnost z jaterních příčin.

U pacientů s NAFLD je **zvýšené riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC)**. Toto riziko je zvýšené zejména u pacientů s cirhózou, ale rozvoj HCC byl zjištěn i u pacientů s necirhotickými játry. Zdá se, že důležitou roli v riziku HCC hraje inzulinová rezistence a také zánět a změny adipokinů a faktorů angiogeneze.

Laboratorní a zobrazovací nález

NAFLD nelze diagnostikovat na základě specifických laboratorních parametrů. V laboratoři lze často pozorovat zvýšení jaterních transamináz (ALT, AST), zejména izolované zvýšení ALT. Jaterní transaminázy však mohou být i normální. Kromě transamináz by měly být stanoveny parametry cholestázy (GMT – gama-glutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubin) a pro

doplňkovou diagnostiku by měl být vyšetřen metabolický rizikový profil – lipidogram (triglyceridy, cholesterol, HDL-, LDL-cholesterol) glykemie nalačno a HbA_{1c}.

Měly by být vyloučeny jiné hepatopatie, zejména virová hepatitida, autoimunitní onemocnění jater, Wilsonova choroba nebo jiné příčiny vedoucí k sekundární steatóze.

Často je pozorováno zvýšení sérového feritinu, avšak bez základního zvýšeného ukládání železa. Pokud je zároveň zvýšená saturace transferinu, je třeba vyloučit hemochromatózu.

Sonografie břicha je diagnostickou zobrazovací metodou volby u NAFLD. Jaterní tukovou degeneraci lze diagnostikovat podle zvyšující se echogenity jaterního parenchymu a s narůstající tukovou degenerací dochází k útlumu signálu parenchymu. U těžké a středně těžké steatózy je dobrá senzitivita (85 %) se specificitou 94 %. U mírné/lehké steatózy je však senzitivita a specificita výrazně horší. Rozlišení mezi NAFL a NASH nelze ultrazvukem provést a nelze s jistotou určit stadium fibrózy. CT diagnostika není primárním diagnostickým testem NAFLD. Spektroskopie magnetickou rezonancí (MRS) může přesně kvantifikovat obsah tuku v játrech, ale tato technika se zatím v klinické praxi nepoužívá.

K neinvazivnímu měření fibrózy lze použít techniky elastografie ve smykové vlně, např. FibroScan, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), SSI (SuperSonic Imagine). U pacientů s NAFLD lze dosáhnout dobré diagnostické přesnosti pro detekci významné fibrózy i jaterní cirhózy. Při použití měření FibroScan byla vyvinuta speciální sonda XL pro obézní pacienty (BMI > 30 kg/m²). Díky další funkci v přístrojích FibroScan je možné kvantifikovat také obsah tuku v játrech.

ESSENTIALE® PŘI POŠKOZENÍ JATER NAFLD

POMÁHÁ REGENEROVAT BUŇKU PO BUŇCE

NAFLD* je nejčastější chronické onemocnění jater - postihuje téměř každého 3. obyvatele na světě.^{1,2} Bez léčebných opatření může NAFLD postoupit až do stádia cirhózy nebo dokonce vyústit v rakovinu jater. Esenciální fosfolipidy (EPL) v léčivých přípravcích Essentiale® se zabudovávají do buněčných membrán a usnadňují léčbu poruchy jaterních funkcí.^{3,4}

3 mechanismy podpory funkce jaterních buněk^{3,4}

1. Urychlení obnovy
2. Zlepšení funkce
3. Podpora regenerace

Jediné hepatoprotektivum s obsahem EPL v ČR⁷

EPL začínají v játrech působit do 24 hodin po užití^{3,4}

BĚHEM 1 MĚSÍCE LÉČBY ESSENTIALE® DOCHÁZÍ KE SNÍŽENÍ HODNOT TRANSAMINÁZ.⁵

PO 3 A 6 MĚSÍČÍCH LÉČBY ESSENTIALE® DOCHÁZÍ KE SNÍŽENÍ ZNÁMEK STEATÓZ (RWE** STUDIE).⁶

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVCÍCH

Essentiale 300 mg tvrdé tobolky, Essentiale forte 600 mg tvrdé tobolky

LÉČIVÁ LÁTKA: Essentiale 300 mg: Phospholipida sojae praeparata 300 mg v 1 tvrdé tobolce. Essentiale forte 600 mg: Phospholipida sojae desoleata 600 mg v 1 tobolce. **INDIKACE:** Pro zlepšení subjektivních obtíží, jako je ztráta chuti k jídlu, pocit tlaku v pravém epigastriu v důsledku toxicko-metabolického poškození jater a při hepatitidě. Přípravek je určen pro dospělé a mladistvé od 12 let (s těl. hm. přibližně 43 kg a vyšší). Přípravek nemají užívat děti do 12 let. **DÁVKOVÁNÍ:** Essentiale 300 mg: Jednorázová dávka: 2 tvrdé tobolky. Celk. denní dávka: 3× denně 2 tvrdé tobolky. Essentiale forte 600 mg: Jednotlivá dávka: 1 tvrdá tobolka. Celk. denní dávka: 3× denně 1 tvrdá tobolka. Essentiale 300 mg a Essentiale forte 600 mg: Neexistují žádná omezení na trvání užívání, ale doporuč. délka léčby by měla být nejméně 1–3 měs. Délku léčby může též určit individuálně lékař. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju, arašidy nebo na kteroukoli pomoc. látku přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Léčba přípravkem nemůže zabránit poškození jater v důsledku užívání škodlivých látek (např. alkoholu). Pokud je při léčbě pozorováno zlepšení subj. známek stavu, je podpůrná léčba fosfolipidy ze sójových bobů podstatně méně. Pac. má být upozorněn, aby v případě zhoršení příznaků nebo výskytu jiných nejasných příznaků konzultoval lékaře. Sójový olej obsažený v přípravku může vyvolat závaž. alerg. reakci. Obsahují malé množství alkoholu, méně než 100 mg v 1 dávce. **INTERAKCE:** Nelze vyloučit interakce s antikoagulancí, dle nutnosti upravit dávku antikoagulancí. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Užívání během těhotenství se nedoporučuje bez lékař. dohledu. Nedoporučuje se užívat v období kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek nemá žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Neznámá frekvence: Alerg. reakce, jako je exantém nebo rash a kopřivka. Pruritus. Nausea, zvracení, průjem a výskyt měkké stolice. Palpitace. Závrať. Zvýš. krev. tlak. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Užití vyšší než doporuč. dávky může vyvolat nežád. účinky s vyšší mírou intenzity. **VELIKOST BALENÍ:** Essentiale 300 mg: 50 nebo 100 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Essentiale forte 600 mg: 30 tobolek. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 25 °C, ve vnitř. obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Essentiale 300 mg: 80/054/98-C. Essentiale forte 600 mg: 80/308/13-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 13. 3. 2023. Přípravky jsou volně prodejné a nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před výdejem či podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.



1. Le M et al. Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>. 2. Riazí K et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0). 3. SÚKL [cit. 11-10-2023]; www.sukl.cz. 4. SPC přípravku Essentiale® forte [online]. SÚKL [cit. 11-10-2023]; www.sukl.cz. 5. Liang H. Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidyl choline capsules. *Chin Med Factory Mine*. 2006;19(3):207–208. 6. Maeve IV, et al. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. doi: 0.1136/bmjgast-2019-000341. 7. SÚKL [cit. 11-10-2023]; www.sukl.cz.

*Nealkoholová tuková choroba jater. ** Real World Evidence.

V případě přítomnosti cirhózy NASH nebo histologicky potvrzené NASH by měl být proveden 6měsíční screening HCC formou sonografie břicha a v případě potřeby stanovení AFP (alfa-1-fetoprotein v séru).

Spolehlivé odlišení NAFLD pokročilejších stadií lze provést pouze histologicky, tj. jaterní biopsie je stále diagnostickým zlatým standardem. Pro hodnocení jaterní histologie jsou k dispozici různé skórovací systémy specifické pro NAFLD. Tukovou degeneraci, zánět a zduření jaterních buněk (balonkování) lze hodnotit semikvantitativně pomocí výše uvedených skóre.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s NASH s normální hmotností hraje genetická predispozice zřejmě větší roli než u obezních pacientů. V současné době byly popsány genetické polymorfismy pro protein 3 obsahující fosfolipázovou doménu podobnou patatinu (PNPLA3) a apolipoprotein C3 (APOC3). Na druhou stranu lze u pacientů s NAFLD s normálním BMI často pozorovat krátkodobé zvýšení hmotnosti. Doporučení pro terapii těchto pacientů zahrnuje také změnu životního stylu s vyváženou stravou a zvýšením fyzické aktivity a mírné snížení hmotnosti.

V rámci diferenciální diagnostiky u těchto nemocných je nutno zvažovat, jak již bylo uvedeno, i různé jiné komorbidity jako např. střádavé choroby, celiakii apod.

Akutní ztukovatění jater (AFLP) se obvykle vyskytuje v posledním trimestru a je spojeno s poškozením mitochondrií vedoucím k rozvoji ztukovatění jater, které je spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou matky a dítěte. Jedinou terapeutickou možností je urgentní ukončení těhotenství.

U HELLP syndromu, závažné komplikace preeklampsie, se kromě periportální a parenchymové nekrózy rozvíjí také ztukovatění jater.

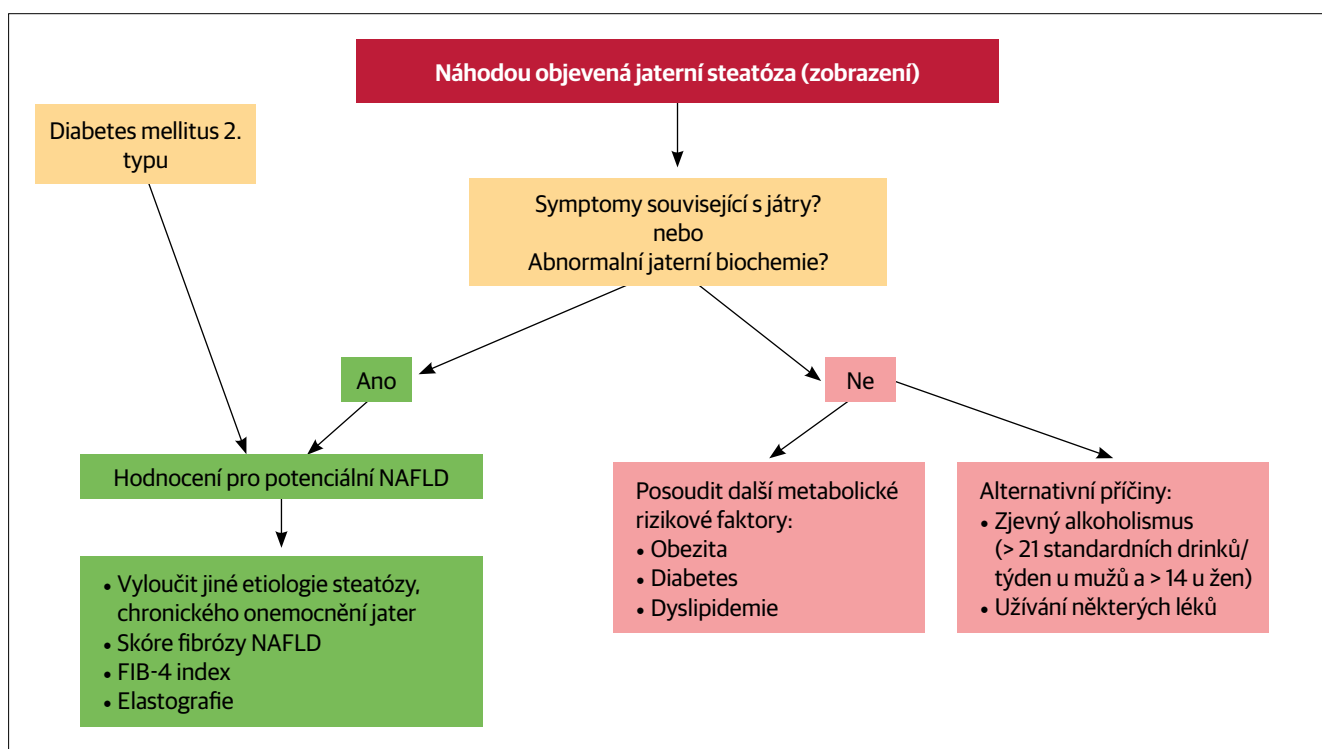
Terapie

Léčebné možnosti NAFLD a NASH jsou v současné době omezeny především na **dietní opatření a úpravu životního stylu**. Nejúčinnější léčbou je **redukce hmotnosti** a intenzivní úprava životního stylu se zvýšenou fyzickou aktivitou, která prokazatelně zlepšuje histologické nálezy. **Zvýšení fyzické aktivity** na přibližně 200 minut týdně při střední intenzitě vedlo v randomizované kontrolované studii během 48 týdnů ke snížení hmotnosti o 9 % a k významnému zlepšení steatózy a nekroinflammace v jaterní histologii.

Zlepšení a léčba jednotlivých složek metabolického syndromu jsou prvořadé. Snížení inzulínové rezistence je spojeno se zlepšením profilu kardiovaskulárního rizika, a má tak pozitivní dopad na přežití. Snížení hmotnosti o $\geq 9\%$ by mohlo vést ke zlepšení jaterní histologie, zejména steatózy, lobulárního zánětu, balonové degenerace a skóre aktivity NAS ve studiích. Histologicky však zatím nebylo prokázáno žádné snížení fibrózy při redukci hmotnosti dietou. Doporučuje se trvalé snižování hmotnosti s cílovou hodnotou 0,5–1,0 kg/týden.

Pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko NAFLD. Tato fyzická aktivita může mít podobu vytrvalostního nebo silového tréninku. Zdá se, že konzumace kávy je spojena s nižším rizikem vzniku NAFLD a má protektivní účinek na progresi do fibrózy u stávající NASH.

K adjuvantní terapii NAFLD jsou často užívány **esenciální fosfolipidy**, které tvoří buněčné a subcelulární dvojité membrány a regulují jejich tekutost a biologickou aktivitu. Některé molekulární složky esenciálních fosfolipidů **jsou schopny nahradit poškozené části membrán jaterních buněk (hepatocytů) a tímto způsobem mohou zlepšit regenerační schopnost jater a fluiditu a funkci plazmatických membrán hepatocytů.** Esenciální fosfolipidy vykazují antioxidační, anticholestatické,



Obr. 2 – Inciální vyšetřovací proces při zjištění jaterní steatózy.

protizánětlivé, antifibrotické a regenerační vlastnosti při zcela zanedbatelných nežádoucích účincích. Díky svým pozitivním účinkům na složení a funkci membrán urychlují esenciální fosfolipidy jak zlepšení nebo normalizaci subjektivních příznaků, tak i patologických, klinických a biochemických nálezů, nálezů na zobrazovacích metodách včetně histologických nálezů. Léčba esenciálními fosfolipidy je proto odůvodněnou součástí léčby společně s využitím dalších nefarmakologických léčebných prostředků.

Metformin jako perorální antidiabetikum nemá žádný pozitivní vliv na vývoj histologického nálezu, ale zdá se, že má příznivý vliv na redukci rizika HCC. Zdá se, že pioglitazon má příznivý vliv na jaterní histologii, ale v současné době není doporučen pro léčbu NASH kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Vitamin E, který má pozitivní vliv na jaterní histologii u nediabetiků, byl doporučen v amerických doporučeních (AASLD) u vybraných pacientů, ale nikoli v evropských doporučeních.

Inhibitory SGLT2 mohou přispět k léčbě NAFLD/NASH tím, že snižují inzulinovou rezistenci a zlepšují kontrolu glykemií, čímž snižují akumulaci jaterního tuku a zánět, přesto se jejich přesný mechanismus potenciální redukce NAFLD v této souvislosti stále zkoumá.

K podrobnostem o dalších uvažovaných farmakologických modalitách odkazujeme na aktuální přehledovou literaturu.

Je třeba rovněž zmínit nutnost vysazení či pečlivého posouzení nutnosti rizikové medikace, popř. volby bezpečnějších alternativ (např. nahrazení amidaronu betablokatory či nefarmakologickou léčbou srdeční arytmie).

Role ultrazpracovaných potravin

Významnou patofyziologickou příčinou rostoucí prevalence metabolických onemocnění – zvláště v některých socioekonomických skupinách – je dramatická proměna globálního potravinového systému s rychlým nárůstem spotřeby ultrazpracovaných potravin (UPF). Těmi jsou průmyslové receptury levných složek z vysoce výnosných plodin (jako je rafinovaný cukr a fruktóza, škrob, olej, bílkovinné izoláty) a zbytky intenzivní živočišné zemědělské produkce které jsou vysoce energeticky vydatné kvůli podílu celkového tuku, nasycených tuků a transmastných kyselin v kombinaci s nízkým obsahem vlákniny a chudým profilem mikronutrientů. Od zpracovaných potravin je lze odlišit díky dodatečnému chemickému vylepšení pomocí konzervačních látek, emulgátorů a umělých sladidel, jejichž cílem je prodloužit trvanlivost a chutnost. Patří mezi ně takové potraviny, jako jsou cukrovinky, nápoje s vysokým obsahem cukru a „hotová jídla do mikrovlnné trouby“, které tvoří přibližně polovinu denního příjmu energie u západní populace. Jejich nízké výrobní náklady, které kontrastují s vyššími relativními náklady na minimálně zpracované potraviny, jsou příčinou vysoké míry spotřeby UPF na celém světě, zejména v domácnostech s nízkými příjmy. Dalším nepříznivým faktorem je, že jejich konzumace podporuje začarovaný kruh **progrese metabolického onemocnění dalším zvyšováním kalorického příjmu a postupným zvyšováním tělesné hmotnosti**.

Kromě nízké výživové hodnoty podporují technologické úpravy UPF tvorbu škodlivých sloučenin v potravinách (např.

AGEs – produkty pozdní glykace). Nesčetné přídatné látky v UPF stimulují zánět, poruchy funkce jater a metabolický syndrom.

Nepříznivá role UPF se pochopitelně neomezuje jen na onemocnění jater a metabolická onemocnění. Rizika plynoucí z vysokého příjmu UPF se týkají např. i pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kde je problémem mj. vysoký obsah fosfátu v těchto recepturách. Přetížení fosforem vede k progresi minerálové a kostní nemoci při CKD (CKD-MBD).

Závěr

S rostoucí prevalencí obezity je nyní NAFLD v populaci se západním způsobem života nejčastějším chronickým onemocněním jater. Přesto je tento stav poddiagnostikován nebo mylně považován za benigní nález. Rizikové pacienty lze identifikovat zhodnocením klinického obrazu, sonografie (v případě potřeby s elastografií) a validovaných rizikových skóre.

Steatóza jater nebo steatohepatitida může být vyvolána řadou onemocnění nebo příčin. Příčina však není vždy jasná. NAFLD se může vyskytnout i u jedinců s normální hmotností (BMI < 25 kg/m² u dospělých nebo percentilový ekvivalent u dětí a dospívajících). Nealkoholová steatohepatitida (NASH) může vést k jaterní fibróze až cirhóze a způsobit hepatocelulární karcinom (HCC) nebo méně často intrahepatální cholangokarcinom (iCCA).

Literatura

1. Armstrong MJ, et al. Liraglutide. *Lancet* 2016;387:679–690.
2. Brůha R. Non-alcoholic fatty liver disease. *Vnitr Lek* 2019;65(9):571–575. English. PMID: 31635468.
3. Brůha R, Dvořák K, Fejfar T, et al. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu nealkoholové tukové choroby jater. *Gastroenterologie a hepatologie* 2020;74(2):103–110.
4. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020;8(21):5235–49.
5. Gundermann K-J, Gundermann S, et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Experiment Gastroenterol* 2016;9:105–17. doi: 10.2147/CEG.S96362.
6. Herold G. *Innere Medizin* 2024. Köln: Dr. med. Gerd Herold, 2023.
7. Neuschwander-Tetri, et al. FLINT Study. *Lancet* 2015;385:956–965.
8. Rác M, Skladaný L. Future of pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis in terms of key pathophysiological mechanisms. *Vnitr Lek* 2018;64(7–8):735–741. English. PMID: 30441981.
9. Ratzl V, et al. Elafibranor. *Gastroenterology* 2016;150:1147–1159.e5.
10. Roeb E, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische... *Z Gastroenterol* 2022;60:1346–1421.
11. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(26):447–452. doi: 10.3238/arztebl.2014.0447 [published Online First: Epub Date] PubMedPubMedCentral.
12. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterol Hepatol: The Off Clin Practice J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9(6):524–530.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020; quiz e60 [published Online First: Epub Date] CrossRef.

Co může internista očekávat od PET?

Souhrn: Pozitronová emisní tomografie (PET) je v současné zdravotní péči důležitou zobrazovací metodou. Prezentujeme stručné přehledové shrnutí možností jejího uplatnění v rutinní praxi internisty. Hlavní roli zde má PET s ^{18}F -fluorodeoxyglukózou, zejména v lokalizační diagnostice zánětu a onkologické diagnostice, která však ve velké míře závisí na subspecializaci lékaře. K dosažení největšího benefitu z PET je nutný komplexní přístup, správná a vhodně časovaná indikace, znalost přípravy a edukace nemocných, znalost zdrojů falešných nálezů a realistická očekávání. Vhodná je úzká mezioborová spolupráce a intenzivní komunikace.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, PET, PET/CT, PET/MR

What can the internist expect from PET?

Abstract: Positron Emission Tomography (PET) stands as a pivotal imaging technique in contemporary healthcare. We present a concise overview summarizing its applicational prospects in the routine practice of an internist. Within this context, PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose takes important stage, primarily in the localizational diagnosis of inflammation and oncological assessment, the latter being contingent on the physician's subspecialization. To maximize the benefits of PET, a comprehensive approach is imperative, encompassing accurate and well-timed indications, patient preparation and education, familiarity with sources of false positives, and realistic expectations. Facilitating interdisciplinary collaboration and fostering intensive communication is beneficial.

Keywords: positron emission tomography, PET, PET/CT, PET/MR

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací metodou nukleární medicíny (NM). Její podstata stojí na dvou pilířích – na radiofarmaku (RF) a detektoru (PET kameře). Radiofarmakum je léčivý přípravek, který obsahuje otevřený zářič (radionuklid). Pro potřeby PET se využívají zářiče s přeměnou beta plus (emituje se pozitron). Ve většině případů obsahuje radiofarmakum ještě neradioaktivní vazebnou molekulu, která je zodpovědná za jeho biodistribuci – váže se na cílové struktury v organismu, a určuje tak vlastní získanou diagnostickou informaci. Radionuklid pak emisí ionizujícího záření (pozitronu, který interakcí s elektronem zaniká za vyzáření dvou fotonů gama) zajišťuje signál pro detektor – jeho záření se převádí do obrazové podoby. Protože jeho distribuce reflektuje distribuci vazebné molekuly, může sloužit k průkazu, lokalizaci či kvantifikaci patologických procesů. Cesty podání RF jsou různé, nejčastěji intravenózní.

Hlavní výhodou PET oproti konvenční NM je vyšší rozlišení, potažmo lepší kvalita obrazu a vyšší diagnostická přesnost. Pro PET jsou také lépe dostupné možnosti kvantifikace a semikvantifikace nálezu (nejvíce se používá stanovení tzv. standardized uptake value – SUV, což je zjednodušeně řečeno poměr aktivity v oblasti zájmu oproti průměrné aktivitě v organismu). Výhody jsou vyváženy obvykle vyššími náklady na vyšetření a relativně omezenější dostupností. PET se dnes již prakticky výhradně používá v hybridním režimu (tedy jako PET/CT, příp. PET/MR). U PET/CT, které je v současnosti standardem, je výhodná možnost plně diagnostického režimu provedení CT s aplikací kontrastní látky (je tedy nutno při objednávání vyšetření respektovat

opatření spojená s jejím podáním, stejně jako při CT na radio-diagnostickém oddělení).

PET/MR své pevné místo v diagnostických algoritmech zatím spíše hledá. Přináší výhody tam, kde má výhody MR nad CT, tedy v diagnostice měkkých tkání (nádory pánve, CNS), a nezanedbatelným přínosem je u ní absence přídatné radiační zátěže a možnosti charakterizace nálezu prostřednictvím širokého spektra sekvencí. Horších výsledků dosahuje při diagnostice v oblasti plicní a kostní tkáně, snímání je časově náročnější a s omezeními v přítomnosti kovových materiálů v těle pacienta. V textu je dále používána zkratka PET ve smyslu právě hybridního vyšetření, neodlišujeme PET/CT (které je užíváno častěji) a PET/MR. PET se jako samostatné vyšetření na dedikovaném přístroji bez druhé morfologické modalitě už prakticky neprovozuje.

V čem je PET výhodná?

Radiologické zobrazovací metody procházejí dynamickým vývojem a jejich možnosti se průběžně zlepšují. Přinášejí však hlavně morfologickou informaci. PET řadíme mezi funkční zobrazovací metody, tzn. že umožňují *in vivo* hodnotit funkci buněk, tkání či orgánů. Největšího přínosu PET lze dosáhnout právě v hybridním režimu, tj. kombinaci s morfologickou zobrazovací metodou, kdy jsou obrazy obou modalit nasnímány v krátkém časovém odstupu a velmi dobře si topologicky vzájemně odpovídají. Pak je možné anatomickou informaci obohatit právě o zobrazení funkce a dosahujeme tak:

1. Zpřesnění interpretace. Patologický proces nemusí mít projev na morfologické metodě, která obvykle hodnotí hlavně

velikost či strukturu, např. maligní infiltrace nezvětšené uzliny nebo vaskulitida u aorty bez významnějšího ztlustění stěny. Naopak CT či MR mohou díky anatomické informaci a strukturálnímu obrazu pomoci ke správné interpretaci nespecifického PET nálezu.

2. **Možnost sledování aktivity procesu v čase** (výhodné pro hodnocení terapeutického efektu – např. metabolická aktivita rezidua masy lymfomu po léčbě, která je pro průkaz viability neoplazie přesnější než morfologie).
3. **Použitá komplementární morfologická metoda umožňuje zkvalitnit obraz PET** (pomocí tzv. korekce atenuace, která zlepšuje přehlednost vnitřních orgánů).

Je však nutné mít na paměti, že PET není „svatý grál“ diagnostiky a očekávání na ni kladená nemusí odpovídat reálným možnostem. Jde o velmi přínosnou komplementární metodu, která přináší největší benefit při promyšlené a cílené indikaci. Ta by měla vycházet z rozvážení celkového klinického kontextu, výsledků ostatních metod, očekávaného dopadu na změnu terapeutického postupu, také stavu a prognózy pacienta. Ve velkém množství případů nelze od PET přidanou hodnotu očekávat a zcela postačí zobrazení jinými metodami.

Co je možné pomocí PET zobrazovat?

Typ informace získaný při PET určuje použité radiofarmakum. V současnosti dominuje zobrazování distribuce intenzity metabolismu pomocí ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG). Svým způsobem jde o nespecifické RF, jehož hlavní užití je v onkologické diagnostice (nádorová tkáň obvykle vykazuje zvýšený metabolický obrat, zejména méně diferencovaných či agresivních tumorů). Významnou roli má v diagnostice některých zánětlivých onemocnění. Zásadní je zde dobrá spolupráce mezi klinikem a lékařem NM,

zejména v kvalitní edukaci nemocných o přípravě (lačnění u onkologické diagnostiky, specifické pokyny pro diagnostiku kardio-vaskulárních zánětů).

Dále je v ČR k dispozici rostoucí řada RF s jiným cílením, také především pro onkologickou diagnostiku. Týkají se však spíše specializovanější onkologické péče, běžný internista se s nutností jejich rutinní indikace patrně setká vzácně. Budou zde uvedena jen ve stručném přehledu v **tabulce 1** a více budou následně rozebrány možné přesahy do praxe všeobecné interny. Konkrétní indikace některých RF také závisí na stavu dostupnosti v ČR z pohledu registrace RF jako léčiva a indikačních kritériích uvedených v SPC, popř. ve stanovení úhrady.

Co může PET nabídnout internistovi?

Jak bylo popsáno výše u FDG, nejvýznamnější uplatnění PET je v onkologické diagnostice. Podobně je tomu i u většiny ostatních RF. Zde však indikace PET není zcela přímočará, vyžaduje znalost celkového kontextu, možností léčby a jejich změn, a měla by tedy vycházet od příslušných specialistů. Určitou představu může nabídnout Klinický doporučený postup KDP-AZV-16 „PET-CT v diagnostice a kontrole léčby onkologických onemocnění“ [1]. Větší uplatnění paradoxně může ve všeobecné interně najít PET spíše v diagnostice zánětlivých onemocnění.

Onkologická diagnostika

Internista je často prvním článkem řetězce onkologické diagnostiky. Jeho nejčastější úlohou je patrně primární diagnostika. Nejvíce se tedy setká s indikací FDG PET v rámci hledání okultního tumoru, u paraneoplastických syndromů, při lokalizaci origa metastatického postižení nejasného zdroje či detekci relapsu na základě změny klinického obrazu. Ve všech těchto situacích je

Tab. 1 – Stručný přehled radiofarmak pro PET dostupných v ČR, mechanismu působení a hlavních indikací.

Radiofarmakum	Mechanismus	Indikace
¹⁸ F-cholin	prekursor syntézy buněčných membrán	primární staging karcinomu prostaty, detekce biochemického relapsu, lokalizace zdroje hyperparatyreózy
¹⁸ F-fluciklovin	syntetická aminokyselina	lokalizace zdroje biochemického relapsu, karcinomu prostaty
⁶⁸ Ga-PSMA	ligand prostatického specifického membránového antigenu	primární staging karcinomu prostaty, detekce biochemického relapsu
¹⁸ F-FMISO	biomarker míry hypoxie	plánování radioterapie některých nádorů
¹⁸ F-DOPA	syntéza katecholaminů	lokalizace feochromocytomu/paragangliomu, biochemického relapsu medulárního karcinomu štítné žlázy, ev. dalších NET, diagnostika fokálního dětského hyperinzulinismu, mozkové nádory, diagnostika parkinsonských syndromů
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	ligand somatostatinových receptorů	diagnostika NET, rozsah komplikovaných meningeomů (aktuálně off-label)
¹⁸ F-NaF	kostní metabolismus	diagnostika maligních i benigních kostních procesů
¹⁸ F-FLT	syntéza DNA, buněčná proliferace	diagnostika mozkových nádorů, onkologická diagnostika v některých situacích, kdy jsou omezeny možnosti FDG
¹¹ C-methionin	značená aminokyselina	diagnostika mozkových nádorů (gliomů)
¹⁸ F-FES	agonista estrogenových receptorů	diagnostika nádorů prsu
¹⁸ F-florbetaben ¹⁸ F-flutemetamol	zobrazování plaků beta-amyloidu v CNS	diagnostika Alzheimerovy demence

Situace odpovídá době psaní textu, není odlišen způsob dostupnosti (registrace/specifický léčebný program). Jako názvy radiofarmak jsou uvedeny zkratky obvykle používané v klinické praxi.

možné FDG indikovat. Nicméně s vědomím toho, že negativní nález neznamená „vyloučení malignity“. Nepřítomnost hypermetabolické léze neznamená nepřítomnost neoplazie. Může být velikostí pod prahem rozlišení (dnes asi 4 mm), může se jednat o FDG-neavidní nádor. Podobně je tomu i u jiných RF používaných v onkologii.

Je třeba si uvědomit, že FDG je nespecifický marker, odráží intenzitu metabolismu, nikoliv nádorovou tkáň. Obrat glukózy může být zvýšený u jiných procesů (hojení, zánět, fyziologické artefakty...). Nelze také říci, že hypermetabolický je každý tumor. Míra akumulace z velké části závisí na jeho biologických charakteristikách. Obecně lze říci, že tendenci ke zvýšenému metabolickému obratu mají nádory agresivnější, s větší mitotickou frakcí. U těch bývá vyšší požadavek na energetický substrát a dochází k preferenci anaerobní glykolýzy se zvýšenou spotřebou glukózy, potažmo vychytávání FDG.

Mezi nádory typicky FDG-avidní, u kterých je vyšetření dnes již nedílnou součástí klinického managementu, patří některé lymfomy (zejména Hodgkinův lymfom, z non-hodgkinských pak DLBCL a FL), nádory plic (příklad na **obrázku 1**) a maligní melanom. Naopak omezenou roli má FDG v urologii – karcinom prostaty a ledviny patří mezi typicky spíše neavidní jednotky a obecně je také diagnostika v oblasti močového traktu limitována aktivitou moči, do které se FDG vylučuje a znepréhledňuje nález. Pro karcinom prostaty je dnes celosvětovým trendem užití ligandů PSMA.

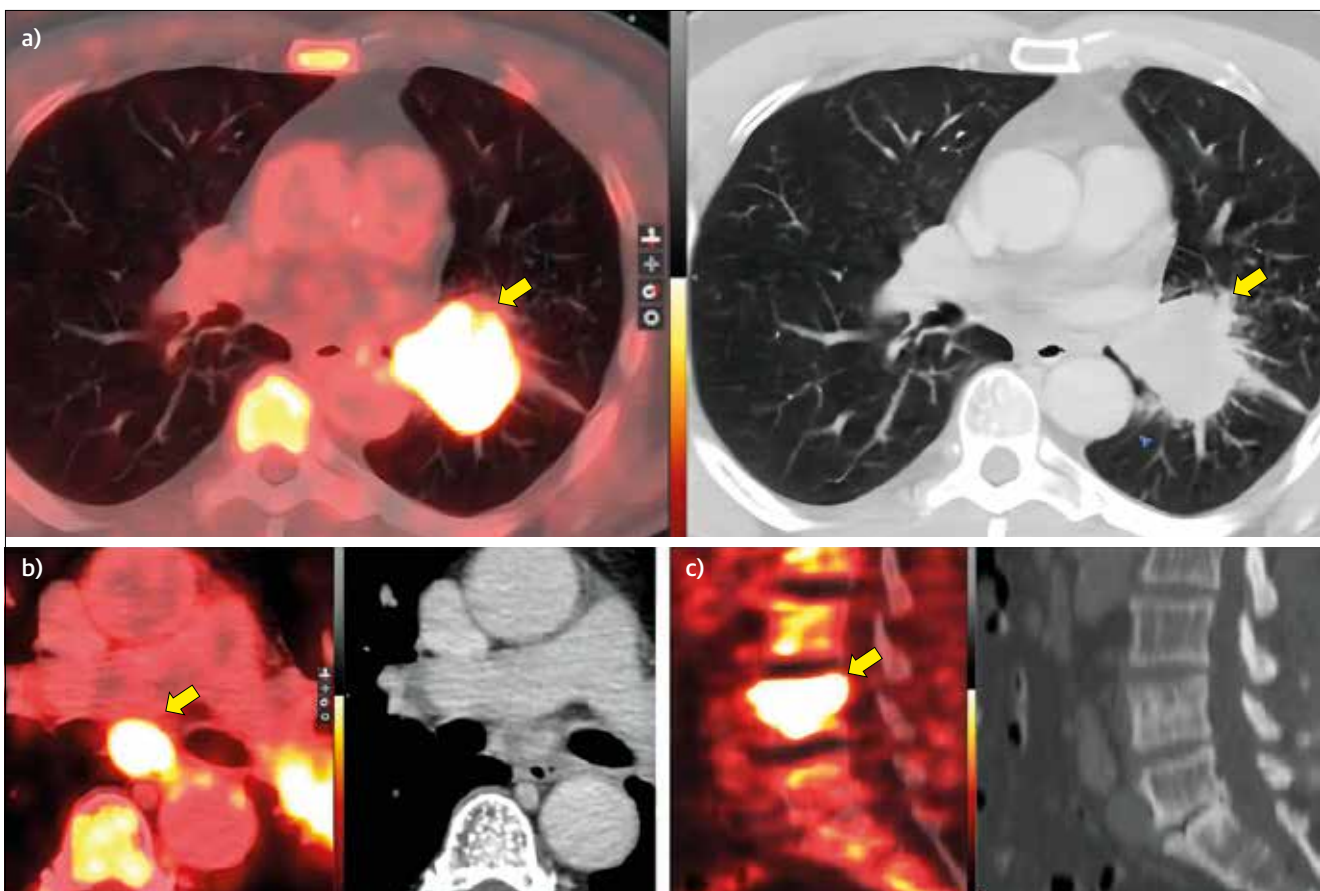
Omezené možnosti má FDG PET dále u mozkových nádorů (mozek má fyziologicky vysoké pozadí dané jeho metabolickou aktivitou a využitím glukózy jako výhradního energetického substrátu).

U ostatních malignit je využití FDG PET elektivní, závislé právě na kontextu indikace, komplementární k ostatním zobrazovacím metodám. Obecně je vhodnější spíše ke zpřesnění stagingu (např. nádory GIT, nádor prsu), v primární diagnostice nemůže nahradit biopsii.

Internista může (spíše vzácně) v rámci diferenciální diagnostiky přemýšlet o neuroendokrinním tumoru (NET), buď jako příčině klinických obtíží, nebo jako možné interpretaci nálezu konvenčního zobrazování. Zde je velmi efektivní PET s ligandy somatostatinových receptorů – SSR (např. ^{68}Ga -DOTA-TOC). Má vyšší detekční účinnost než scintigrafické alternativy. Opět ale neplatí, že každý NET je na SSR PET pozitivní. Vysokou diagnostickou přesností vykazuje metoda pro detekci dobře diferencovaných NET. S rostoucí mírou dediferenciace však míra exprese SSR klesá a nádory bývají pozitivní spíše na FDG. Pro diagnostiku feochromocytomu/paragangliomu při klinice atypické (záchvatovitě) hypertenze lze použít ^{18}F -DOPA, nicméně je vhodná konzultace klinika specialisty.

Diagnostika zánětu

Pro diagnostiku zánětu platí obdobné premisy jako pro diagnostiku onkologickou. Využívá se opět hlavně FDG. Indikaci je



Obr. 1 – Příklad využití FDG PET/CT v onkologii. Hypermetabolický centrální nádor levé plic (a), s uzlinovými metastázami (b) a metastázou v obratli L4 (c), vždy fúzovaný obraz PET/CT vlevo a samotná CT vpravo.

nutné zvažovat zejména z pohledu ovlivnění léčebných možností očekávaným výsledkem. Základním problémem je identifikace vhodných pacientů a časování vyšetření. Má FDG PET přijít až po selhání baterie konvenčních vyšetření, často již v situaci nasazené léčby (antibiotika či imunosuprese), která bude jeho nálezy mitigovat? Nebo naopak na začátku obtíží, kdy právě extenzivní vyšetřování umožní přeskočit a poskytnout jasný výsledek, avšak bude často indikována zbytečně? Přírozenou limitací je dostupnost metody, která je v ČR i přes přibývání přístrojů stále omezená a zřejmě tomu tak vzhledem k ekonomice nadále zůstane. Zde nelze dát konkrétní doporučení, jen opakovat vhodnost komplexního, multidisciplinárního přístupu a vzájemné komunikace.

FDG PET neodlišuje typ zánětu, jak už bylo uvedeno, zobrazuje pouze zvýšený metabolický obrat, který bývá přítomen u řady zánětlivých stavů a je podmíněn mj. metabolickým vzplanutím leukocytů. Může být pozitivní u zánětu infekčního, autoimunitního i sterilního/reparačního.

FDG PET je možné užít v lokalizaci zdroje horečky/sepse nejasného zdroje. Obecně se udává dopad na změnu klinického postupu podmíněný výsledkem FDG PET okolo 30 % případů. Častými příčinami se zvýšenou metabolickou aktivitou bývají granulomatózní záněty, vaskulitidy či malignita. Podle klinického obrazu je vhodné nezapomínat na spondylodiscitidu, pro kterou je metodou první volby MR, ale i FDG PET má v její diagnostice vysokou přesnost.

Specifickou skupinu diagnóz představují kardiovaskulární záněty. Podrobnější informace lze najít v přehledových článcích [2, 3]. U zánětů v oblasti srdce jde o infekční endokarditidu (IE), perikarditidu, myokarditidu a postižení srdce u sarkoidózy. Pro úspěšné zobrazení zánětlivé léze v oblasti srdce je nutná specifická úprava metodiky s dosažením přesmyknutí metabolismu myokardu do stavu, kdy je hlavním zdrojem energie β -oxidace volných mastných kyselin a jsou potlačeny glykolytické děje, takže nedochází ke zvýšené akumulaci FDG v myokardu. Ta jinak vytváří v oblasti srdce zvýšené pozadí, které může zánětlivé ložisko maskovat, popř. imitovat. K dosažení suprese fyziologické akumulace FDG v myokardu se používají tři postupy, které mají za účel především navýšit nabídku cirkulujících volných mastných kyselin a redukovat inzulinemii:

1. Protrahované lačnění.
2. Dieta s redukcí sacharidů a zvýšeným obsahem tuků a proteinů v den předcházející vyšetření, ev. doplněná o suplementaci doplňkem s vysokým obsahem tuků bezprostředně před vyšetřením.
3. Intravenózní aplikace nefrakcionovaného heparinu (stimuluje lipoproteinovou lipázu) krátce před aplikací FDG.

Z pohledu internisty je nutná edukace pacienta zejména o dietních opatřeních a lačnění, aplikace heparinu je spíše elektivní.

Infekční endokarditida

Konvenční diagnostika infekční endokarditidy (IE) se opírá o klinické vyšetření, echokardiografii a mikrobiologické kultivace (hemokultury). Jejich výsledky (potažmo diagnóza IE) se pak integrují pomocí Duke kritérií. Metody nukleární medicíny, konkrétně FDG PET/CT a scintigrafie pomocí značených leukocytů (WBC), nepatří v diagnostice IE mezi rutinně užívané metody u každého podezření na IE v jakékoliv lokalitě, ale mezi cenné diagnostické nástroje v úzce definovaných situacích. Mohou pak významně zvýšit diagnostickou přesnost, zejména pokud jsou jejich výsledky zasazeny do ostatního kontextu zmíněných klinic-

kých kritérií. FDG PET nebo WBC se doporučuje v situaci podezření na IE protetické chlopně, popř. nekonkluzivity ostatních metod s přetrvávající vysokou klinickou suspekci. FDG PET by se však měla provádět jen u chlopní s odstupem minimálně tři měsíce od implantace, k zamezení falešné positivity v důsledku pooperačních změn. U IE nativní chlopně mají metody NM místo především při detekci extrakardiálních infekčních embolů. Podle ostatní literatury lze FDG PET a WBC úspěšně použít k průkazu infekcí kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. Vztah FDG PET a WBC je komplementární, FDG vykazuje vyšší senzitivitu, WBC mají vyšší specifitu pro bakteriální, neutrofilní zánět.

Myokarditidy, srdeční sarkoidóza

FDG PET může prokázat srdeční postižení při sarkoidóze, obvyklým nálezem je fokální hyperakumulace, nejčastěji v oblasti septa. Vyšetření je možno doplnit klidovou perfuzní scintigrafií myokardu, která v místech korelujících s hyperaktivními ložisky vykazuje perfuzní defekty. Obdobně je možné diagnostikovat i myokarditidy jiného typu, odlišit konkrétní jednotky vzhledem k nespecifické povaze radiofarmaka nelze. Nutná jsou výše zmíněná opatření pro supresi fyziologické akumulace FDG v myokardu.

Vaskulitidy

V diagnostice vaskulitid velkých cév (LVV), tedy velkobuněčné arteriitidy (GCA) a Takayasuovy arteriitidy (TA), je FDG PET velmi užitečným nástrojem. Pro diagnostiku vaskulitid cév středního a malého kalibru nebyl jednoznačný přínos prokázán, stejně jako pro Bürgerovu chorobu (thrombangiitis obliterans). Vlivem omezeného rozlišení nemusí být případná zvýšená akumulace ve stěně malé cévy zachycena, lze však ev. detekovat známky orgánového postižení.

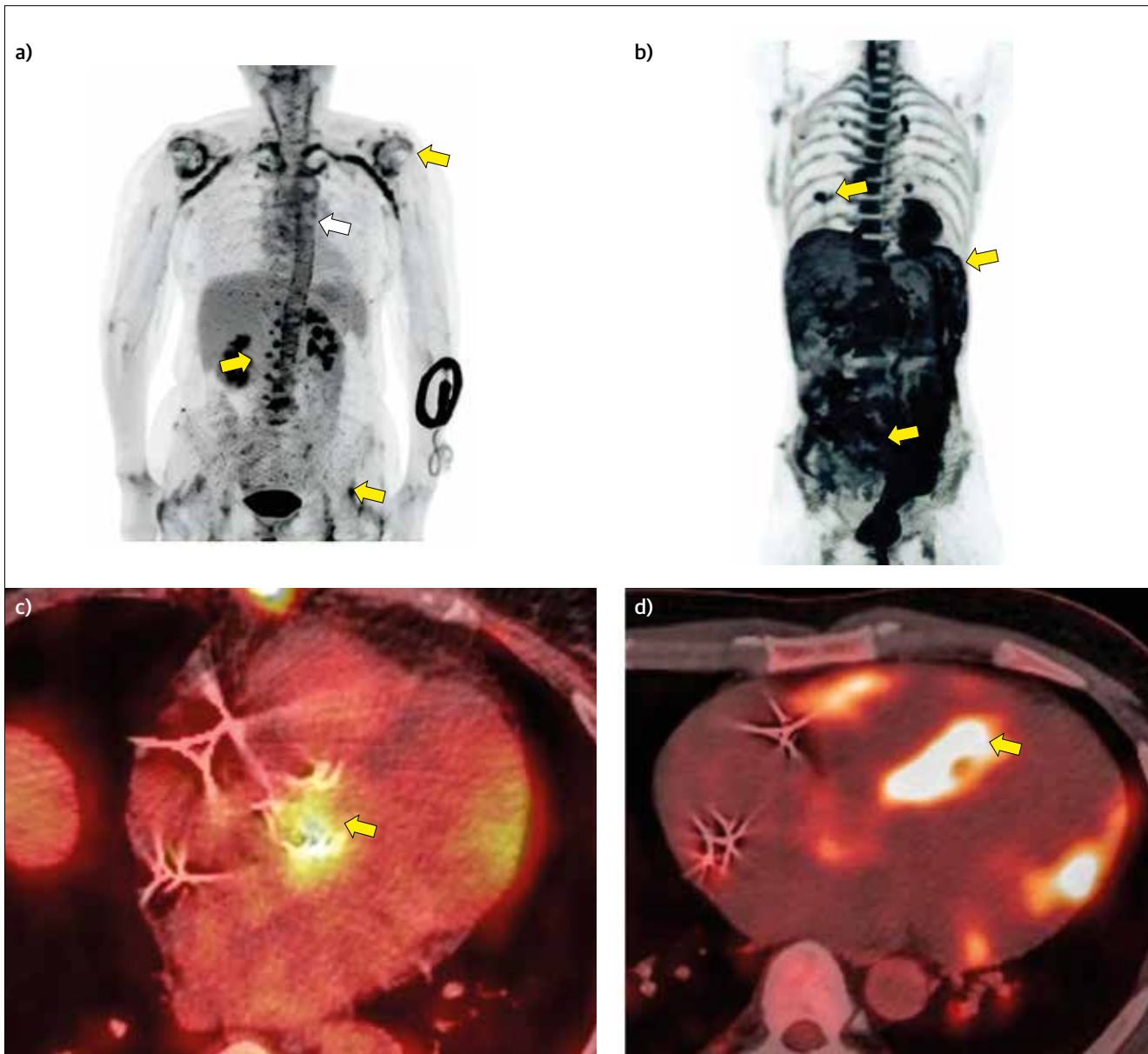
U případů floridní LVV bývá na FDG PET poměrně typický obraz difúzní či segmentálně výrazně zvýšené akumulace ve stěně aorty a velkých cév. Intenzita akumulace by pro diagnózu LVV měla být vizuálně stejná nebo spíše vyšší, než je intenzita akumulace FDG ve zdravém parenchymu jater. Vyšetření by mělo proběhnout do tří dnů od zahájení kortikoterapie, později jeho výpovědní hodnota klesá.

FDG PET/CT umožňuje primární diagnostiku (odlišení konkrétních nozologických jednotek je však nutno provést na základě klinických kritérií), zjištění rozsahu postižení cévního řečiště, hodnocení efektu léčby a detekci relapsu. Vzhledem k typickému obrazu kloubů ho lze užít i k diagnostice polymyalgia rheumatica, která se s GCA často asociuje. FDG PET bývá pozitivní i u manifestací IgG4 asociované nemoci.

Infekce cévních náhrad

Infekce cévních náhrad (VPI) je vzácnou, ale závažnou pooperační komplikací, s často fatálními dopady na osud pacienta. Anatomické a laboratorní známky zánětu náhrady mohou být vyjádřeny diskrétně a jeho diagnostika pomocí konvenčních zobrazovacích metod bývá obtížná. FDG PET/CT je v diagnostice VPI užitečnou metodou, zejména u subakutních infekcí.

V současné době se za známku infekce cévní náhrady považuje fokálně zvýšená akumulace FDG v oblasti cévní protězy, ev. jejím bezprostředním okolí. Naopak lehce difúzně zvýšená akumulace ve stěně náhrady je prokazatelná po dlouhou dobu po implantaci, odráží hojení a aseptické zánětlivé děje, za známku infekce ji



Obr. 2 – Příklad užití FDG PET/CT v diagnostice zánětu: a) velkobuněčná vaskulitida s postižením aorty (bílá šipka), axilárních a karotických tepen, spolu s projevy polymyalgia rheumatica – kloubní postižení, bursitidy velkých kloubů a intervertebrální (šipky); b) orgánová tuberkulóza s postižením plic, uzlin a výrazně nitrobřišně na serózách a meziklčkově (žluté šipky); c) infekční endokarditida aortální náhrady (šipka); d) srdeční postižení sarkoidózou, typicky maximum v oblasti mezikomorového septa (šipka).

považovat nelze. Obtížné je hodnocení nálezů v časném poimplantačním období, kdy nebývá možné odlišit fyziologické pooperační změny od eventuální infekce. Akceptovatelný odstup od operace t. č. jednoznačně definován není, empiricky by se měl pohybovat mezi 1–3 měsíci. Diagnostická přesnost dále narůstá, pokud jsou vedle metabolických změn vyjádřeny i změny na CT části vyšetření.

Zánětlivé aneurysma

Záněty aneurysmat se vyskytují vzácně, FDG PET/CT dokáže přispět k detekci obou obvyklých typů zánětu (infekčního i autoimunitního), vzhledem k nescifické povaze FDG je však nedokáže jednoznačně odlišit – u obou zjišťujeme obvykle fokálně či difúzně zvýšenou akumulaci v zesílené stěně aneurysmatu, popř. reakci okolí. Výsledky je tedy nutné interpretovat v rámci celko-

vého klinického obrazu. FDG PET/CT lze využít k monitoraci efektu konzervativní léčby, při zklidnění zánětlivé reakce klesá akumulace FDG.

Ostatní radiofarmaka

Indikace ostatních radiofarmak bývá většinou úzce oborově specializovaná. Zmínit je možné užití PET s ^{18}F -cholinem pro lokalizaci zdroje hyperparatyreózy, která vykazuje ze zobrazovacích metod nejvyšší přesnost. Aktuálně je v ČR rezervována jako metoda druhé linie po selhání konvenčního zobrazování a indikace by měla vycházet od endokrinologa.

Do budoucna by mohla být pro internisty atraktivní perfuzní PET myokardu, aktuálně však není v ČR dostupné žádné radiofarmakum.

Shrnutí pro praxi

- PET je přínosnou metodou, důležitá je správná a vhodně časovaná indikace, znalost přípravy nemocných a jejich zevrubná edukace, znalost zdrojů falešných nálezů a realistická očekávání.
- V praxi internisty jsou důležité možnosti FDG PET pro diagnostiku zánětů. Může se uplatnit u hledání příčiny horečky/sepe nejasného zdroje, granulomatózních zánětů, pro diagnostiku suspektní protetické infekční endokarditidy, myokarditidy, perikarditidy a srdeční sarkoidózy.
- Pro vyšetřování zánětu (a nádoru) v oblasti myokardu pomocí FDG PET jsou nutná specifická dietní opatření k supresi fyziologické akumulace FDG.
- Významnou roli má FDG PET v diagnostice vaskulitid velkých cév a polymyalgia rheumatica.
- V onkologii se používá nejčastěji FDG. Internista ji může využít zejména v rámci hledání okultního tumoru, u paraneoplastic-

kých syndromů, průkazu origa metastatického postižení nejasného zdroje či detekci relapsu na základě změny klinického obrazu.

- FDG avidita nádorů závisí na více faktorech, negativní PET nemůže přítomnost neoplazie „vyloučit“.
- Pro onkologickou diagnostiku je k dispozici řada dalších radiofarmak, jejich indikace je spíše vhodná cestou specialistů.

Literatura

1. PET-CT v diagnostice a kontrole léčby onkologických onemocnění. [online]. 2023, [cit. 23.8.2023]. Dostupné na: <https://kdp.uzis.cz/index.php?pg=kdp&id=24>.
2. Zogala D. Možnosti PET/CT v angiologii. *Cor et Vasa* 2020;62(6):602–608.
3. Zogala D. Možnosti PET/CT v neperfuzní kardiologii. *Cor et Vasa* 2020;62(6):595–601.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY



PREZIDIÁLNÍ ČASOPIS ČLS JEP

**PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ
I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI**

MUDr. Jan Vachek, MHA^{1,2}, MUDr. Kateřina Oulehle, MBA², prof. MUDr. Vladimír Tesař DrSc., MBA, FASN¹¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze²Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

Roxadustat: další možnost léčby symptomatické renální anemie

Souhrn: Roxadustat – léčivý přípravek určený pro léčbu symptomatické anemie u chronického onemocnění ledvin rozšiřuje současné možnosti léčby renální anemie, která je jedním z nejvýznamnějších průvodních onemocnění chronického selhání ledvin.

Klíčová slova: anemie, chronické onemocnění ledvin, roxadustat

Roxadustat: a new treatment option for renal anemia

Summary: Roxadustat – a medicinal product intended for the treatment of symptomatic anemia in chronic kidney disease expands the current treatment options for renal anemia, which is one of the most important concomitant diseases of chronic kidney failure.

Key words: anemia, chronic kidney disease, roxadustat

U velké části pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) se v průběhu onemocnění objeví anemie – zejména když glomerulární filtrace klesne pod 60 ml/min. Její výskyt se zvyšuje s rostoucí závažností selhání ledvin – při pátém stupni je postižena více než polovina pacientů. V této souvislosti vede anemie k výraznému zhoršení kvality života a je spojena se zvýšením úmrtnosti.

Anemie je jedním z nejvýznamnějších průvodních onemocnění chronického selhání ledvin, především z hlediska kvality života. V současnosti dostupné armamentárium erythropoetinů a jejich analogů doplnily perorálně podávané stabilizátory faktoru indukovaného hypoxií (HIF).

Výskyt anemie je u pacientů s CKD běžný a její hlavní příčinou je neadekvátní produkce endogenního erythropoetinu (EPO), deficit železa, mikronutrientů (folát, hydrosobilní vitamíny, zejm. sk. B), krevní ztráty, probíhající zánět, nedostatečná výživa a oxidační stres. V minulosti byly jedinou možností léčby krevní transfuze, posléze před zavedením přípravků stimulujících erythropoezu, jako jsou epoetin alfa, epoetin beta a darbepoetin alfa, se někdy užívaly androgeny. Nedílnou součástí terapie je suplementace železa.

Roxadustat byl zkoumán v celosvětovém programu studií fáze III, který se skládal z osmi multicentrických a randomizovaných studií s pacienty s anemií u CKD závislých na dialýze i na dialýze nezávislých. Od roku 2022 je dostupný i pacientům v České republice.

Studie u nedialyzovaných pacientů

Čtyři studie byly provedeny u pacientů s CKD ve stadiu 3 až 5, kteří nebyli dosud dialyzováni. Jejich cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost roxadustatu při léčbě anemie (korekce anemie a udržení hladiny hemoglobinu v cílovém rozmezí 100 až 120 g/l):

- tři dvojité zaslepené studie superiority oproti placebu (ALPS, ANDES, OLYMPUS),
- jedna otevřená aktivně kontrolovaná studie non-inferiority oproti darbepoetinu alfa (DA).

Primárním cílovým ukazatelem těchto studií byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu po 24 týdnech (hemoglobin [Hb] \geq 110 g/l po léčbě nebo zvýšení ve srovnání s hodnotou Hb při zařazení do studie). V placebem kontrolovaných studiích byla prokázána superiorita roxadustatu, přičemž v závislosti na studii se míra výskytu pohybovala mezi 77 % a 86 % ve skupinách s roxadustatem ve srovnání s 6,6 % až 9,9 % ve skupinách s placebem.

Non-inferiorita roxadustatu ve srovnání s DA byla prokázána také v primárním endpointu, kdy podíl respondérů během prvních 24 týdnů léčby činil 89,5 % ve skupině s roxadustatem a 78 % ve skupině s darbepoetinem alfa, což představuje rozdíl 11,5 % (95% CI [5,7; 17,4]).

Studie u dialyzovaných pacientů

Byly provedeny čtyři studie non-inferiority u dialyzovaných pacientů podstupujících hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu oproti ESA (epoetin alfa a/nebo darbepoetin alfa):

- jedna studie korekce Hb u nedávno dialyzovaných pacientů (konečné stadium chronického onemocnění ledvin) versus epoetin alfa (HIMALAYAS),
- dvě studie zaměřené na udržení Hb v cílové hodnotě po převedení z ESA na roxadustat (PYRENEES, SIERRAS),
- jedna studie hodnotící oba přístupy (korekci i konverzi) (ROCKIES).

Primárním cílovým ukazatelem byla změna Hb z výchozí hodnoty na průměrnou hodnotu v týdnech 28–36 (PYRENEES, SIERRAS, ROCKIES).

Podle výsledků těchto studií byla ve všech studiích prokázána non-inferiorita roxadustatu ve srovnání s ESA, pokud jde o změnu hladiny Hb mezi zařazením a průměrnou hodnotou v týdnech 28–36 (primární cílový ukazatel ve studiích PYRENEES, SIERRAS a ROCKIES a hierarchický sekundární cílový ukazatel ve studii HIMALAYAS). Ve studii HIMALAYAS byla prokázána non-inferiorita roxadustatu ve srovnání s EPO- α , pokud jde o podíl pacientů odpovídajících na léčbu během prvních 24 týdnů.

Celkově byla účinnost roxadustatu prokázána jak u nedialyzovaných pacientů, tak u dialyzovaných pacientů, a to především

Přinášíme inovace v léčbě Vašich pacientů.

EVRENZO je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD).¹

EVRENZO je první inhibitor HIF-PH registrovaný Evropskou lékovou agenturou (EMA), který napodobuje přirozenou reakci organismu na hypoxii.^{2,3}



CKD – chronické onemocnění ledvin; **HIF-PH** – hypoxií indukovaný faktor – prolyhydroxyláza.

Reference: 1. EVRENZO SPC. 2. Sanghani NS, Haase VH. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(4):253-266. 3. Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45(3):187-199. 4. Podmínky úhrady – www.sukl.cz.

Zkrácené informace o přípravku Evrenzo (roxadustatum)

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

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje roxadustatum 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg nebo 150 mg. **Indikace:** Přípravek Evrenzo je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD). **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena lékárkem se zkušenostmi s léčbou anémie. **Dávkování:** Odpovídající dávka roxadustatu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny a musí být individuálně nastavena k dosažení a udržení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, viz níže. Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladin Hb. Před zahájením léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa. Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulujícími erytropoézu (ESA); je doporučena počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. Pechod nedialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, nebyl zkoumán. Individuální udržovací dávka se pohybuje od 20 mg do 400 mg třikrát týdně. Hladiny Hb mají být sledovány každé dva týdny, dokud není dosaženo stabilní požadované hladiny Hb 10 až 12 g/dl, a poté každé 4 týdny nebo dle klinické indikace. Dávka roxadustatu může být postupně zvyšována nebo snižována oproti počáteční dávce 4 týdny po zahájení léčby a poté každé 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl, kdy v takovém případě má být dávka snížena o jeden krok ihned. Postupně zvyšování nebo snižování dávek se má řídit sekvenčně dostupnými dávkami: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg (pouze pro dialyzované pacienty s CKD). Pokud je nutné další snížení dávky u pacienta, který již užívá nejvyšší dávku (20 mg třikrát týdně), nesnižuje dávku 20 mg rozdělením tablety, ale snížíte frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednou týdně. Po stabilizaci na cílové hladině Hb mezi 10 až 12 g/dl mají být hladiny Hb pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky. U pacientů s CKD, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu, není nutná žádná specifická úprava dávky. Nedialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 300 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. Dialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. **Zvláštní populace:** U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky. Při předepisování roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost (skóre dle Childa a Pugh – třída B) počáteční dávka se má snížit na polovinu nebo na úroveň dávky, která se nejvíce blíží polovině počáteční dávky. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena. Bezpečnost a účinnost roxadustatu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Potahované tablety se musí užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla, polykají se celé a nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit. Tablety se mají užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, arasydy, sóju nebo na katecholaminové látky. Třetí trimestr těhotenství. **Kojení:** Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Celkové bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí při léčbě roxadustatem posouzeno jako srovnatelné s kardiovaskulárním rizikem a rizikem úmrtí při léčbě ESA. Vzhledem k tomu, že u pacientů s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout s dostatečnou jistotou proti placebu, má být rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem založeno na podobných úvahách, které by byly použity pro léčbu pomocí ESA. Dále byly identifikovány závažné přispívající faktory, které mohou zvyšovat toto riziko. Zahnují nedostatečnou odpověď na léčbu a přechod stabilních dialyzovaných pacientů léčených ESA. V případě nedostatečné odpovědi se nemá s léčbou roxadustatem pokračovat déle než 24 týdnů po zahájení léčby. Pechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, je třeba vzít v úvahu, pouze pokud existuje reálný klinický důvod. Pro stabilní pacienty léčené ESA s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout, protože tyto pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Uvedené riziko cévních trombotických příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům léčby roxadustatem, zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] a plícní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plícní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná. Trombóza cévního přístupu (VAT) byla u dialyzovaných pacientů s CKD v klinických studiích hlášena jako velmi častá. U dialyzovaných pacientů s CKD léčených roxadustatem byly míry VAT nejvyšší během prvních 12 týdnů po zahájení léčby, při hodnotách Hb více než 12 g/dl a při nastavení zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Doporučuje se sledovat hladiny Hb a upravovat dávku pomocí pravidel pro úpravu dávky, aby se zabránilo hladinám Hb více než 12 g/dl a zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Pacienti se známkami a příznaky TVE musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Rozhodnutí o přerušeni nebo ukončení léčby roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Záchvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté. Roxadustat má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů (křečí nebo záchvatů), epilepsie nebo zdravotních stavů spojených s predispozicí k záchvatové aktivitě, jako jsou infekce centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí o přerušeni nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Nejčastěji hlášenými závažnými infekcemi byly pneumonie a infekce močových cest. Pacienti se známkami a příznaky infekce musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Sepse byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepse (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálem selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundárního hypotyreoidismu.* Tyto reakce byly reversibilní po vysazení roxadustatu. Je klinicky vyžadováno sledování funkcí štítné žlázy. **Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů.** Mají být odstraněny nedostatky živin. Erytropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, kulturní ztrátou krve, hemolýzou, těžkou toxicitou hemolýzy, primárními hematologickými chorobami nebo fibrozou kostní dřevy. Počet retikulocytů má být považován za součast hodnocení. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, má se zvážít vyšetření kostní dřevy. Pokud není známa odstranitelná příčina nedostatečné odpovědi na léčbu, nemá léčba přípravkem Evrenzo pokračovat déle než 24 týdnů. **Těhotenství a antikoncepce:** Léčba roxadustatem nemá být zahájena u žen, které plánují otěhotnět, v průběhu těhotenství nebo v případě, že je během těhotenství diagnostikována anémie související s CKD. V takových případech má být v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Dojde-li během podávání roxadustatu k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Ženy ve fertiliím věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Nesprávné použití:** Nesprávné použití může vést k nadměrnému zvýšení hematokritu. To může souviset s život ohrožujícími komplikacemi kardiovaskulárního systému. **Pomocné látky:** Přípravek Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek Evrenzo obsahuje hlinitý lak červeně Allura AC, která může způsobit alergické reakce. Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arasydy nebo sóju, tento přípravek nesmí používat. **Významné interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat Společné podávání roxadustatu s vazacími fosfáty sevelamer-karboxonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67%, respektive 46% a C₀₋₆ respektive 52%. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazacích fosfátech nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hliník. Oddělené podávání vazacích fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se nemá užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty. Toto omezení se nevztahuje na uhličitán lanthanit, protože současné podávání roxadustatu s uhličitánem lanthanitkem nevedlo ke klinicky významné změně v plazmatické expozici roxadustatu. Roxadustat je substrátem pro CYP2C8 a UGT1A9. Společné podávání roxadustatu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 a OATP1B1) nebo probenecidem (inhibitor UGT a OAT1/OAT3) u zdravých subjektů zvýšilo AUC roxadustatu 2,3násobně a C₀₋₆ 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 či jinými silnými inhibitory UGT1A9 sledujte hladiny Hb. Na základě sledování Hb upravte dávku roxadustatu podle pravidel pro úpravu dávky. **Účinky roxadustatu na jiné léčivé přípravky:** Roxadustat je inhibitorem BCRP a OATP1B1. Tyto transportéry hrají důležitou roli ve střevním a jaterním vychytávání a odtoku statinů. Společné podávání 200 mg roxadustatu a simvastatinu u zdravých subjektů zvýšilo AUC simvastatinu 1,8násobně a jeho C₀₋₆ 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C₀₋₆ 2,8násobně. Koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové také vzrostly, pokud byl simvastatin podáván 2 hodiny před nebo 4 či 10 hodin po podání roxadustatu. Společné podávání 200 mg roxadustatu a rosuvastatinu zvýšilo AUC rosuvastatinu 2,9násobně a jeho C₀₋₆ 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,0násobně a jeho C₀₋₆ 1,3násobně. Očekávají se také interakce s jinými statiny. Při společném podávání s roxadustatem zvažte tuto interakci, sledujte nežádoucí účinky¹ spojené se statiny a potřebu snížení dávky statinu. Roxadustat může zvyšovat plazmatickou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP nebo OATP1B1. Sledujte možné nežádoucí účinky souběžné podávání jiných léčivých přípravků a podle toho upravte dávku. Nedoporučuje se kombinovat podávání roxadustatu a ESA, protože tato kombinace nebyla studována. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání roxadustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Roxadustat je v třetím trimestru těhotenství kontraindikován. Roxadustat se v prvním a druhém trimestru těhotenství nedoporučuje. Dojde-li během podávání přípravku Evrenzo k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Podávání přípravku je v období kojení kontraindikováno. Možné účinky roxadustatu na mužskou fertilitu u lidí nejsou v současné době známy. Ženy ve fertiliím věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Roxadustat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Evrenzo byly zaznamenány záchvaty. Při řízení nebo obsluze strojů je proto nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky: Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Evrenzo byla hodnocena u 3 542 pacientů bez dialýzy (NDD) a 3 353 pacientů závislých na dialýze (DD) s anémií a CKD, kteří dostali alespoň jednu dávku roxadustatu. Nejčastějšími (> 10%) nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem jsou hypertenze (13,9%), trombóza cévního přístupu (12,8%), průjem (11,8%), periferní otok (11,7%), hyperkalemie (10,9%) a nauzea (10,2%). Nejčastějšími (> 1%) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla seps (3,4%), hyperkalemie (2,5%), hypertenze (1,4%) a hluboká žilní trombóza (1,2%). **Tabulkový seznam nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo z celkových zkušeností jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Popis významných nežádoucích účinků Cévní trombotické příhody** U nedialyzovaných pacientů s CKD byly příhody DVT méně časté a vyskytly se v 1,0% (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2% (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3% (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3% (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,4% (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2% (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,6% (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5% (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s ESA. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody tromبózy cévního přístupu vyskytly v 12,8% (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2% (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s ESA. **Záchvaty** U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1% (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2% (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0% (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6% (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se seps vyskytla v 2,1% (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4% (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se seps vyskytla v 3,4% (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4% (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrůk expozice) ve skupině s ESA. Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byly spojeny s podáváním roxadustatu (s frekvencí není známo). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Reg. č.:** EU/121/1574/001-5. **Datum revize textu:** 06/2023. **Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

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

Ydějí léku je vázáný na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Seps
Endokrinní poruchy*	Není známo	Sekundární hypotyreoidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Záchvaty, bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, trombóza cévního přístupu (VAT) ¹
	Časté	Hluboká žilní trombóza (DVT)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zácpa, zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Generalizovaná exfoliativní dermatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hyperbilirubinemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plícní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření*	Není známo	Snížení hladiny hormonu stimulujícího činnost štítné žlázy (TSH)

¹ Tento nežádoucí účinek je spojen s pacienty s CKD, kteří byli při užívání roxadustatu dialyzováni.

06/2023 | MAT-CZ-EVZ-2023-00061



z hlediska dosažení odpovědi Hb (superiorita oproti placebu a non-inferiorita oproti ESA), jakož i z hlediska snížení užívání intravenózního železa u nedialyzovaných pacientů ve srovnání s ESA (prokázáno ve čtyřech z pěti studií oproti ESA).

Co je třeba provést před zahájením terapie roxadustatem?

Před zahájením léčby roxadustatem a při rozhodování o zvýšení dávky je třeba posoudit všechny ostatní příčiny anemie a zajistit dostatečné zásoby železa.

Je nutné pátrat po mimobuněčné příčině anemie, přičemž primární příčinou je nedostatek železa; léčit nedostatek železa, pokud je přítomen.

Při hodnocení průběhu a klinického stavu pacienta by měl předepisující lékař vzít v úvahu přítomnost příznaků anemie, jakož i další kritéria, jako například:

- rychlost poklesu koncentrace hemoglobinu (Hb),
- předchozí odpověď na léčbu železem,
- riziko potřeby transfuze červených krvinek (RBC).

Hepcidin

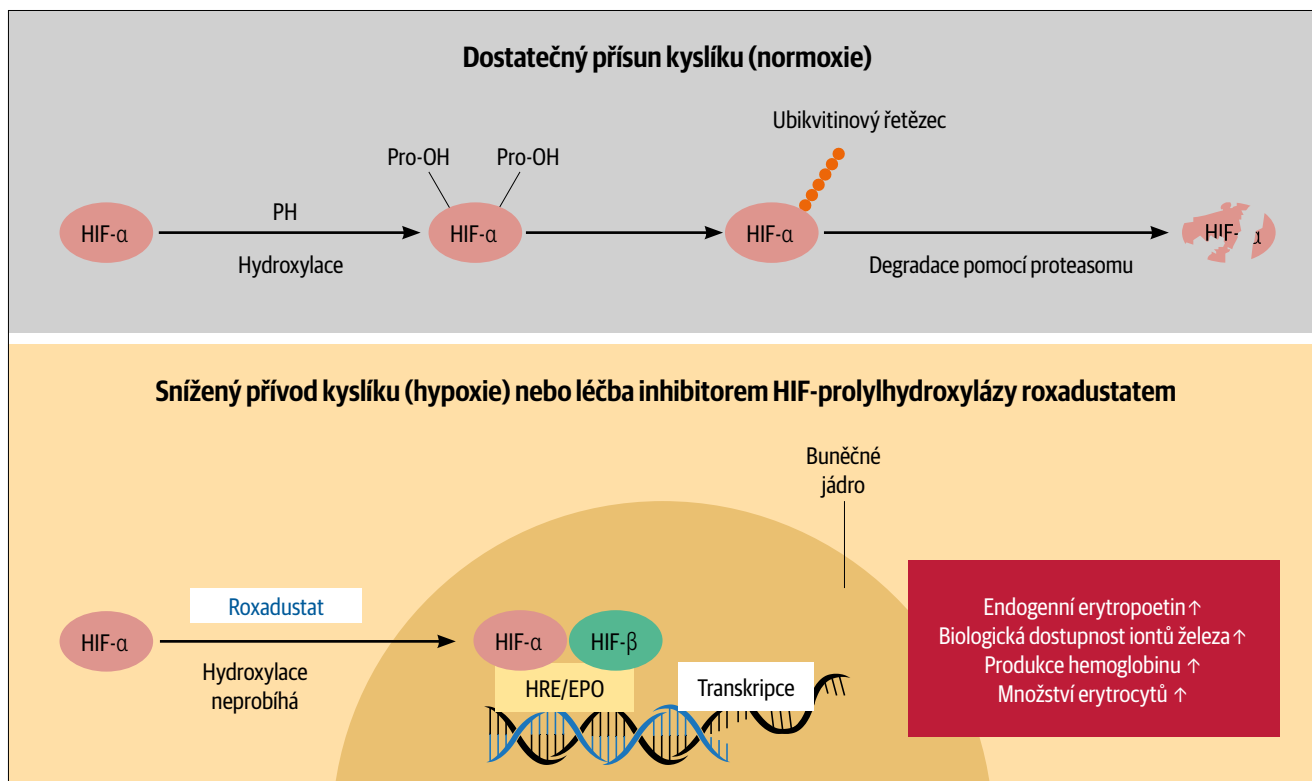
Hepcidin je endogenní antimikrobiální peptid vylučovaný játry. Byl identifikován jako regulátor hladiny plazmatického železa. Účastní se regulace střevní absorpce železa z potravy, jakož i uvolňování železa z makrofágů a přenosu železa uloženého v hepatocytech. Zvýšení hladiny hepcidinu v průběhu zánětlivého onemocnění a může být významným mediátorem doprovodné anemie.

Účinky roxadustatu

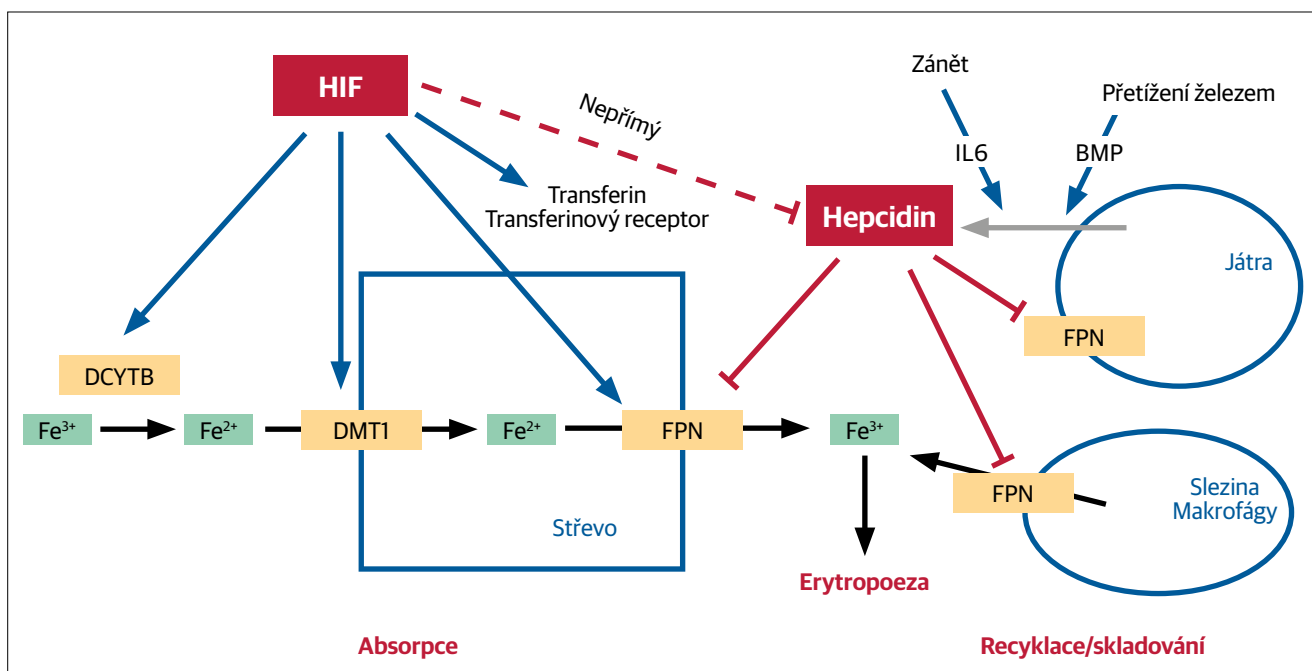
Roxadustat simuluje hypoxii v těle, což vede k aktivaci signálních drah, které stimulují erythropoezu, uvolňování železa a jeho zpětné vstřebávání.

Nová terapeutická modalita prokázala srovnatelnou účinnost roxadustatu s ESA (přípravky stimulujícími erythropoetin) jak u pacientů v predialýze, tak i u pacientů léčených dialýzou – buď dosud neléčených ESA, nebo po konverzi z ESA na roxadustat.

Mechanismus účinku roxadustatu je založen na inhibici HIF-prolylhydroxylázy (Obr. 1 a 2). HIF (hypoxií indukovaný faktor) je transkripční faktor, který řídí expresi genů podílejících se na erythropoeze. Pokud dojde ke snížení obsahu kyslíku v krvi, aktivuje se signální dráha HIF – zvýší se produkce erytrocytů, fyziologicky k tomuto dochází při pobytu ve vysokých nadmořských výškách. Je-li kyslíku dostatek, je HIF opět deaktivován enzymem prolylhydroxylázou (PH). Roxadustat působí proti tomuto jevu, napodobuje reakci organismu na hypoxii a tak dochází k reverzibilní inhibici HIF-PH. Roxadustat pomocí reverzibilní inhibice HIF-PH stimuluje koordinovanou erythropoetickou reakci, která zahrnuje zvýšení plazmatických hladin endogenního erythropoetinu (EPO), regulaci proteinů transportujících železo a snížení hladin hepcidinu (regulační protein železa, jehož hladina se zvyšuje během zánětu u CKD). To má za následek lepší biologickou dostupnost železa, zvýšenou produkci Hb a zvýšené množství erytrocytů (Obr. 2).



Obr. 1 – Při dostatečné nabídce O_2 je α -podjednotka hypoxií indukovaného faktoru (HIF- α) hydroxylována enzymem HIF-prolylhydroxylázou (PH) na dvou prolinových aminokyselinách. Výsledný produkt je označen ubikvitinovým řetězcem a následně degradován proteasomem (viz horní část obrázku). Při hypoxii nebo použití inhibitoru prolylhydroxylázy roxadustatu k hydroxylaci HIF- α nedochází. Nezměněný HIF- α vstupuje do jádra a tvoří heterodimer s HIF- β . HIF se váže na prvek odezvy na hypoxii (HRE) v oblasti zesilovače genu pro erythropoetin (EPO) a transkripční faktor spouští expresi genů zapojených do erythropoezy (viz dolní část obrázku).



Obr. 2 – Vliv HIF na absorpci a mobilizaci železa. Ve střevě je Fe^{3+} redukováno na Fe^{2+} duodenální cytochrom b reduktázou 1 (DCYTB) a poté Fe^{2+} vstupuje do střevních buněk prostřednictvím transportéru divalentních kovů 1 (DMT1). Intracelulární Fe^{2+} opouští buňku prostřednictvím ferroportinu (FPN) a poté je Fe^{3+} využito pro erythropoezu. Bylo prokázáno, že Dmt1, Dcytb, Fpn, transferrin a transferrinový receptor jsou cílovými geny HIF. Stabilizace HIF je spojena se snížením hladiny hepcidinu. Suprese hepcidinu zvyšuje FPN, což zvyšuje absorpci a utilizaci železa.

HIF – transkripční faktor indukovaný hypoxií

HIF je transkripční faktor, který reguluje přísun kyslíku do buňky – aktivuje syntézu EPO. Molekula se skládá z podjednotky alfa (izoformy: 1a, 2a, 3a) a z podjednotky beta. Při normální oxygenaci je podjednotka alfa hydroxylována a HIF může být enzymaticky degradován. Při nedostatku kyslíku a terapii HIF stabilizátory k hydroxylaci nedochází a HIF není degradován. Takto stabilizovaný transkripční faktor aktivuje gen pro EPO a řadu dalších genů, které jsou nezbytné pro adaptaci buňky na hypoxii. Nad rámec korekce anemie dochází k zlepšení vstřebávání železa a jeho utilizace. Nižší potřeba suplementace exogenním železem snižuje riziko přetížení organismu železem.

Roxadustat se užívá perorálně třikrát týdně ve dnech, které po sobě nenásledují (obvykle pondělí, středa a pátek). Počáteční dávka závisí mimo jiné na tělesné hmotnosti – pacienti, kteří nebyli předem léčeni přípravky stimulujícími erythropoezu, dostávají 70 mg třikrát týdně, pokud váží méně než 100 kg, a 100 mg třikrát týdně, pokud váží více než 100 kg. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater dostávají sníženou počáteční dávku – užívání při těžké poruše funkce jater se nedoporučuje. Udržovací dávka je individuální a závisí na cílové hodnotě Hb 100 až 120 g/l a pohybuje se od 20 do 400 mg třikrát týdně u dialyzovaných pacientů a u nedialyzovaných pacientů od 20 mg do 300 mg třikrát týdně. Dávku lze postupně zvyšovat nebo snižovat ve čtyřtýdenních intervalech. Pokud není po 24 týdnech dosaženo klinicky významného zvýšení Hb, léčba roxadustatem by měla být ukončena.

Pokud je dávka náhodně vynechána a do další plánované dávky zbývá více než jeden den, musí být dávka užita co nejdříve. Pokud do další dávky zbývá pouze jeden den nebo méně, je třeba vynechanou dávku přeskočit.

Potahované tablety se polykají celé s jídlem nebo bez jídla – nesmí se lámat ani drtit. V případě současného užívání vazáčů fosforu je třeba dodržet časový odstup nejméně jedné hodiny.

Roxadustat je kontraindikován při přecitlivělosti na arašidy a sóju, ve třetím trimestru těhotenství a během kojení.

Opatrnost se obecně doporučuje u žen v plodném věku – léčba by neměla být zahájena, pokud plánují mít děti. Během léčby a nejméně do jednoho týdne po poslední dávce roxadustatu je třeba používat vysoce účinnou antikoncepční metodu. Pokud během léčby přesto dojde k otěhotnění, musí být léčba přerušena a musí být použita alternativa.

Roxadustat je substrátem CYP2C8 a UGT1A9 – pokud jsou současně užívány silné inhibitory nebo induktory, je třeba sledovat hodnoty Hb a v případě potřeby upravit dávku. Kromě toho roxadustat inhibuje BCRP a OATP1B1, protože tyto transportéry regulují mimo jiné absorpci a eflux statinů. Pacienti léčení statinem musí být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků specifických pro statin a někdy může být nutné snížení dávky statinu.

Gastrointestinální příznaky (nauzea, průjem), hyperkalemie, hypertenze a periferní edémy jsou u roxadustatu popisovány jako velmi časté nežádoucí účinky. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin podstupujících dialýzu byla také velmi často hlášena trombóza arteriovenózního zkratu. Dalšími častými nežádoucími účinky byly sepse, nespavost, křeče, bolesti hlavy a hluboká žilní trombóza.

Závěr

EVRENZO je léčivý přípravek na bázi roxadustatu, první z farmakoterapeutické skupiny inhibitorů prolylhydroxylázy hypoxií indukovaného faktoru (HIF-PHI), kterému byla v EU udělena registrace a je dostupný i pacientům v ČR.

Mechanismus účinku roxadustatu je založen na objevu a dalším výzkumu dráhy HIT – transkripčního faktoru indukovaného

hypoxií. Za objev tohoto klíčového transkripčního faktoru, který reguluje genovou expresi v reakci na snížení oxyliční buněk, byla v roce 2019 udělena Nobelova cena za fyziologii (William G. Kaelin Jr., sir Peter J. Ratcliffe a Gregg L. Semenza). Roxadustat je první inhibitor HIF-PH registrovaný Evropskou lékovou agenturou (EMA který napodobuje přirozenou reakci organismu na hypoxii.

EVRENZO je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickou anemií spojenou s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Představuje alternativu k přípravkům stimulujícím erytropoezu (ESA), od nichž se liší tím, že se podává perorálně a díky odlišnému mechanismu účinku stimuluje erytropoezu zvýšením produkce endogenního erythropoetinu a zlepšením využitelnosti železa ze zásob a jeho zvýšeným vstřebáváním ze střeva.

Dávkovací schéma je týdenní, přičemž se užívají tři dávky během tří dnů nejdoucích po sobě.

Dávka roxadustatu musí být individuální, aby bylo dosaženo cílové hladiny hemoglobinu (Hb) 100 až 120 g/l, kterou je nutné udržet. Hladiny Hb by proto měly být pravidelně monitorovány.

Před zahájením léčby by měl předepisující lékař posoudit možné příčiny anemie, včetně mimobuněčných příčin, jako je nedostatek železa.

Doporučení pro dávkování zohledňuje:

- farmakologickou anamnézu pacienta – zda je v současné době léčen přípravkem, který stimuluje erytropoezu,
- tíži onemocnění ledvin – zda je, či není dialyzován,
- funkční stav jater – snížení počáteční dávky v případě středně těžkého poškození jater.

Literatura

1. Akizawa T, et al. Iron regulation by molidustat, a daily oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in patients with chronic kidney disease. *Nephron* 2019;6:1-12.
2. Ariazi JL, et al. Discovery and preclinical characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a small molecule hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor for anemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;363(3):336-347.
3. Czock D, Keller F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of roxadustat. *Clin Pharmacokinet* 2022;61(3):347-362.
4. EMA; Evrenzo.
5. Ganz T, Locatelli F, Arici M, Akizawa T, Reusch M. Iron parameters in patients treated with roxadustat for anemia of chronic kidney disease. *J. Clin. Med.* 2023; 12:4217.
6. Haase VH, et al. Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2019;1;34(1):90-99.
7. Ku E, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2023;104:655-680.
8. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):157-68.
9. Parmar DV, et al. Outcomes of desidustat treatment in people with anemia and chronic kidney disease: a phase 2 study. *Am J Nephrol* 2019;49(6):470-478.
10. Pergola PE, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90(5):1115-1122.

Inzerce

Doporučujeme



100 LET ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE

Petr Arenberger, Petra Hátlová, Monika Arenbergerová

Přinesl k nám syfilis opravdu Kryštof Kolumbus? Je akné nemocí lhářů? Jak se léčila lupénka ve starém Egyptě a jak se léčí dnes? Odpovědi na tyto i mnohé další otázky přináší strhující příběh dějin dermatologie, který vychází knižně při příležitosti stého výročí založení České dermatovenerologické společnosti.

AXONITE
nakladatelství
lékařské literatury



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

Finerenon: nové možnosti léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu

Souhrn: Finerenon je nový selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Inhibuje nadměrnou aktivaci těchto receptorů, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a kardiovaskulárním (KV) onemocněním spouští zánět a fibrózu a vede k progresi renálních a KV onemocnění. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu je hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií finerenon prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: finerenon, diabetes mellitus 2. typu, chronické onemocnění ledvin, hyperkalemie

Finerenone: new treatment options for patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes

Summary: Finerenone is a new selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist. It inhibits excessive activation of these receptors, which in patients with chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular (CVD) disease triggers inflammation and fibrosis and leads to progression of renal and CV disease. The recommended target dose is 20 mg of finerenone once daily administered per person. The most common side effect of finerenone is hyperkalemia. However, it does not show antiandrogenic side effects. In a clinical trial program, finerenone demonstrated efficacy and a favorable safety profile in the treatment of chronic renal insufficiency in type 2 diabetics.

Key words: finerenone, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, hyperkalemia

Diabetes mellitus (DM) je jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin. Rozvoj chronického onemocnění ledvin navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené KV riziko pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikují mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. V současné době je zapotřebí interdisciplinární koncepce léčby, která by zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod. Základem je kombinovaná léčba hypertenze, diabetu a hypolipidemická terapie, která brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD je přídatná léčba nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů [1]. V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy antagonistující mineralokortikoidní receptor. První byl spironolakton jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. Na něj navázal selektivní derivát eplerenon. Obě látky prokázaly příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombináční léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Jejich nevýhodou byl vysoký výskyt epizod hyperkalemie, který vedl

k nutnosti přerušování léčby. Dalším nežádoucím účinkem byl výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie. Novou třídou antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnost a účinnost v léčbě kardiorenálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se dostává do klinické praxe [2].

Mechanismus účinku finerenonu

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru třetí generace. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. Jeho přirozeným agonistou je aldosteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem než látky steroidní chemické struktury, a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů účastnících se exprese genů zapojených do patofyziologie zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Chronické onemocnění ledvin a další kardiorenální onemocnění jsou spojeny s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, který je jednou z příčin zánětu a fibrotizace

Nyní můžete pro své pacienty s CKD a DM2 udělat víc

- **Kardio-renální benefit¹**
- **Ovlivnění zánětlivých a fibrotických faktorů¹**

Snížení rizika progresse chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenon 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nefinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby

během léčby finerenonem nekouřily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023.

Výdej přípravků Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_FIN-CZ-0028-1
08/2023

ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému [2, 3]. Finerenon je schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání. Tento mechanismus účinku ovlivňuje jeden z hlavních patofyziologických mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje mechanismus progresu poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání. Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů [4].

Klinické studie s finerenonem

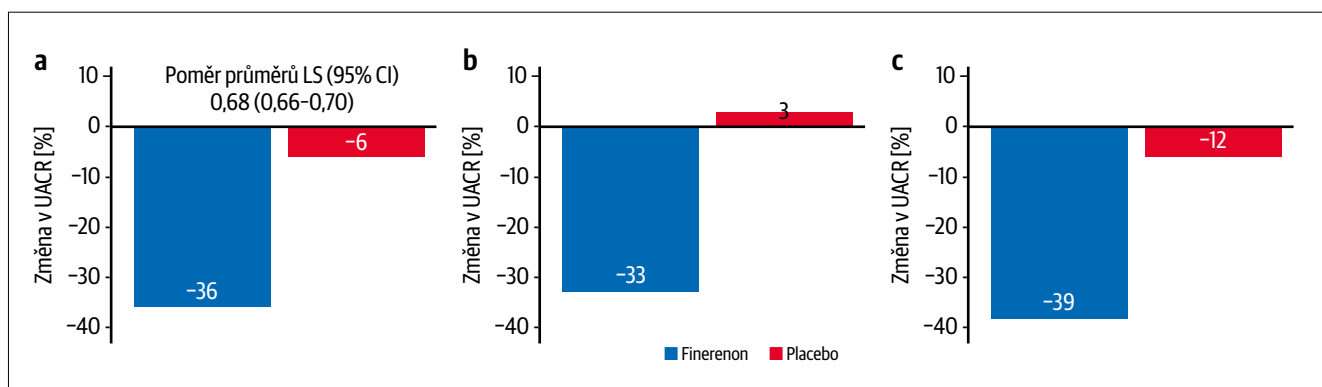
V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III FIDELIO-DKD (n = 5674) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] 30 až < 300 mg/g, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 25 až < 60 ml/min a diabetická retinopatie nebo UACR 300 až 5000 mg/g a eGFR 25 až < 75 ml/min) snížil finerenon incidenci složeného KV parametru, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Po mediánu sledování 2,6 roku vedl finerenon k poklesu rizika těchto příhod o 16 % (p = 0,034), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie. Ve stejné studii byl zároveň hodnocen renální složený parametr, který zahrnoval trvalý pokles eGFR od vstupu do studie o ≥ 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Během 2,6 roku sledování se tento složený renální parametr vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem (p = 0,001). Analýza podskupin v této studii ukázala, že finerenon vykazuje příznivé účinky na renální i KV parametry a snižuje poměr albumin : kreatinin v moči nezávisle na současném podávání GLP-1 agonistů [5, 6, 7].

Studie FIGARO-DKD byla studie fáze III s trochu odlišnou populací pacientů (n = 7437). Randomizovaní pacienti měli o něco mírnější stupeň CKD (UACR 30 až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min nebo poměr albuminu ke kreatininu v moči 300 až 5000 a eGFR > 60 ml/min). Obdobně jako v předešlé studii byli léčeni blokádou systému renin-angiotenzin, která byla před randomizací upravena na maximálně tolerovanou dávku. Hodnotil se stejný kombinovaný KV i renální parametr jako ve studii FIDELIO. Během sledování v délce průměrně 3,4 roku se vyskytla primární KV příhoda u 12,4 % ve skupině s finerenonem a u 14,2 % pacientů ve skupině s placebem (poměr rizik = 0,87,

p = 0,03), přičemž nejvýraznější přínos byl způsoben především snížením výskytu hospitalizace pro srdeční selhání (poměr rizik 0,71). Léčba finerenonem vedla rovněž k nižšímu výskytu progresu CKD, ke které došlo u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a u 10,8 % v placebové větvi (poměr rizik = 0,87, 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,76 až 1,01). Incidence přerušení léčby v souvislosti s hyperkalemií byla očekávaně mírně vyšší u finerenonu (1,2 %) než u placeba (0,4 %) [8].

Souhrnná analýza FIDELITY

FIDELITY byla předem specifikovaná metaanalýza kombinující data na úrovni jednotlivých pacientů z FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD. Jejím cílem bylo vyhodnotit vztah mezi stadiem CKD a účinností finerenonu na kompozitní kardio renální a renální cíle. Do analýzy bylo zahrnuto více než 13 000 pacientů. Primárním cílovým parametrem této analýzy byl čas do prvního výskytu kompozitu kardiovaskulární smrti, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání a jeho vztah ke kategoriím eGFR a UACR (Obr. 1). Sekundárním cílem byl čas do prvního výskytu kompozitu selhání ledvin, snížení eGFR o 57 % nebo více od výchozího stavu trvajícího po dobu nejméně čtyř týdnů nebo úmrtí na podkladě onemocnění ledvin a jeho vztah ke kategoriím eGFR a UACR. Kompozitní kardiovaskulární cílový parametr se vyskytl u 825 (12,7 %) pacientů užívajících finerenon a 939 (14,4 %) pacientů, kteří dostávali k jinak standardní léčbě placebo. Finerenon snížil riziko sledovaných kardiovaskulárních příhod u tohoto výsledku o 14 % ve srovnání s placebem (poměr rizik [HR]: 0,86, 95% CI: 0,78–0,95, p = 0,0018, number needed-to-treat [NNT] po dobu 3 let = 46). Primárního cíle bylo dosaženo zejména redukcí hospitalizací pro srdeční selhání a snížením kardiovaskulární morbiditativ. Výsledek byl nezávislý na vstupní úrovni UACR, eGFR a na léčbě GLP-1 (glukagon-like peptid 1) nebo inhibitory SGLT2 (sodíko-glukózové kotransportéry). Kompozitní renální cíl se vyskytl u 360 (5,5 %) pacientů užívajících finerenon a 465 (7,1 %) pacientů, kteří dostávali placebo. Riziko tohoto výsledku bylo o 23 % nižší u finerenonu než u placeba (HR: 0,77, 95% CI: 0,67–0,88, p = 0,0002). Všechny složky kompozitního výsledku ledvin byly významně nižší u finerenonu než u placeba, kromě úmrtí z renálních příčin, ke kterému došlo zřídka na to, aby bylo možné provést mezi skupinami validní porovnání. Pokud jde o bezpečnostní výsledky, byly mezi léčebnými rameny obecně podobné.



Obr. 1 – Změny poměru albuminu ke kreatininu v moči (UACR, mezi výchozí hodnotou a 4. měsícem) v celkové populaci FIDELITY a v podskupinách pacientů s výchozí hodnotou UACR 30 až < 300 a ≥ 300 mg/g. Změna UACR mezi výchozím stavem a 4. měsícem v (a) celkové populaci, (b) u pacientů s výchozí hodnotou UACR 30 až < 300 mg/g, (c) u pacientů s výchozí hodnotou UACR ≥ 300 mg/g. CI – interval spolehlivosti; LS – nejmenší čtverce. [Upraveno podle 9]

Hyperkalemie byla sice častější u finerenonu (14,0 %) než u placebo (6,9 %), ale trvalé přerušení léčby v důsledku hyperkalemie nebylo časté (1,7 % ve skupině s finerenonem proti 0,6 % ve skupině s placebem) [9]. Hyperkaliemie byla častější u finerenonu (14,0 %). Léčba finerenonem snižuje riziko komplikací také u diabetiků s mírným až středně závažným onemocněním ledvin. Souhrnná analýza FIDELITY pak ukazuje, že finerenon ve srovnání s placebem a jinak standardní farmakoterapií snížil riziko kardiovaskulárních komplikací a progresu onemocnění ledvin v celém spektru CKD. Kardiovaskulární přínos léčiva byl konzistentní napříč kategoriemi eGFR a UACR, což naznačuje uplatnění finerenonu již v časných stádiích onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu. Pokud by se pozitivní účinky finerenonu podařilo přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND) [10], mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátoru RAAS (systém renin-angiotenzin-aldosteron), MRA (inhibitor mineralokortikoidního receptoru) a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem léčby CKD.

Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně per os. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemie. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci sérového draslíku $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalemie mezi 4,8 a 5,0 mmol/l lze zvážit zahájení léčby při dalším sledování kalemie během prvních 4 týdnů. Nad tuto hodnotu již léčba nemá být zahajována. Pokud jde o renální funkci, při hodnotě eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotách < 60 ml/min/1,73 m² volíme zahajovací dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR < 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat. Po prvních 4 týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemii a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné dávku zvýšit na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² a při kalemii $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud je hladina kalemie $\leq 4,8$ mmol/l, zvyšuje se nebo ponechává na dávce 20 mg. Pokud je hladina sérového draslíku mezi 4,8 a 5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemii ($> 5,5$ mmol/l), může se začít znovu po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně [11].

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalemie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem. Další časté poruchy iontové rovnováhy byly hyponatremie a hyperurikemie. Na dávce závislé a reverzibilní byly i hypotenze a pokles glomerulární filtrace. Méně častý byl pokles sérového hemoglobinu a hematokritu a anemie. Vyskytnout se mohou i alergické reakce. Finerenon má absenci antiandrogenních nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie nebo erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen. Z interakcí je nejvýznamnější potenciace hyperkalemizujícího účinku finerenonu jinými léky. Není vhodné současné užívání jiných antagonistů aldosteronu (spironolaktone nebo eplerenonu), nedoporučuje se ani kombinace s klasickými kalium šetřícími diuretiky (amilorid, triamteren). Současné podávání silných inhibitorů cytochromu P450 je přímo kontraindikováno. Nejčastěji v úvahu připadají klaritromycin, itraconazol a ritonavir. Stejně tak se nedoporučuje užívat grapefruitovou šťávu [11].

Úhrada

Přípravek Kerendia (finerenon) má od 1. 9. 2023 stanovenou úhradu. Jaká jsou omezení úhrady přípravku?

Finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin stupně 3 a 4 a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25 až 60 ml/min/1,73 m² a albuminurií (alespoň 33,9 g/mol, odpovídá 300 mg/g kreatininu), kteří jsou:

1. léčeni maximální tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem,
2. léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II a gliflozinem.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² nebo do transplantace ledviny.

Závěr

Finerenon je lék, který odlišným způsobem ovlivňuje hyperaktivitu mineralokortikoidního receptoru a tím příznivě zasahuje do patofyziologie kardio renálních onemocnění. V dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií finerenon přesvědčivě prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu. Na základě úspěchu studie FIDELIO-DKD by měly být realizovány studie zaměřené i na nediabetické pacienty. V budoucnu lze předpokládat rozšíření jeho indikací i na další onemocnění.

Literatura

1. Vachek J, Tesař V. Finerenon. Vniř Lék 2023;69(3):E20-E23.
2. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2022;Nov 23. doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub ahead of print. PMID: 36422853. J Nephrol 2022;Nov 23. doi: 10.1007.
3. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury. From Hans Seley to the present. Am J Nephrol 2021;52:209-216.
4. Urbánek K. Finerenon: farmakologický profil. Klin Farmakol Farm 2023;37(1):29-32.
5. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenon. Nephrol Dial Transplant 2022;37(6):1014-1023.
6. Bakris G, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy. A randomised clinical trial. JAMA 2015;314(9):884-894.
7. Bakris G, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383(23):2219-2229.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385(24):2252-2263.
9. Bakris G, Riulope L, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARE-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELIT examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int 2023;130(1):196-206.
10. A trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney disease (FIND-CKD). Available from <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>.
11. SPC Kerendia. Verze z 1. 3. 2023, dostupné na www.sukl.cz.

Předoperační příprava pacienta s diabetem

Souhrn: Neustále narůstající prevalence diabetu přispívá k častějším chirurgickým výkonům pacientů s diabetem. Předoperační a perioperační příprava přitom zásadně ovlivňuje úspěšnost takových výkonů. Článek shrnuje aktuální doporučení pro ambulantní i hospitalizační předoperační přípravu pacientů s diabetem.

Klíčová slova: diabetes, operace, inzulin, ketoacidóza, perorální antidiabetika

Preoperative management of a patient with diabetes

Abstract: Increasing prevalence of diabetes contributes to more frequent surgery in patients with diabetes. Preoperative and perioperative management has a huge influence on the total results of surgery. Up to date knowledge of this issue is discussed in this manuscript.

Key words: diabetes, surgery, insulin, ketoacidosis, oral antidiabetics

Prevalence diabetu celosvětově neustále roste, a přináší tak s sebou narůstající počty chirurgických výkonů u osob s diabetem. Přitom však přítomnost diabetu a/nebo hyperglykemie zvyšuje morbiditu i mortalitu těchto výkonů, v některých situacích může být perioperační mortalita až o 50 % vyšší než u osob bez diabetu. Pro celkovou úspěšnost operace je zásadní nejen správná předoperační příprava (ambulantní i během hospitalizace), ale i samotný průběh operace a pooperační péče.

Příčiny vyšší morbidity/mortality

Na vyšší perioperační morbiditě/mortalitě osob s diabetem se podílí množství faktorů. Jsou to kupříkladu výraznější výkyvy glykemie – hypoglykemické i hyperglykemické příhody mohou výrazně komplikovat perioperační vývoj. Nelze opomenout, že řada takových situací je iatrogenního původu, neboť souvisejí s nesprávnou léčbou diabetu během hospitalizace. Celkovou prognózu operace mohou rovněž významně zhoršovat případné mikrovaskulární či makrovaskulární diabetické komplikace. Diabetes (obzvláště špatně kompenzovaný) navíc přináší vyšší riziko perioperačních a postoperačních infekčních komplikací. Možnou příčinou vyšší morbidity/mortality může být i předem neodhalená hyperglykemie.

Předoperační příprava v ambulanci a za hospitalizace

Příprava pacienta s diabetem k chirurgickému výkonu by měla spočívat v celkovém zhodnocení jeho zdravotního stavu s přihlédnutím ke specifickým souvisejícím s diabetem. U dobře kompenzovaného pacienta bez komorbidit není k operaci nezbytný souhlas diabetologa, v ostatních případech by se však diabetolog měl k operaci vyjádřit a ev. doporučit úpravu terapie (viz dále).

Základní vyšetření

Každý pacient s diabetem by měl mít předoperačně vyšetřeny mineralogram, hepatální a renální funkce, základní nutriční parametry (albumin, celkovou bílkovinu), krevní obraz a koagulační parametry, podle požadavků operatérů rovněž krevní skupinu. Zároveň je třeba zajistit rtg plic a EKG, u komplikovaných pacientů rovněž echokardiografii, popř. spirometrii. Další laboratorní či zobrazovací vyšetření jsou indikována ve specifických případech.

Glykemické cíle

Úspěšnost operace významně souvisí s kompenzací diabetu – čím vyšší glykemie a glykovaný hemoglobin odrážející průměrnou

HbA _{1c} [mmol/mol]	31		42		64		75	
Glykemie [mmol/l]	3,3		6		10		16,5	
Komplikace	hypoglykemické kóma v posledním měsíci		> 2 hypoglykemie v posledním týdnu				ketoacidóza nebo symptomatická těžká hyperglykemie	
Co dělat?	operaci odložit		konzultovat diabetologa		operace možná		konzultovat diabetologa	
	operaci odložit		konzultovat diabetologa		operace možná		konzultovat diabetologa	

Obr. 1 – Předoperační strategie podle HbA_{1c} a glykemie.

glykemií v posledních dvou až třech měsících, tím častější jsou operační komplikace.

Zhodnocení kompenzace by mělo být provedeno nejlépe 2 až 4 týdny před plánovaným výkonem. Za optimální kompenzaci je považovaná glykemie 6–10 mmol/l a glykovaný hemoglobin HbA_{1c} 42–64 mmol/mol (obrázek 1). V takovém případě stačí pacienta poučit o případné úpravě antidiabetické terapie bezprostředně před výkonem (viz dále) a další péče není třeba.

Pokud však není kompenzace diabetu uspokojivá, měla by být antidiabetická léčba intenzifikována, podle závažnosti dalšími neinzulinovými preparáty, častěji však pomocí inzulínu. Úpravu antidiabetické terapie bychom měli rovněž provést při recentním výskytu hypoglykemií. Absolutní kontraindikací operace v celkové anestezii je diabetická ketoacidóza, akutní symptomatická hyperglykemie provázená dehydratací a minerálovou dysbalancí a recentní hypoglykemická kóma.

Stanovení glykemických cílů během hospitalizace je svízelné a různá doporučení se rozcházejí. Recentní guidelines Americké diabetologické asociace z roku 2023 jsou oproti některým starším doporučením benevolentnější – preprandiální glykemie kriticky i nekriticky nemocných pacientů by měla být za hospitalizace 7,8–10,0 mmol/l, resp. u vybraných spolupracujících pacientů 6,1–7,8 mmol/l. I tyto cíle je však vhodné individualizovat.

V některých případech by však neměla být nedostatečná kompenzace diabetu kontraindikací operačního výkonu, který by se neměl zbytečně oddalovat. Jedná se například o operace z onkologické indikace, akutní záněty, popř. u osob s dlouhodobě velmi neuspokojivou kompenzací diabetu, kde podstatné zlepšení nelze očekávat.

Specifické komplikace diabetu

Perioperační riziko může zvyšovat přítomnost diabetické gastroparézy, onemocnění srdce (aterosklerotické změny, srdeční

selhání, arytmie) nebo ledvin (renální insuficience, diabetická nefropatie). Proto by mělo být na tyto možné komplikace cíleně pomýšeno, resp. o jejich přítomnosti u pacienta by mělo být pracoviště provádějící operaci jasně informováno.

Podávání antidiabetik před operací

Trendem posledních let je snaha o minimalizaci délky hospitalizace před plánovanou operací, a to i u pacientů s diabetem. V optimálním případě by měl být pacient předem dostatečně edukován o případných domácích úpravách medikace a přijatý do nemocnice až v den výkonu. Operace samotná by měla být plánována na dopolední hodiny. Zároveň se při elektivních operacích stále více doporučuje minimalizace infuzní terapie a kontinuálního podávání inzulínu, a naopak je preferována pouhá modifikace chronické antidiabetické léčby.

Podrobná doporučení k úpravám dávkování jednotlivých antidiabetik jsou uvedena v tabulce 1. V posledních letech se lehce změnil pohled na dávkování metforminu a gliflozinů. Metformin není nutné u malých a ambulantních výkonů vysazovat, a to zejména u dobře kompenzovaných pacientů bez renálních a kardiálních komorbidit. U větších výkonů je doporučeno metformin vysadit v den výkonu a nezahajovat dříve než za 24–48 hodin, u pacientů se známou renální insuficiencí nebo rizikem renálního selhání po podání kontrastní látky až po kontrole renálních funkcí. Stále však lze akceptovat i tradiční přístup s vysazením metforminu 1–2 dny před výkonem, zejména s ohledem na typ předoperační přípravy. Podávání gliflozinů by nově mělo být ukončeno 3 dny před operací (v případě ertugliflozinu 4 dny), obzvláště jako prevence rozvoje perioperační ketoacidózy.

Pacienti s výraznější dekompenzací diabetu, kteří nedosahují cílových glykemií, by měli být předoperačně převedeni na intenzifikovaný inzulínový režim (IIT), popř. by měli dostávat inzulín

Tab. 1 – Úpravy dávkování antidiabetik v perioperačním období

Antidiabetikum	Den před operací	Den operace	Při podání kontinuálního inzulínu
Metformin	Bez úpravy	Bez úpravy/vynechat ranní dávku u větších operací nebo při riziku renální insuficience	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu, resp. kontrole renálních funkcí
Akarbóza	Bez úpravy	Vynechat ranní dávku	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Sulfonylurea, glinidy	Bez úpravy (glibenklamid vysadit)	Vynechat ranní dávku	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Pioglitazon	Bez úpravy CAVE: riziko retence tekutin	Bez úpravy	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Inhibitory DPP-4	Bez úpravy	Bez úpravy	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Inhibitory SGLT2	Vysadit 3 dny před operací (ertugliflozin 4 dny)	Vynechat	Podat až po obnovení p. o. příjmu
Analoga GLP-1R	Bez úpravy	Bez úpravy	Bez úpravy CAVE: riziko nevolnosti, nechutenství
Fixní kombinace bazálního inzulínu s GLP-1RA	Redukce dávky o 10–20%	Redukce dávky o 20–30%	Převod na bazální inzulín před výkonem
Bazální inzulín (ráno)	Bez úpravy	Dávka snižena o 20%	Pokračovat 80% obvyklé dávky
Bazální inzulín (večer)	Dávka snižena o 20%	-	Pokračovat 80% obvyklé dávky
Premixovaný inzulín	Bez úpravy	Snížit ranní dávku o 50%	Podat až po obnovení p. o. příjmu
Intenzifikovaný inzulínový režim	Bez úpravy	Vynechat prandiální inzulín, bazální inzulín snížit o 20%	

kontinuálně lineárním dávkovačem (perfuzorem). Detailní návod na počáteční nastavení IIT překračuje zaměření tohoto článku.

Používání **inzulinové pumpy** během operace je doporučeno jen v případě dobře edukovaného pacienta a nemocničního personálu. Kontraindikací je perioperační provádění rtg, CT či MR vyšetření, naopak sonografické, endoskopické nebo laserové techniky inzulínové pumpě nevadí. Rychlost podávání bazálního inzulínu by během operace měla být snížena o 10–20 %. Používání **kontinuálních senzorů glukózy** v podkoží je možné jen s určitou opatrností, neboť v případě periferní hypoperfúze tkání nemusí podávat přesné výsledky, a glykemii je třeba monitorovat standardně. Při jakékoliv nejistotě o funkčnosti inzulínové pumpy je vhodné pacienta převést na standardní perioperační inzulínovou léčbu.

Závěr

Příprava pacienta s diabetem k operaci významně ovlivňuje úspěšnost chirurgického výkonu. Její význam dále narůstá v posledních letech při snaze o zkrácování délky hospitalizace a s tím souvisejícím nástupem do nemocnice až v den výkonu. Pro perioperační morbiditu/mortalitu je zásadní kompenzace diabetu vyjádřená glykemií a glykovaným hemoglobinem. Při extrémních hodnotách těchto parametrů je vhodné elektivní výkony odložit a nejprve se úpravou medikace pokusit o zlepšení kompenzace diabetu.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165.

Literatura

1. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2022;46:267–278.
2. Barker P, et al. Guidelines – Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015. *Anaesthesia* 2015;70:1427–1440.

3. Cosson E, et al. Practical management of diabetes patients before, during and after surgery: A joint French diabetology and anaesthesiology position statement. *Diabetes Metabolism* 2018;44:200–216.

4. Dhatriya K, Mustafa OG, Rayman G. Safe care for people with diabetes in hospital. *Clin Med (Northfield Il)* 2020;20(1):21–27.

5. Diabetes Guideline Working Group. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery, 2021.

6. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, et al. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013;36(5):1107–1110.

7. Horová E. Příprava pacienta s diabetem k vyšetření a k operaci, perioperační péče. *Aktuální medicína* 2019;1:5–9.

8. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Preoperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37(Suppl. 1):S9–S19.

9. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: Improving standards, 2016.

10. Pasquel FJ, Fayman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting – Is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? *Curr Diab Rep* 2019;19(9).

11. Royal College of Anaesthetists. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery, 2021.

12. Škrha J, Prázný M, Pelikánová T. Odborné stanovisko České diabetologické společnosti k podávání metforminu v perioperačním období 2020. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/Lecba_metforminem.pdf.

13. Škrha jr. J, Horová E. Management diabetu v průběhu hospitalizace. *Farmakoterapeutická revue* 2022;7(1):1–5.

14. Škrha jr. J, Štulc T, Horová E. Jak léčit diabetes během hospitalizace. *Vnitř Lék* 2020;66(2).

15. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 16–38.

Inzerce



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

AXONITE S. R. O.
nakladatelství
lékařské literatury



MUDr. Marie Vanková, MUDr. Markéta Votavová

²Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s. a HDS Klatovy

Chronická žilní nedostatečnost vyžaduje proaktivní přístup hned zpočátku!

Souhrn: Chronická žilní onemocnění patří mezi nejčastější chronická onemocnění vůbec. Mohou být asymptomatická, způsobovat subjektivní příznaky nebo vést k objektivizovatelným změnám, jako jsou otoky, kožní změny a bérkové vředy. V posledním případě se jedná o chronickou žilní nedostatečnost (CVI). Varixy představují progresivní degenerativní onemocnění žilní stěny v povrchovém žilním systému dolních končetin, které může výrazně zhoršit kvalitu života postižených osob. Chronická žilní onemocnění se klasifikují pomocí klasifikace CEAP podle klinických, etiologických, anatomických a patofyziologických kritérií. K hodnocení závažnosti se používají nástroje jako např. skóre klinické závažnosti žilních onemocnění. Terapie chronických žilních onemocnění je zaměřena na zlepšení subjektivních obtíží a objektivizovatelných změn. Kromě toho je třeba zabránit komplikacím, jako jsou flebitida a ulcerace. Invazivní postupy, kompresivní terapie a farmakoterapie se vzájemně doplňují; optimální je kombinace těchto postupů. Obecná fyzikální opatření, jako je zvedání nohou a častá chůze, patří k základním opatřením u každého pacienta s žilním onemocněním. Při neinvazivní léčbě symptomatického žilního onemocnění je zlatým standardem kompresivní terapie pomocí zdravotních kompresivních punčoch, případně doplněná o venotonika. Po několika desetiletích klinického používání mají některé flavonoidní přípravky – především diosminy – dostatek důkazů, aby je bylo možné doporučit jako efektivní léčbu CVI. Strippingové operace a méně invazivní endovenózní termální ablace vykazují u varikózy podkožních žil srovnatelné výsledky. Pěnová skleroterapie a perkutánní flebektomie jsou metodami volby pro odstranění varikózy bočních větví, nicméně recidivy křečových žil jsou časté.

Klíčová slova: chronická žilní nedostatečnost, žilní systém, klasifikace CEAP, kompresivní terapie, flavonoidy, diosmin

Chronic venous insufficiency requires a proactive approach right from the start!

Summary: Chronic venous diseases are among the most common chronic diseases. They can be asymptomatic, cause subjective symptoms or lead to objective changes such as swelling, skin changes and leg ulcers. In the last case, it is chronic venous insufficiency (CVI). Varicose veins represent a progressive degenerative disease of the venous wall in the superficial venous system of the lower limbs, which can significantly worsen the quality of life of affected persons. Chronic venous diseases are classified using the CEAP classification according to clinical, etiological, anatomical and pathophysiological criteria. Tools such as the Venous Disease Clinical Severity Score are used to assess severity. The therapy of chronic venous diseases is aimed at improving subjective problems and objectivable changes. In addition, complications such as phlebitis and ulceration should be avoided. Invasive procedures, compression therapy and pharmacotherapy complement each other; a combination of these procedures may be useful. General physical measures, such as elevating the legs and walking frequently, are essential measures for any patient with venous disease. In the non-invasive treatment of symptomatic venous disease, the gold standard is compression therapy using medical compression stockings, possibly supplemented with venotonics. After several decades of clinical use, some flavonoid preparations – primarily diosmin – have enough evidence to recommend them as an effective treatment for CVI. Stripping operations and less invasive endovenous thermal ablation show comparable results for varicose veins. Foam sclerotherapy and percutaneous phlebectomy are the methods of choice for removing varicose veins of the side branches, however, recurrences of varicose veins are common.

Key words: chronic venous insufficiency, venous system, CEAP classification, compression therapy, flavonoids, diosmin

Chronická žilní nedostatečnost (CVI) dolních končetin je spojena s širokým spektrem klinických manifestací – od asymptomatických kosmetických projevů až po závažné příznaky. Mezi ně patří teleangiektázie, retikulární žíly, křečové žíly, otoky, pigmentace a/nebo ekzémy, lipodermatoskleróza, atrophie blanche a žilní ulcerace.

CVI je poměrně častým zdravotním problémem, který je však mnohdy lékaři i ostatním zdravotnickým personálem přehlížen z důvodu nedocení rozsahu a dopadu tohoto problému – CVI není v případě více komorbidit vnímána jako priorita.

Za rizikové faktory CVI jsou považovány vyšší věk, rodinná anamnéza, dlouhodobé stání, obezita, kouření, sedavý způsob života, trauma dolních končetin, předchozí žilní trombóza, přítomnost arteriovenózního zkratu, vysokých hladin estrogenů a těhotenství.

Hlavní patofyziologickou příčinou klinických projevů CVI dolních končetin je žilní hypertenze, která je způsobena refluxem žilních chlopní, obstrukcí žilního toku nebo obojím. Žilní tlak v oblasti dolních končetin v klidové poloze bez kontrakce kosterního svalstva dosahuje 80 až 90 mmHg. U nemocných s kompetentními žilními chlopněmi se tento tlak během pohybu snižuje na méně než 30 mmHg. U pacienta s CVI je však pokles žilního tlaku při pohybu dolních končetin oslaben. Pokud jsou chlopně v perforátorových žilách nekompetentní, mohou se vysoké tlaky vytvářené v hlubokých žilách kontrakcí lýtkového svalu přenášet do povrchového systému a do mikrocirkulace v kůži. To se nazývá žilní hypertenze. Posttrombotický syndrom po hluboké žilní trombóze (HŽT) rovněž způsobuje žilní hypertenzi v důsledku zbývající obstrukce žilního toku a chlopního refluxu v důsledku poškození chlopní.

Anatomie žilního systému

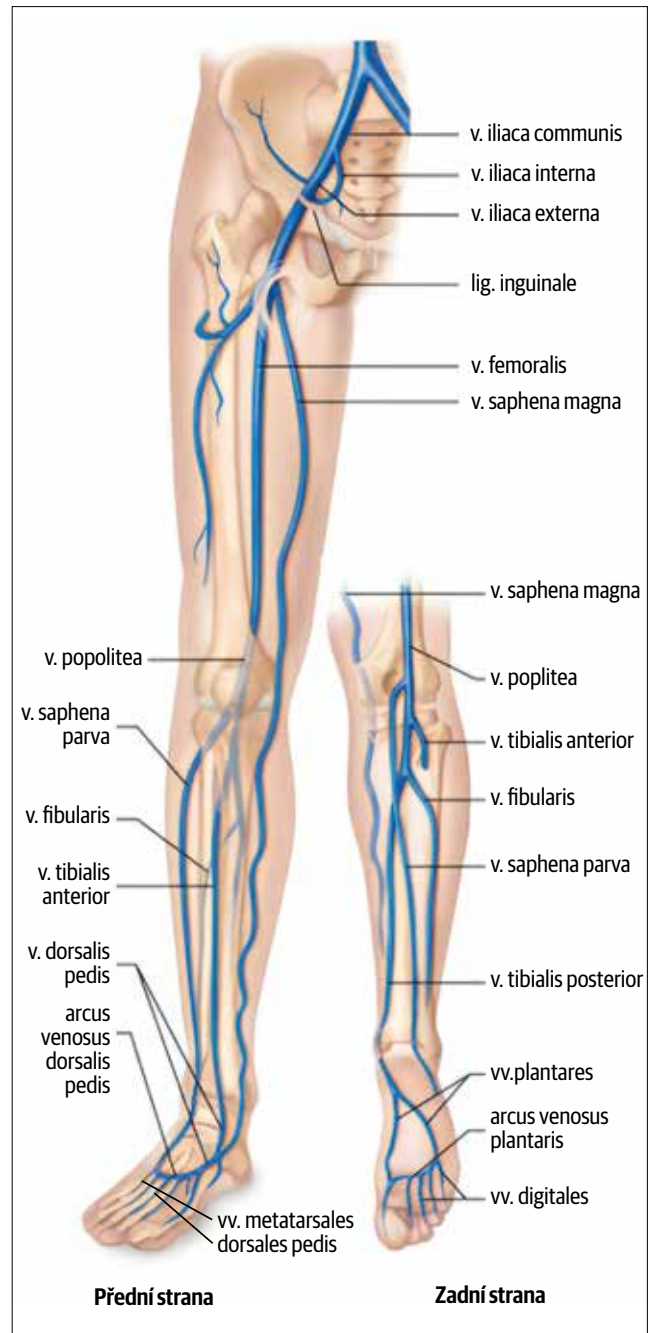
Pro pochopení patofyziologie CVI, křečových žil a možnosti jejich léčby, jako je endovenózní ablace, je třeba znát anatomii žil a jejich varianty. Konsensus ohledně názvosloví anatomické terminologie byl přijat v letech 2001 a 2005. **Žilní systém lze rozdělit na tři hlavní složky:** povrchový žilní systém, hluboký žilní systém a perforující žíly. Dále je třeba zmínit funkci a anatomii chlopní. Anatomie žil dolních končetin je graficky znázorněna na obrázku 1.

1. Povrchový žilní systém

Povrchový žilní systém odvádí krev z kůže a podkoží. Historicky se za povrchové žíly považují všechny žíly nacházející se nad hlubokou svalovou fascií, které nejsou hlubokými žilami. Povrchový žilní systém lze rozdělit na tlustostěnné kmenové žíly, jako je velká podkožní žíla (v. saphena magna) a malá podkožní žíla (v. saphena parva), a tenkostěnné povrchové nebo epifasciální přítoky, které leží mezi kůží a podkožní fascií. Pouze u 50 % pacientů se však safénový kmen nachází v celém safénoovém kompartmentu od kotníku až po tříslu.

2. Hluboký žilní systém

Hluboký žilní systém je nízkotlaký, vysokoobjemový systém, který je zodpovědný za přibližně 90 % žilního průtoku krve v dolních končetinách. Hluboké žíly mají obvykle tenčí stěnu než povrchové žíly. Jsou však podepřeny svalovinou nebo fascií, což stimuluje žilní tok kraniálně při chůzi. Všechny hluboké žíly obecně navazují na korespondující tepny s výjimkou distální strany intramuskulárních žil (podkolenní a gastrocnemiální). Lze



Obr. 1 – Anatomie žilního systému dolních končetin. [Zdroj: wikiskripta.eu. Autorka díla: Gajdacom]

shrnout, že hlavní funkcí hlubokého žilního systému je zajišťovat žilní návrat do pravého srdce.

Pánevní žíly se skládají ze tří hlavních cév: zevní kyčelní žíly, vnitřní kyčelní žíly a společné kyčelní žíly. Obstrukce ilické žíly hraje významnou roli při rozvoji CVI. Po flebotrombóze v této oblasti dojde jen v 20–30 % případů k plné rekanalizaci a reziduální obstrukce pak vede k rozvoji závažných forem CVI. Tento stav řadíme do kategorie trombotických okluzí. Tu lze léčit pomocí stentu, ale s horším efektem než u netrombotické okluze. Netrombotické léze ilických žil, například stenóza, mohou rovněž vést k rozvoji CVI. Syndrom komprese ilické žíly (nebo

Flebazol[®]

diosminum micronisatum

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



FLEBAZOL 1 000 mg

Zkrácená informace o přípravku

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

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

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

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

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



STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

Mayův-Thurnerův syndrom) je klinický stav, který vzniká v důsledku komprese levé ilické žíly mezi pravou ilickou tepnou a pátým bederním obratlem. Přestože se tyto léze mohou vyskytovat u poloviny asymptomatické populace, klinicky významné následky, jako je flebotrombóza nebo CVI, jsou pozorovány pouze u přibližně 3–5 % pacientů. Pánevní CVI, definovaná jako retrográdní tok ve vnitřních ilických žilách, je základní příčinou syndromu pánevního přetížení, časté příčiny invalidizující chronické pánevní bolesti u žen ve fertilním věku. Metodou volby je zde endovaskulární terapie (selektivní embolizace).

3. Perforátory

Perforátory jsou přemostující kanály mezi povrchovým a hlubokým žilním systémem. Tyto žíly šikmo perforují hlubokou fascii a hrají klíčovou roli při vyrovnávání průtoku krve během kontrakce lýtkových svalů díky chlopním, které zabraňují refluxu z hlubokého žilního systému do povrchového žilního systému. Perforující žíly jsou četné a velmi variabilní co do uspořádání, spojení a velikosti. Existují čtyři klinicky významné skupiny perforátorů: horní stehenní (Hunterova žíla), dolní stehenní (Dodova žíla), v úrovni kolene (Boydova žíla) a v oblasti lýtky (Cockettova žíla). Inkompetence perforátorové chlopně je vždy spojena s CVI.

4. Žilní chlopně

Vestoje musí krev v žilním systému dolních končetin překonat gravitaci a nitrobřišní tlak, aby se vrátila do oběhu. Chlopně v žilním systému jsou proto nezbytné pro udržení správného směru toku krve.

Normální žilní chlopně jsou obvykle bikuspidální a jednosměrné. Tyto chlopně se nacházejí v žíle, která je obvykle mírně rozšířená. Usměrnují tok krve z periferií směrem k pravé srdeční síni a rozdělují sloupec krve v cévě na menší úseky, čímž se rozdělí i hydrostatický tlak, takže krev neměstná v níže uložených částech těla. To je důležité zejména v dolních končetinách. Dysfunkce těchto chlopní způsobuje žilní reflux nebo retrográdní tok, což lze pozorovat u pacientů s CVI. Počet žilních chlopní se zvyšuje od proximálních k distálním, aby se zabránilo zvýšení tlaku v distálních žilách v důsledku gravitačních účinků. Perforující žíly mají také chlopně, které zabraňují refluxu z hlubokého žilního systému do povrchového žilního systému.

Klinický obraz CVI

Klinické příznaky CVI zahrnují nepříjemné pocity (často nepřesně popisované), dále otoky, křečové žíly a kožní změny nebo ulcerace. Žilní potíže v nohou jsou často popisovány jako tupá bolest, pulzování nebo tíha či pocit tlaku po delším stání a zmírňují se jakýmkoli opatřením, které snižuje žilní tlak, jako je zvednutí nohy, kompresivní punčochy nebo chůze. U pacientů s obstrukcí hlubokých žil může být přítomna žilní klaudikace.

Otok dolních končetin je velmi častým projevem CVI. Obvykle při palpaci zůstává důlek (stlačitelný edém, pitting oedema) a výrazně se mění v závislosti na denní době a poloze. Začíná v perimaleolární oblasti a stoupá kraniálně. Oboustranný otok nohou může být způsoben městnavým srdečním selháním, hypoalbuminemií sekundární při nefrotickém syndromu nebo závažném jaterním onemocnění, hypotyreózou a některými léky, (dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a thiazolidindiony). V úvahu je třeba vzít také otoky nohou způsobené lipedémem, který je způsoben ukládáním tuku. Někdy je obtížné jej klinicky

odlišit od lymfedému, který však může sekundárně komplikovat část venózních edémů, souběžný výskyt je tedy možný. Podezření na lymfedém může potvrdit pozitivita Stemmerova znamení (viz box).

Stemmerovo znamení

Stemmerovo znamení je jednoduchým diagnostickým nástrojem pro odhalení klinických příznaků lymfedému. Diagnostické zjišťování Stemmerova příznaku poprvé popsal v 70. letech 20. století francouzský flebolog Robert Stemmer (1925–2000) a následně byl po něm pojmenován. Pozitivní Stemmerův příznak má přibližně 15 % západní populace. Prevalence je vyšší u obyvatel měst a zvyšuje se s věkem. Časným příznakem lymfedému je ztlustění kůže nad metatarzofalangeálními klouby. Stemmerovo znamení se určuje tak, že se uchopí kůže na druhém prstu nohy. Pokud není na hřbetě prstu vidět kožní řasa, je Stemmerovo znamení pozitivní, a tedy pravděpodobně jde o lymfedém.

Křečové žíly jsou rozšířené, vypouklé povrchové žíly o průměru nejméně 3 mm, které se postupně zvětšují. Pacienti s křečovými žilami jsou často bez příznaků, ale přicházejí spíše pro kosmetické projevy. Varixy jsou bolestivé, pokud se rozvine povrchová tromboflebitida (viz dále), a mohou způsobit dlouhodobé krvácení.

Kožní změny zahrnují především hyperpigmentaci kůže, stasis dermatitis a ulcerace. Hyperpigmentace je způsobena ukládáním hemosiderinu. Lipodermatoskleróza je typ zánětu podkožního tuku. Žilní vřed lze odlišit od ischemického vředu relativně snadno díky povrchovému charakteru – ischemické vředy jsou hlubší než vředy žilní a často mají gangrenózní okraje nebo gangrenózní spodinu.

Klasifikace

Klasifikace CEAP

Systém CEAP (Clinics, Etiology, Anatomy, Pathophysiology) zahrnuje řadu symptomů a příznaků chronických žilních poruch, které charakterizují jejich závažnost. Rovněž poměrně podrobně kategorizuje etiologii jako vrozenou, primární nebo sekundární, identifikuje postižené žíly jako povrchové, hluboké nebo perforující a charakterizuje patofyziologii jako reflux, obstrukci, obojí nebo ani jedno (Tab. 1).

Dělení na stadia I–III

V praxi je také využíváno dělení na stadia I–III:

- **stadium I** – přechodný otok kolem kotníků, pocit těžkých nohou,
- **stadium II** – početnější/rozsáhlejší varixy, otok, zatvrdnutí podkoží, pigmentace,
- **stadium III** – trvalé bolesti, výrazný otok, velmi dilatované žíly, zánět kůže, aktivní/zhojený vřed.

Diagnostika

Diagnóza se obvykle stanoví klinicky na základě typických příznaků. K objasnění přesné etiologie lze provést další přístrojovou diagnostiku, zejména duplexní sonografii.

Pro stanovení správné diagnózy CVI je důležitá kompletní anamnéza a fyzikální vyšetření. Fyzikální vyšetření by mělo být provedeno ve vzpřímené poloze, aby bylo možné maximálně roztáhnout žíly.

Tab. 1 - Klasifikace CEAP z roku 2020

Stadia C0-C6 podle klinických projevů:	
C	<ul style="list-style-type: none"> • C0 - klinicky bez příznaků (COA - asymptomatictí - zdraví lidé bez CVI, COS - symptomatictí pacienti bez viditelných známek) • C1 - teleangiektázie, retikulární varixy • C2 - podkožní varixy v průměru nad 3 mm (C2R - recidivující varixy) • C3 - otok bez kožních změn • C4 - kožní změny v rámci obrazu CVI (C4a - pigmentace nebo žilní ekzém, C4b - lipodermatóza, C4c - corona phlebectatica) • C5 - kožní změny se zhojeným vředem • C6 - aktivní ulcerace (C6R - recidivující bérkový vřed)
Další kritéria hodnotí:	
E	<ul style="list-style-type: none"> • původ (etiologie) - E (EC - kongenitální, EP - primární, ES - sekundární, ESI - sekundární intravenózní, ESE - sekundární extravenózní, EN - nebyla identifikována žádná venózní příčina a případné kombinace jako EPSI [kombinace primárních varixů a HŽT])
A	<ul style="list-style-type: none"> • lokalizaci postižení - A (AS - povrchové žíly, AD - hluboké žíly, AP - perforátory, AN - bez zjištěné anatomické lokalizace),
P	<ul style="list-style-type: none"> • patofyziologický mechanismus vzniku - P (PR - reflux, PO - obstrukce, PR/O - reflux/obstrukce, PN - bez prokázané žilní patofyziologie)

Duplexní ultrasonografie (DUS) je v současné době nejužitečnější diagnostickou technikou pro CVI a přispívá k určení etiologie. DUS využívá kombinaci B-mode zobrazení a spektrálního dopplera k detekci přítomnosti žilní obstrukce a žilního refluxu v povrchových a hlubokých žilách. Barevný DUS pomáhá vizualizaci žilního toku. DUS u pacientů s CVI zobrazí jak anatomickou strukturu žil, tak abnormality žilního průtoku krve v končetinách. **Měly by být stanoveny následující údaje:**

1. které podkožní žíly jsou inkompetentní, jejich umístění a průměry;
2. rozsah refluxu v podkožních žilách stehem a nohou a jejich průměry; počet, umístění, průměr a funkce inkompetentních perforujících žil;
3. další významné žilní kmeny, které vykazují reflux;
4. zdroj náplně všech povrchových varixů, pokud nepocházejí z již popsaných žil;
5. žíly, které jsou hypoplastické, atretické, chybí nebo byly odstraněny;
6. stav hlubokého žilního systému včetně kompetence chlopní a důkazů o předchozí žilní trombóze.

Na diagnózu žilní obstrukce lze usuzovat z nepřítomnosti průtoku, otupeného zvětšení, přítomnosti echogenního trombu v žíle nebo z toho, že žíla nekolabuje kompresivním manévrem. Velké žíly, jako je dolní dutá žíla, ilické, stehenní a podkolenní žíly vykazují v klidu spontánní průtok krve. Tento průtok odráží respirační změny (respirační variabilitu). Normální průtok se zastaví během nádechu a vrátí se během výdechu kvůli zvýšenému nitrobřišnímu tlaku během nádechu. Malé žíly, jako jsou lýtkové žíly, obvykle nevykazují spontánní průtok kvůli své velikosti. Nepřítomnost spontánního průtoku může nasvědčovat obstrukci.

Terapie CVI

Všichni pacienti s příznaky CVI by měli být zpočátku léčeni konzervativně. Základem konzervativní léčby je používání kompresivních punčoch, bohužel compliance vůči tomuto opatření je velmi nízká. V rámci konzervativní léčby by však měla být u pacienta zvažována a řešena další rizika, jako je snížení hmotnosti u obézních pacientů, pravidelná chůze a zanechání kouření.

Farmakoterapie CVI

Venoaktivní léky nacházejí uplatnění v léčbě symptomatických křečových žil, otoků kotníků a žilních vředů. Je užíváno mnoho sloučenin s různým úspěchem, ale nejslibnějšími a celkově nejefektivnějšími léky jsou flavonoidy (diosmin).

Přestože farmakoterapie tvoří jen jeden z pilířů terapie, jde o prakticky nejvyužívanější modalitu léčby varixů a chronické žilní insuficience i vzhledem k tomu, že je spojena obvykle s dobrou compliance (oproti kompresivní terapii). Principem použití těchto venoaktivních látek je zlepšení žilního tonu a kapilární permeability, ale přesný mechanismus účinku těchto látek není znám. Venotonika vykazuje **příznivý vliv na fragilitu, viskozitu, působí protizánětlivě a zlepšují reologické vlastnosti krve. Významný je vliv na subjektivní potíže a snižují otoky končetin.**

Flavonoidy

Suverénně nejužívanější skupinou látek zde jsou flavonoidy (zejména diosmin a další). Účinek těchto látek byl hodnocen v řadě kontrolovaných klinických studií, na jejichž základě byla prokázána účinnost diosminu, rutosidů a syntetického kalciumu dobesilátu. Diosmin je **přírodním antioxidantem, zvyšuje napětí cévních stěn, snižuje její fragilitu a redukuje otoky. Působí protizánětlivě a také snižuje agregabilitu krevních destiček.** Základem výroby těchto flavonoidů je extrakce hesperidinu ze slupek citrusových plodů. Hesperidin se následně zpracovává za vzniku diosminu. Ve venofarmakách jsou flavonoidní frakce v mikronizované podobě, což vede ke zlepšení absorpce.

Tyto mikronizované flavonoidy prokázaly v klinických studiích **efekt jak na subjektivní i objektivní známky CVI, tak i na zlepšení celkové kvality života.** Ani pacient, ani lékař by však neměl mít od terapie nepřiměřená očekávání – léčba venofarmakem nemá vliv na vzhled již vytvořených varixů.

Další venoaktivní látky

Dále je s variabilními úspěchy užíváno mnoho heterogenních léčiv, **např. saponiny** (extrakt ze semen kaštanu koňského [aescin]). Principem použití těchto venoaktivních látek má být rovněž zlepšení žilního tonu a kapilární permeability, ale přesný mechanismus účinku těchto látek není znám. Cochraneova metaanalýza dospěla k závěru, že **neexistuje dostatek důkazů, které by podpořily globální používání těchto venoaktivních léků při léčbě CVI.**

Pentoxifylin je lék s velmi zajímavými vlastnostmi prokazatelnými *in vitro*, ale spíše spornými efekty *in vivo*. Působí proti uvolňování zánětlivých cytokinů, aktivaci leukocytů a agregaci krevních destiček na mikrocirkulační úrovni. V metaanalýze pěti studií bylo použití pentoxifylinu v kombinaci s kompresí spojeno se zlepšením míry hojení žilních vředů ve srovnání s kompresí a placebem, ačkoli velikost účinku se zdá být malá a jeho role je nejasná. Vyšší dávky nejsou dobře tolerovány.

Invazivní léčba

Chirurgická nebo endovaskulární léčba je jedinou možností, jak redukovat rozsah varixů, na rozdíl od kompresivní nebo farmakologické léčby, které mají spíše jen vliv na subjektivní příznaky nebo klinické projevy žilní nedostatečnosti a varixy již neovlivní. V posledních letech endovaskulární techniky ponechávají žílu *in situ* zčásti nahradily tradiční chirurgické metody. Endovaskulární techniky s aplikací laserového záření nebo radiofrekvenční energie posunuly klasickou chirurgickou léčbu (stripping sec. Smetana) z několikadenní hospitalizace do sféry

ambulantních výkonů s jen krátkou práceneschopností a rychlým návratem do běžného života. Podrobnosti o jednotlivých invazivních metodách by přesáhly účel tohoto sdělení.

Komplikace žilních onemocnění

Akutní tromboflebitida je běžnou komplikací chronické žilní insuficience, kterou praktický lékař řeší ve své denní praxi. Podkladem stavu je trombóza v rozšířeném žilním úseku varikózní vény. Přestože stav imponuje jako zánět, není indikována celková antibiotická terapie – jedná se o sterilní zánět. V tomto se často chybí a někdy bývají neindikovaně nasazována antibiotika. Léčba se odvíjí od lokalizace a délky postiženého úseku trombem a vždy zahrnuje kompresi. Varikoflebitida hlavního žilního kmene se léčí převážně lokálně aplikovanými nesteroidními antiflogistiky a heparinoidy. Při větším rozsahu je indikována celková antikoagulační léčba ke snížení rizika přestupu trombózy do hlubokých žil (po dobu 4–6 týdnů, v případě trombózy v junkci až po dobu tří měsíců). Nejčastěji jsou podávány nízkomolekulární hepariny, stále častěji jsou podávána přímá antikoagulantia.

Závěr

Chronická žilní insuficience je globální problém ovlivňující kvalitu života mnoha lidí. **Obtíže nemocných je třeba řešit proaktivně, a to již v počínajících stádiích žilní nedostatečnosti, kdy ještě nejsou patrné objektivní známky žilního onemocnění.** Včasně zahájenou léčbou můžeme zpomalit rozvoj pokročilejších stádií chronické žilní insuficience. Důležité je správné načasování zahájení léčby; ta vykazuje největší efekt právě v počátečních stádiích onemocnění. Venofarmaka podáváme buď kontinuálně, nebo v zátěžových situacích a vývoj stavu pravidelně monitorujeme. **Největší zkušenosti jsou s diosminem, který je v našich podmínkách preferovaným venofarmakem s největším množstvím důkazů z kvalitních studií.** Je však třeba mít na paměti, že **léčba CVI musí být komplexní, a je nutné znát možnosti a limity různých terapeutických modalit.**

Literatura

1. Češka R, Štulc T, Tesář V, Lukáš M (eds). Interna. 3., aktualizované vydání. Praha: Triton, 2020.
2. Devenal Forte 1000 mg. SPC 2023. Dostupné na: www.sukl.cz.

3. Flebazol 500 mg. SPC 2022. Dostupné na: www.sukl.cz.
4. Karetová D, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Chronická žilní insuficience. Novelizace 2021. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP.
5. Kováčik F, Santorová A. Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC. Vnitr Lek 2021;67(3):184–186.
6. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2020;8:342–352.
7. Maříková A, Vachek J. Chronická žilní insuficience. Svět praktické medicíny 2020;2:54–57.
8. Musil D. Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020? Vnitr Lek 2021;67(3):143–148.
9. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol 2018;7(3):181–254.
10. Perrin M, Nicolaides A. The Updates International Guidelines on the management of chronic venous disorders of the lower limbs nad the place of venoactive drugs. Int Angiol 2013;32(Suppl. 1):106–107.
11. Rabe E, Guex JJ, Morrison N, et al. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. Phlebology 2013;28(6):308–319.
12. Ramelet AA, Boisseaub MR, Allegra C, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheology Microcirculation 2005;33:309–319.
13. Slíva J. Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti. Vnitr Léč 2019; 65(7–8):524–526.
14. Slíva J, Karetová D. Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC. Vnitr Lek 2021;67(1):63–66.
15. Štula M. Význam mikronizovaných flavonoidů v léčbě chronické žilní insuficience. PharmaNEWS 2021;9–10:8–10.
16. Votavová M, Zakiyanov O. Hemoroidální onemocnění ve zkratce. Svět praktické medicíny 2023;3:20–24.
17. Votavová M. Chronická žilní insuficience. Svět praktické medicíny 2021;5:87–90.
18. Vraníková B, Gajdziok J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Čes Slov Farm 2015;64:159–172.

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

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

Deyenal



Diosmin
450 mg

+

Hesperidin
50 mg

- ⊙ Bolavé nohy
- ⊙ Oteklé nohy

- ⊙ Těžké nohy
- ⊙ Křečové žíly



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

Vydura[®] 75 mg

perorální lyofilizát
rimegepant



Jedno snadné řešení pro různé migrenózní stavy¹

Lék pro akutní léčbu i profylaxi migrény¹

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: VYDURA[®] 75 mg perorální lyofilizát • **Složení:** Rimegepant sulfát, ekvivalentní 75 mg rimegepantu; a další pomocné látky. **Indikace:** Akutní léčba migrény s aurou nebo bez aury u dospělých. Preventivní léčba epizodické migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní ataky za měsíc. **Dávkování a způsob podání:** Akutní léčba migrény; doporučená dávka je 75 mg rimegepantu dle potřeby 1 × denně. Preventivní léčba migrény; doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den. Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu. Přípravek VYDURA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní reakce včetně závažné hypersenzitivity. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, má se léčba rimegepantem ukončit a má být zahájena vhodná terapie. Použití se nedoporučuje: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater; u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (CLcr < 15 ml/min); se souběžně podávanými silnými inhibitory CYP3A4 nebo se silnými inhibitory P-gp (při souběžném podání se nemá v průběhu 48 hodin podávat další dávka rimegepantu); se souběžně podávanými silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Nadužívání jakýchkoli léčivých přípravků určených k léčbě bolesti hlavy může zhoršit bolesti hlavy spojené s nadužíváním léků (Medication overuse headache, MOH). **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4, se selektivními inhibitory P-gp a BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření je vhodnější se během těhotenství užívání přípravku VYDURA vyhnout. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek VYDURA a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (u akutní léčby i profylaxe); gastrointestinální poruchy (nauzea); méně časté (akutní léčba); poruchy imunitního systému (hypersenzitivita zahrnující dyspnoe a závažnou vyrážku). Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivity. **Předávkování:** Léčba předávkování – podpůrné opatření zahrnujících monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Specifické antidotum pro léčbu předávkování rimegepantem není k dispozici. Vzhledem k vysokému stupni vazby na sérové bílkoviny není pravděpodobná významná eliminace rimegepantu dialýzou. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforovaný jednodávkový blister obsahující 2 × 1 nebo 8 × 1 nebo 16 × 1 perorální lyofilizát. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1645/001-003. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

Pfizer, spol. s r.o.

Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5,

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

PP-NNT-CZE-0117

 Pfizer