

Vnitřní lékařství

5

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA – MODERNÍ TRENDY ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

Antibiotická terapie nejčastějších infekcí v ambulantní praxi

Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí

Sekvenční terapie antibiotiky

Aktuální doporučení pro dávkování antibiotik u obézních pacientů

Zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Antitrombotická léčba při koronární angioplastice u nemocných s chronickým koronárním syndromem

KAZUISTIKY

Úprava terapie u hypertonika s orgánovým poškozením aneb aktivní přístup vede k účinné léčbě

CO JE NOVÉHO V ...

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

DOPORUČENÝ POSTUP

Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2024

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS
Praha a.s.**

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Hlavní téma – Moderní trendy antibiotické léčby

Téměř 40 % hospitalizovaných pacientů dostává v průběhu nemocničního pobytu antibiotika. Zatímco ve veterinární medicíně a hospodářských chovech zvířat došlo v posledních desetiletích k zásadnímu poklesu spotřeby antibiotik a také praktičtí lékaři mají funkční programy zaměřené na omezení neúčelné antibiotické preskripce (například vyšetřování CRP a streptokokových infekcí přímo v ordinaci, možnost porovnání antibiotické léčby mezi jednotlivými ordinacemi a pravidelné vzdělávání), v nemocniční sféře jsme dle údaje nahlášeného Českou republikou do Evropského centra pro kontrolu nemocí (ECDC) zemí s nejvyšší nemocniční spotřebou antibiotik z celé Evropské unie. Řada českých nemocnic nemá funkční antibiotický program, pozitivní listy antibiotik nebo odborné konzultanty antibiotické léčby.

Internisté diagnostikují a léčí na akutních příjmech nemocnic a na interních lůžkách pacienti se suspektní nebo potvrzenou infekcí velmi často. Přivítali jsme proto výzvu redakce, aby autoři ze Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP připravili pro respektovaný a postgraduálně zaměřený časopis Vnitřní lékařství několik článků shrnujících moderní trendy nemocniční antibiotické léčby.

Milan Trojáněk poskytuje praktický návod k léčbě infekcí, které řeší internista nejčastěji – postihují respirační a močový trakt. Marek Štefan dokládá s využitím vědecké evidence (EBM), že zkrácená léčba řady infekcí vede ke stejnému klinickému výsledku. Sdělení Pavla Dlouhého logicky navazuje návodem na sekvenční terapii antibiotiky, při které převod z úvodního nitrožilního podání na orální formu zlepšuje komfort pacienta, umožňuje dřívější propuštění do domácí péče a šetří náklady. Jan Strojil se věnuje antibiotické léčbě u specifické skupiny pacientů s nadváhou. Hynek Bartoš shrnuje zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči. A sérii uzavírá doporučený postup Společnosti infekčního lékařství pro OPAT – ambulantní parenterální antiinfekční léčbu, u které se podařilo od 1. 1. 2025 dojednat úhradu ze zdravotního pojištění také pro odbornost vnitřní lékařství.

Tak hezké čtení, a nezapomeňte – časy se mění a krabičku antibiotik již není potřeba dojídat do konce.

Pavel Dlouhý, předseda

Marek Štefan, vědecký sekretář

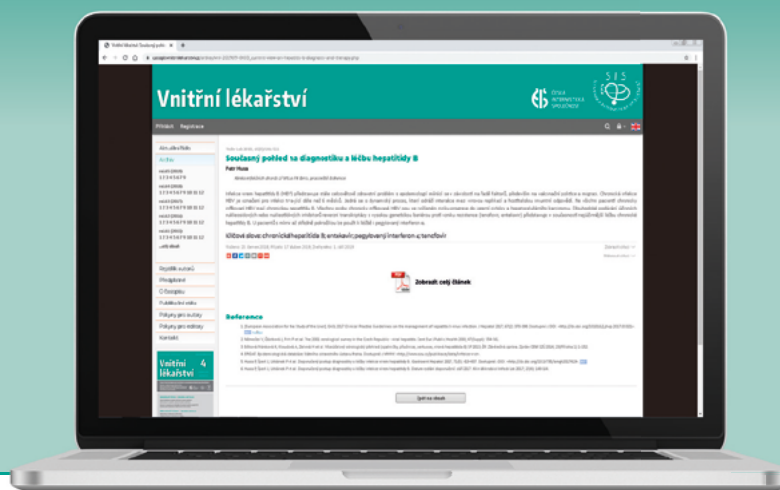
Společnost infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › kompletní **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Moderní trendy antibiotické léčby

Main topic – Modern trends in antibiotic therapy

Pavel Dlouhý - - - - - 271

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Antibiotická terapie nejčastějších infekcí v ambulantní praxi

Antibiotic therapy for the most common infections in outpatient practice

Milan Trojánek, Marek Štefan, Ludmila Bezdíčková, Michal Prokeš, Helena Žemličková - - - - - 276

Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí

Duration of antibiotic therapy of the most common bacterial infections

Marek Štefan - - - - - 284

Sekvenční terapie antibiotiky

Sequential antibiotic therapy

Pavel Dlouhý - - - - - 289

Aktuální doporučení pro dávkování antibiotik u obézních pacientů

Current recommendations for antibiotic dosing in obese patients

Jan Strojil - - - - - 295

Zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči

Specifics of antibiotic treatment in intensive care

Hynek Bartoš - - - - - 303

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Pilotní analýza využití inzulinové pumpy (CSII) pro léčbu seniorů s diabetem v České republice

Pilot Analysis of Insulin Pump (CSII) Utilization for the Treatment of Seniors with Diabetes in the Czech Republic

Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek, Iva Holmerová, Milan Kvapil

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Antitrombotická léčba při koronární angioplastice u nemocných s chronickým koronárním syndromem

Percutaneous coronary angioplasty for chronic coronary syndrome: the antithrombotic therapy

Ivo Varvařovský, Roman Miklík - - - - - 308

Adrenálně incidentální nádory

Adrenal incidentalomas

Ivana Ságová

Poruchy sekrece rastového hormonu a ich vplyv na kostnú kvalitu

Growth hormone secretion disorders and their impact on bone quality

Juraj Payer, Peter Jackuliak, Peter Vaňuga, Martin Kužma

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginin / indapamid / amlodipin



**NEČEKEJTE,
AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ**

TRIPLIXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE***: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podáványmi současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ***: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace**: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE***: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvín (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvín (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypertenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvín (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu** (viz body Upozornění a Interakce). Mimotožní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ***: **Zvláštní upozornění**: **Dvojnásobná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: dvojnásobná blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokádů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie**: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvín. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém**: přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitril/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitril/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedné blankyřidly. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vsadte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL-aférezí**: před každou aférezou dočasně vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzovaní pacienti**: zvažte použití jiného typu dialyzátu než jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: nezačínávejte užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jatrní kóma**: ukončit léčbu. **Fotosenzitivita**: ukončit léčbu. **Opatření pro použití**: **Renální funkce**: U některých hyperteniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku**: riziko náhlé hypertenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku**: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoliv diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolémií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: vyskytí se a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku**: hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvín, vyššího věku (> 70 let), diabetu mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokádů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvín. **Hypokalemie**: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemii, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvín nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčičky v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigována sérovou hořčičkou**. **Hladina vápníku**: hyperkalemie: před vyšetřením funkce příštítných tělísek ukončete léčbu. **Hladina hořčičky**: bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčičky močí, což může mít za následek hypomagnezémii**. **Renovaskulární hypertenze**: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvín a hladinu draslíku. **Suchý kašel**. **Ateroskleróza**: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize**. **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience**: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertroftická kardiomyopatie**: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici**: V případě inzulín-dependenčního diabetu mellitus zahajte léčbu iniciační nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Černoši**: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie**: přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater**: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová**: hyperurikemie: zvýšená tendence k zachvatům dny. **Starší pacienti**: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku**: v podstatě bez sodíku. **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem**: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti oka a obvykle se objevují během hodiny až týdnu po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší výsaze léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Sportovci**: tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE***: **Kontraindikován**: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvín. Mimotožní léčba. Sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se**: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvín, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), soli draslíku, dantrolen (inuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Výžadující zvláštní opatrnost**: baklofen, nesteroidní antiinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiidiabetika (inzulín, perorální antiidiabetika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epplerenon, spironolaktin), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amfetolín B (i.v. podání), glukokortikoidy (systémové předání), tetrakosaktid, stimulant lávativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxicitu účinných diuretik), indolany, diuretika; v těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčičku a EKG a v případě potřeby předhodnotit léčbu), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivita na alopurinol), digoxin, inhibitory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). **Výžadující určitou opatrnost**: antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současná podávání s inhibitory ACE), cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyklosporin, simvastatin. **Léky vyvolávající hyperkalemii****: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolaktin, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triplixam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA***: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: otoky. **Časté**: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie**. **Méně časté**: rinítida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostezie, třes, synkopa, diplopie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynaekostie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné**: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy, syndrom nepřiměřené sekrece antiidiuretického hormonu (SIADH)**; hypochloremie**, hypomagnezemie**, zčervenání**, anurie/oligurie**, akutní renální selhání**. **Velmi vzácné**: agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo**: Deplece draslíku s hypokalemii, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze, myopie, rozmanité vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: Nekardiogenní plnicí edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilací podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolémie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **VLASTNOSTI***: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretiky. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a odebírá hladké svalstvo cévních stěn. **BALení***: 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 5. 2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhm údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhm údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Úprava terapie u hypertonika s orgánovým poškozením aneb aktivní přístup vede k účinné léčbě

Arterial hypertension – chronic disease which needs an active and dynamic approach

Pavel Rutar

314

CO JE NOVÉHO V ... / NEWS IN ...

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

News in gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy

Dana Ďuricová, Ivana Mikoviny Kajzrlíková, Kateřina Košťálová, Lucie Zdrhová, Ondřej Urban, Václav Šmíd,

Přemysl Falt, Ilja Tachecí

318

DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE

Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

Periprocedural care, bleeding control and rules for the use of antithrombotics in patients with haemostatic disorders in liver disease

Jaromír Gumulec

326

**OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie**

OPAT – outpatient parenteral antimicrobial therapy

Marek Štefan, Pavel Dlouhý

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

**Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022**

Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022

Arian Taniwall, Jan Brož, Michala Lustigová, Lucia Fačkovcová, Jana Urbanová

ZE SPOLEČNOSTI / FROM THE SOCIETY

**Professor Kršek oslavil významné životní jubileum**

Professor Kršek celebrated a significant life milestone

Richard Češka

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2024

6

- HLAVNÍ TÉMA: Revmatologie
- Současné možnosti léčby komorových arytmií u srdečního selhání
- Vaskulitidy velkých tepen – nová klasifikace, nové léčebné možnosti
- Nové postupy v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie
- Indikace, specifika a úhrada senzorů pro pacienty s diabetem 2. typu
- Záněť a kardiovaskulární kontinuum
- ... a mnoho dalšího



VYJDE
V LISTOPADU

Antibiotická terapie nejčastějších infekcí v ambulantní praxi

Milan Trojánek¹, Marek Štefan^{1,2}, Ludmila Bezdíčková³, Michal Prokeš⁴, Helena Žemličková^{5,6}

¹Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra infekčního lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

³Katedra všeobecného praktického lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁴DrugAgency, Praha

⁵Ústav mikrobiologie 3. LF UK, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a SZÚ, Praha

⁶Národní referenční laboratoř pro antibiotika, SZÚ, Praha

Světová zdravotnická organizace (WHO) označila antimikrobiální rezistenci za jedno z největších rizik pro globální zdraví. V roce 2019 vedla antibiotická rezistence celosvětově k 4,95 milionu úmrtí. Hlavní příčinou je expozice bakterií antibiotikům, zejména v humánní medicíně, kde hraje roli i způsob a délka jejich užívání. Existují důkazy, že zlepšení antibiotické preskripce může vést ke snížení antimikrobiální rezistence. Většina antibiotik je předepisována ambulantním pacientům, zejména pro respirační infekce, kde jsou často užívána nevhodně. Pro zlepšení preskripce je nutné ovlivnit nejen množství předepsaných antibiotik, ale také preferovat antibiotika s nižším potenciálem pro rozvoj rezistence a menším vlivem na mikrobiotu hostitele (tzv. ekologická antibiotika). Cílem předkládaného textu je seznámit čtenáře s platnými doporučenými postupy Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) ČLS JEP pro terapii nejčastějších infekcí v ambulantní praxi a srovnat je s doporučenými postupy WHO, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) či vybraných odborných společností.

Klíčová slova: antibiotika, antimikrobiální rezistence, infekce kůže a měkkých tkání, infekce močových cest, primární péče, respirační infekce.

Antibiotic therapy for the most common infections in outpatient practice

The World Health Organization (WHO) has identified antimicrobial resistance as one of the leading risks to global health. In 2019, antibiotic resistance led to 4.95 million deaths worldwide. The primary cause is the exposure of bacteria to antibiotics, especially in human medicine. There is evidence that improving antibiotic prescriptions can reduce antimicrobial resistance. Most antibiotics are prescribed to outpatients, often for respiratory infections, where they are frequently overused. To improve clinical practice, it is necessary to influence not only the quantity of prescribed antibiotics but also to prefer antibiotics with a lower potential for developing resistance and collateral damage. The aim of this article is to present the current guidelines of SKAP CLS JEP for the treatment of the most common infections in outpatient practice and to compare them with the guidelines of WHO, NICE, and other societies.

Key words: antibiotics, antimicrobial resistance, bacteria, primary care, respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, urinary tract infections.

Úvod

Narůstající rezistenci bakterií na antibiotika označila Světová zdravotnická organizace (World Health Organization – WHO) za jedno

z největších rizik pro globální zdraví (1). Odhaduje se, že v roce 2019 došlo celosvětově k 4,95 mil. úmrtí v souvislosti s antibiotickou rezistencí (2). Je prokázáno, že hlavní příčinou rozvoje a šíření antimikrobiální rezistence

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha
mtrojane@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):276-283

Článek přijat redakcí: 18. 7. 2024

Článek přijat po recenzích: 9. 8. 2024

představuje expozice bakterií antibiotikům. V humánní medicíně pak svoji roli hraje i způsob a délka jejich užívání (3–5). Existují důkazy, že zlepšení antibiotické preskripce může vést ke snížení antimikrobiální rezistence (5–7). Uvádí se, že převážná většina antibiotik je předepsána ambulantním pacientům, zejména v primární péči. Nejčastější příčinu preskripce antibiotik v primární péči představují respirační infekce a infekce močových cest, přičemž u těchto indikací jsou antibiotika často užívána nevhodně (5, 8).

Pro zlepšení antibiotické preskripce je však nezbytné ovlivnit nejen množství předepsaných antibiotik (omezit neindikovanou preskripci, zkrátit délku terapie apod.), ale zejména preferovat antibiotika, která mají nižší potenciál indukovat či přispívat k dalšímu šíření antimikrobiální rezistence a/nebo mají menší vliv na mikroflóru hostitele, tj. vyvolávají menší tzv. kolaterální poškození (tzv. ekologická antibiotika). Tato antibiotika jsou precizně definována WHO v tzv. AWaRe klasifikaci (Access – Watch – Reserve), kterou Subkomise pro antibiotickou politiku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále jen SKAP ČLS JEP) implementovala i pro hodnocení kvality preskripce v ČR. AWaRe klasifikace dělí antibiotika do 3 kategorií: Access, Watch a Reserve, přičemž pro ambulantní preskripci jsou zásadní zejména první dvě kategorie. Antibiotika ze skupiny „Access“ patří mezi vhodnější antibiotika s nižším potenciálem pro rozvoj a šíření rezistence, proto bychom je měli v preskripci preferovat. Ideálně by měla tvořit alespoň 65 % veškeré antibiotické preskripce. Do této kategorie z běžně užívaných perorálních antibiotik patří např. fenoxymetylpenicilin, amoxicilin, amoxicilin/klavulanát, cefadroxil, flukloxacilin, kotrimoxazol, doxycyklin, metronidazol, klindamycin, nitrofurantoin či pivmecilinam. Naopak mezi riziková perorální antibiotika ze skupiny „Watch“, jejichž preskripci bychom měli omezit, patří např. cefuroxim axetil, cefprozil, makrolidy a azalidy (klaritromycin, azitromycin...), flurochinolony (ciprofloxacín...) nebo fosfomycin (9).

Podle zprávy Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (ECDC) dosáhla v roce 2022 celková preskripce antibiotik v ČR v ambulantním a nemocničním sektoru celkem 17,1 denních definovaných dávek (DDD), což je o něco méně než uváděný průměr zemí EU a Evropského hospodářského prostoru (19,4). Z hlediska kvantity preskripce v ambulantní sféře dosáhla ČR relativně dobrých výsledků (13,9 DDD) v porovnání s celoevropským průměrem (17,8), avšak velmi problematická je zejména kvantita preskripce v nemocnicích, kde ČR dosáhla nelichotivého prvenství jako země, která má suverénně nejvyšší spotřebu ze všech sledovaných států (3,15 DDD v ČR vs evropský průměr 1,6 DDD). Problematická je také struktura antibiotické preskripce, kdy ČR nedosahuje optimální hodnoty alespoň 65 % antiinfektiv ze skupiny Access dle AWaRe klasifikace WHO a zaostává pod celoevropským průměrem v preskripci právě těchto „ekologičtějších“ a méně rizikových antibiotik. V případě ambulantního sektoru lze za problematické označit především nadužívání cefalosporinů 2. generace (cefuroxim axetil), makrolidových a azalidových antibiotik (klaritromycin, azitromycin) (10).

Podle názoru autorů mezi hlavní obecné problémy v ambulantní preskripci v ČR patří: a) nadužívání nevhodných a rizikových antibiotik z kategorie Watch dle AWaRe klasifikace (zejména azitromycinu, klaritromycinu a ciprofloxacínu); b) užívání zbytečně širokospektrých beta-laktamových

antibiotik (preference amoxicilin/klavulanátu místo samotného amoxicilinu); c) relativně nízká preskripce úzkospektrého penicilinu (fenoxymetylpenicilinu) v indikovaných případech; d) nahrazování nedostupných antibiotik širokospektrými místo jiných dostupných s úzkým spektrem účinku; e) užívání zbytečně vysokých dávek antibiotik; f) nadbytečné prodlužování délky antibiotické terapie. Specificky pak podle jednotlivých typů infekcí mezi potenciální problémy patří: a) nadužívání antibiotik u akutních respiračních infekcí primárně virové etiologie a jejich záměna za infekce vyvolané tzv. atypickými agens; b) opomíjení indikovaného užití antivirotik u rizikových pacientů (např. terapie chřipky a covid-19 u rizikových pacientů); c) nadhodnocování rizika bakteriální superinfekce a atypické etiologie u respiračních infekcí; d) rozhodování o antibiotické terapii pouze „podle hodnoty CRP“ (léčba „CRPitidy“); e) „preventivní“ užívání antibiotik u pacientů s nesprávně vyhodnoceným zvýšeným rizikem bakteriální infekce bez předchozího vyšetření (exacerbace CHOPN, astma bronchiale, diabetes mellitus apod.); f) léčba asymptomatické bakteriurie; g) chybné stanovení diagnózy infekce močových cest u pacienta s primárně jiným infekčním fokusem a přítomnou asymptomatickou bakteriurií; h) léčba neinfekčních příčin syndromu červené nohy chybně diagnostikovaných jako erysipel.

V ambulantní péči při antibiotické preskripci je v naprosté většině případů možné dodržovat tzv. eskalační princip antibiotické terapie, který spočívá v tom, že iniciální antibiotická terapie by měla být volena antibiotikem s úzkým spektrem účinku s cílem postihnout nejčastější a potenciálně nejnebezpečnější vyvolávající agens (např. zaměření terapie na *S. pyogenes* v případě akutní tonzilitidy či *S. pneumoniae* v případě pneumonie). Tento princip se odlišuje od tzv. de-eskalačního, který se využívá v případě kriticky nemocných pacientů v intenzivní a resuscitační péči, kdy iniciální terapie pokrývá většinu možných původců infekce a na základě výsledků mikrobiologických vyšetření a průběhu onemocnění je přehodnocena a zredukována podle prokázaného vyvolávajícího agens (11). Účinnými nástroji snižování ambulantní preskripce antibiotik jsou také odložená preskripce (pacient je poučen za jakých okolností antibiotika nasadit, neužívá je ihned – ve většině případů není předpis ze strany pacienta vůbec uplatněn) a systém časných kontrol ke zhodnocení klinického stavu a (znovu)zvážení indikace antibiotik (safety netting).

Velkým tématem je také délka antibiotické terapie. Délka klasických antibiotických režimů v naprosté většině případů překvapivě nevychází ze sofistikovaných klinických studií, ale pouhé empirie a expertního rozhodování. Proto nové studie a analýzy na základě principů EBM (evidence based medicine) přinesly tolik potřebná data prokazující, že u řady komunitních (ale i nemocničních) infekcí je možné zcela bezpečně zkrátit délku antibiotické terapie bez zvýšení rizika rekurence infekce, zvýšení mortality či morbidity. Naopak je doloženo snížení množství nežádoucích účinků terapie. Toto bylo jednoznačně prokázáno např. v terapii appendicitidy (4–5 vs. 10–14 dnů), akutní pyelonefritidy (7 vs. 14 dnů), akutní sinusitidy (3 vs. 10 dnů), akutní tonzilofaryngitidy (5 vs. 10 dnů), komunitní pneumonie (5 vs. 10 dnů) či flegmóny (5 vs. 10 dnů) (12, 13).

Zároveň při srovnání dávkování antibiotik v českých doporučeních s kvalitními zahraničními zdroji je evidentní, že doporučené dávky

antibiotik jsou v ČR výrazně vyšší. Jedním z příkladů je dávkování amoxicilinu. Primárně hlavním důvodem pro užití zvýšeného dávkování je fakt, že v případě infekce vyvolané *S. pneumoniae* se sníženou citlivostí na penicilin lze pacienta bezpečně vyléčit užitím vyšších dávek aminopenicilinů. Tyto kmeny se však v ČR téměř nevyskytují. Zároveň lze uvést, že kvalitní zahraniční zdroje i doporučené postupy pracují s dávkami aminopenicilinů nižšími, než je v ČR obvyklé (WHO, Sanford Antibiotic Guide, Micromedex, Medscape, NICE apod.) (14–19). Studie v dětském věku prokázala, že i v zemích s výskytem pneumokoků se sníženou citlivostí na penicilin bylo nižší dávkování aminopenicilinů non-inferorní ke zvýšenému, rozdíl byl pouze v četnosti nežádoucích účinků terapie (20). Rovněž v případě antibiotické terapie akutní otitidy není paušálně celoevropsky užívané zvýšené dávkování aminopenicilinů (21).

V následujícím přehledu nejčastějších infekcí bude uvedena empirická antibiotická terapie vycházející z doporučeného postupu Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP) ČLS JEP a WHO doplněná o vybraná doporučení NICE (National Institute for Health and Care Excellence) či odborných společností. Uvedené dávkování je platné pro dospělou populaci.

Akutní respirační infekce

Akutní respirační infekce jsou nejčastějším důvodem antibiotické preskripce v ambulantní praxi. Zároveň však představují i nejčastější příčinu chybného či neindikovaného podání antibiotik. Za obvyklé chyby lze označit přehnané spoléhání na diagnostické metody či výsledky laboratorních vyšetření (nebo naopak neuplatnění běžně dostupných POCT – point of care testing – vyšetření v indikovaných případech, např. „Streptestu“), nesprávné posouzení mikrobiologického nálezu běžné flóry kolonizující horní cesty dýchací jako původce infekce, nadhodnocování významu bakteriální superinfekce, atypických agens či rizikovosti chronických onemocnění („preventivní“ užívání antibiotik) nebo naopak podcenění role virových agens a nepodání antivirotik u rizikových skupin pacientů (chřipka, covid-19) (19, 22–25).

Je mylné domnívat se, že podání antibiotik u primárně virových infekcí může mít významnější pozitivní efekt. Zásadní dvě studie prokazují, že u pacientů s projevy akutní bronchitidy nemělo podání antibiotik (azitromycin či amoxicilin/klavulanát) žádný vliv na délku trvání symptomů nebo prognózu pacienta. Antibiotická terapie tudíž pro pacienta představuje pouze riziko z potenciálních nežádoucích účinků (19, 26, 27).

Akutní zánět středouší

Definice: Náhle vzniklý exsudativní zánět postihující středoušní dutinu, obvykle virového, vzácněji bakteriálního původu. Jde o onemocnění typicky dětského věku postihující obvykle kojence, batolata a děti předškolního věku. Ve značném procentu případů se jedná o onemocnění s dobrou prognózou nevyžadující antibiotickou terapii. Většina případů je vyvolána virem, zejména rhinovirem, RSV, koronaviry, virem chřipky apod. Z bakterií se uplatňují nejčastěji *S. pneumoniae*, dále pak *H. influenzae*, vzácně *M. catarrhalis* a *S. pyogenes*.

Antibiotika se zvažují zejména u dětí do 2 let věku, při bilaterálním postižení nebo u závažného průběhu (přetrvávající febrilie či závažné celkové projevy, bolest ucha nereagující na analgetika trvající více než

48 hodin apod.). Podání antibiotik je doporučeno, trvá-li sekrece z ucha déle než 2 dny, u dětí s kochleárním implantátem a s jednostrannou hluchotou či nezlepší-li se příznaky do 3 dnů nebo dojde-li ke zhoršení stavu (22). Podle doporučení České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP nejsou antibiotika vyžadována u pacientů s onemocněním ve stavu tubární okluzy a exsudace, případně u pacientů s nekomplikovanou otitidou ve stadiu supurace po provedení tympanocentézy za podmínky otoskopické kontroly do 3–5 dnů (28).

Podle doporučení SKAP je antibiotikem první volby fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg), nedojde-li ke zlepšení stavu do 48 hodin od začátku symptomů, pak je doporučena změna za amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů) (22). Tato doporučení vychází ze skandinávského přístupu (Dánsko, Švédsko, Norsko), kdy právě peniciliny s úzkým spektrem účinku jsou považovány za léky první volby s cílem omezit nežádoucí účinky a negativní dopad antibiotické terapie na rozvoj rezistence (21). V případě akutní otitidy totiž nejvýznamnější agens z hlediska možných komplikací představují grampozitivní koky dobře citlivé na penicilin (*S. pneumoniae* a *S. pyogenes*), zatímco infekce vyvolané netypovatelnými kmeny *H. influenzae* (kmeny bez pouzdra nevyvolávající invazivní infekce) a *M. catarrhalis* mají nízké riziko rozvoje komplikací a ve vysokém procentu případů dochází k úzdavě i bez antibiotické terapie. Uvádí se, že ke spontánnímu ústupu otitidy dojde až u 80 % pacientů během 2 až 14 dnů, přičemž úzdava bez antibiotické léčby byla popsána zejména v případě infekce *M. catarrhalis* (90 %) a *H. influenzae* (50 %) (29).

WHO jako lék první volby uvádí amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů), event. jako lék druhé volby amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5 dnů). Infekce rezistentními kmeny (např. *H. influenzae* produkující beta-laktamázu) je asociována s předchozí antibiotickou terapií amoxicilinem v posledních 3 měsících a/nebo rekurencí onemocnění (více než 4 epizody otitidy/rok) (19). Amoxicilin (dávkování pro dospělé není uvedeno) je také uveden jako lék první volby v doporučeních České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP (28). Úzkospektré beta-laktamy (konkrétně amoxicilin) zůstávají účinnými antibiotiky s nízkým rizikem terapeutického selhání či rekurence i v době, kdy spolu se zvyšující se proočkovností proti pneumokokovým infekcím může narůstat podíl infekcí vyvolaných netypovatelnými kmeny *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (30).

Akutní zánět dutiny nosní a vedlejších dutin nosních

Definice: Zánětlivé postižení dutiny nosní a vedlejších dutin nosních (VDN) trvající méně než 4 týdny. Běžné virové respirační infekce postihující horní cesty dýchací (např. akutní rhinofaryngitida) jsou obvykle doprovázeny změnami ve vedlejších dutinách, proto hovoříme o tzv. akutní rhinosinuitidě. Klinická definice onemocnění vychází z koncepce EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) a je odlišná pro ORL specialisty a primární péči. Definice pro ORL lékaře kombinuje vybrané symptomy s přítomnými změnami na CT VDN či endoskopickými známkami sinusitidy. V případě primární péče a ostatních oborů je definice pouze klinická a u nekomplikované rhinosinuitidy není vyžadováno provedení rhinoendoskopického ani

zobrazovacího vyšetření (CT či RTG VDN). Akutní rhinosinusitida se podle symptomů a typu postižení klasifikuje na a) běžnou rýmu / akutní virovou rhinosinusitidu (trvání příznaků méně než 10 dnů), b) akutní povirovou rhinosinusitidu (zhoršení příznaků po 5 dnech trvání či přetrvávání symptomů déle než 10 dnů a méně než 12 týdnů), c) akutní bakteriální sinusitidu (23, 31). Z praktických důvodů pro potřeby lékařů interních oborů níže uvádíme pouze definici akutní bakteriální sinusitidy, u které je event. zvažována antibiotická terapie.

Akutní bakteriální sinusitida představuje pouze malé procento případů (0,5 až 2 %) a je definována přítomností nejméně 3 z následujících symptomů: a) zkalený výtok a purulentní sekrece v dutině nosní (často jednostranně), b) bolest ve tváři (často jednostranně), c) horečka nad 38 st. C, d) zvýšené CRP, e) bifazický průběh infekce. V etiologii se uplatňují obdobná agens jako v případě akutní otitidy (14, 19, 23, 31).

Léčba nekomplikované sinusitidy je obvykle pouze symptomatická. Indikována jsou antipyretika/analgetika, dekonsternční kapky mají omezený benefit, u osob starších 12 let lze zvážit podání intranazálních kortikosteroidů (avšak podle novějších dat je jejich efekt u nealergické rhinitidy diskutabilní (14)), antihistaminika mají benefit pouze u současné alergické rhinitidy. Antibiotická terapie není paušálně indikována u všech pacientů, kteří splní výše uvedená kritéria pro akutní bakteriální sinusitidu, a její indikace závisí na stavu pacienta a klinickém rozhodnutí lékaře. Antibiotická terapie by měla být zvažována zejména u pacientů: a) při přítomnosti závažných příznaků přetrvávajících více než 3 dny (teplota nad 39 st. C + purulentní sekrece z nosu a/nebo výrazná jednostranná bolest tváře či zubu), event. dále b) při náhlém nebo výrazném zhoršení příznaků po předchozím zlepšení (bifazický průběh), c) pokud nedojde ke zlepšení příznaků do 10 dnů od začátku onemocnění. V případě podezření na komplikace (např. periorbitální edém, protruze bulby, diplopie, oftalmoplegie, zhoršení bolestí hlavy, rozvoj známek meningeálního dráždění apod.) je nutné vyšetření specialistou a většinou hospitalizace pacienta (19, 23, 31).

Podle doporučení SKAP je lékem první volby fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5–7 dnů; 1 MIU = 590 mg), event. alternativně nedojde-li ke zlepšení stavu do 48 hodin amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5–7 dnů). Při podezření na odontogenní původ fenoxymetylpenicilin společně s metronidazolem (500 mg/8 hod./5–7 dnů) a chirurgická sanace ložiska. Volba penicilinu s úzkým spektrem účinku vychází z principu, že u akutní sinusitidy představují nejvýznamnější a nejrizikovější etiologická agens grampozitivní koky v našich podmínkách dobře citlivé na penicilin (*S. pneumoniae*) a cílem je vybrat antibiotikum s malým vlivem na rozvoj a šíření rezistence (23). Fenoxymetylpenicilin jako antibiotikum první volby uvádí dánské, švédské, norské i britské NICE doporučené postupy (32–35). Randomizovaná dvojité zaslepená kontrolovaná studie neprokázala při sledování klinického stavu a radiologického korelátu (CT VDN) významnější rozdíl při užití penicilinu či amoxicilinu (36).

Akutní faryngitida a tonzilofaryngitida

Definice: Infekční zánětlivé postižení hltanu a patrových mandlí nejčastěji vyvolané virem, méně často bakteriemi. Až 80 % případů onemocnění je vyvoláno virem a představuje častou příčinu nevhodného

použití antibiotik v primární péči. Mezi nejčastější etiologická agens patří běžné respirační viry, v případě syndromu infekční mononukleózy se uplatňuje EBV. Z bakterií onemocnění vyvolává *S. pyogenes*, vzácněji betahemolytické streptokoky skupiny C a G, anaerobní bakterie (*Fusobacterium necrophorum*) či *A. haemolyticum*. Mezi vzácné příčiny akutní tonzilofaryngitidy dále patří akutní retrovirový syndrom (první stadium infekce HIV), event. jiné pohlavně přenosné nákazy (*N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*), akutní toxoplazmóza, tularémie či difterie (*C. diphtheriae*).

V rozhodování o zahájení antibiotické terapie je zásadní zejména klinický obraz. Pro odlišení infekce *S. pyogenes* lze využít tzv. Centorova kritéria zahrnující: a) věk 3–14 let, b) exsudace na tonzilách, c) absence kašle, d) submandibulární lymfadenopatie, e) horečka nad 38 st. C. Při přítomnosti každého z příznaků se přičítá 1 bod, v případě, že je pacient starší 44 let bod se odčítá. Centorovo skóre 4 a více bodů svědčí s vysokou pravděpodobností o streptokokové infekci a je doporučeno zahájení antibiotické terapie. Pokud je skóre 3, doporučuje se provést rychlý test na přítomnost streptokokového antigenu/výtěr a při pozitivním výsledku antibiotickou terapii zahájit, v případě skóre 2 a méně je pravděpodobnost streptokokové etiologie nízká a antibiotická terapie se nezahajuje. V případě provedení „Streptestu“ u pacientů s Centorovým skóre pod 3 či zcela asymptomatických osob se zvyšuje pravděpodobnost záchytu komenzálního osídlení a nadbytečné antibiotické léčby. Antibiotika lze event. zvážit, dojde-li ke zhoršení příznaků či jejich přetrvávání po dobu více než 5 až 7 dnů. Vyšetření specialistou a antibiotická terapie je indikována při podezření na komplikace (25).

Antibiotikum první volby je fenoxymetylpenicilin (1–1,5 MIU/8 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg) (25). Randomizovaná kontrolovaná švédská studie prokázala, že 5denní terapie streptokokové tonzilofaryngitidy fenoxymetylpenicilem (800 mg/6 hod.) je non-inferiorní vůči 10dennímu režimu (1 000 mg/8 hod.) (37). Původní 10denní režim v sobě zahrnoval i profylaktické podání (od 6. do 10. dne) s cílem zamezit reinfekci v časně rekonvalescenci, a tím omezit riziko rozvoje revmatické horečky; léčba penicilem je de facto její primární prevencí. V současné době se však revmatická horečka v Evropě nevyskytuje, přičemž důvodem je, že ve vyspělých zemích necirkulují kmeny s revmatogenním potenciálem (rizikovými M proteiny) (38, 39). Antibiotická terapie či prodloužené podávání nemá vliv na případný rozvoj poststreptokokové glomerulonefritidy (25). Rizika z prodlouženého podávání antibiotik tak již převyšují možný benefit. Studie francouzských autorů z roku 2014 uvádí, že v současnosti by stála prevence vzniku pouhého 1 případu revmatické horečky ve Francii díky prodloužené (10denní) terapii více než 2 mil. euro (40). Velmi obdobně k délce terapie přistupuje WHO, které rovněž jako lék první volby doporučuje fenoxymetylpenicilin (800 klU/6 hod.; 1 MIU = 590 mg) či amoxicilin (500 mg/8 hod.) a v případě zemí s nízkým výskytem revmatické horečky pouze po dobu 5 dnů (19). U pacientů s recidivujícími tonzilofaryngitidami je možné zvážit zajištění i. m. benzatinpenicilem po dobu respirační sezóny (25).

V souvislosti s vyšším výskytem invazivních streptokokových infekcí v sezóně 2022/23 bylo ve Velké Británii v prosinci 2022 přechodně pozastaveno používání relativně striktních doporučení využívajících Centorův skórovací systém pro indikaci antibiotické terapie u akutní

tonzilofaryngitidy. Avšak 16. února 2023 po poklesu počtu případů invazivních infekcí byla NICE doporučení znovu zavedena do rutinní klinické praxe (41). Proto i u nás by přechodný vzestup invazivních streptokokových infekcí v době po rozvolnění proticovidových opatření neměl být důvodem pro zpochybňování zkrácené antibiotické terapie.

Akutní bronchitida

Definice: Akutní infekce vyvolaná nejčastěji virem postihující průdušnici a průdušky projevující se kašlem, případně celkovými příznaky.

Mezi nejčastější původce patří respirační viry, zejména rhinoviry, virus chřipky a parainfluenza, RSV, metapneumovirus, adenoviry či koronaviry. V méně než 10 % případů se mohou uplatňovat i *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* a *B. pertussis*. U pacientů bez významnějších komorbidit (např. CHOPN) není mikrobiologická diagnostika či antibiotická terapie indikována. Kašel obvykle trvá 1 až 3 týdny, ale může perzistovat i po delší dobu. Změna charakteru a barvy sputa není indikací pro iniciaci antibiotické terapie. Léčba je symptomatická, podle lokálních zvyklostí se podávají antipyretika, antitusika či mukolytika, v případě spastických projevů event. bronchodilatancia (19). V klinických studiích bylo prokázáno, že antibiotická terapie nemá vliv na délku trvání symptomů nebo prognózu pacienta (19, 26, 27), a to i u dokumentovaných případů vyvolaných atypickými patogeny.

Zásadní roli hraje vyšetření za účelem vyloučení léčitelných virových infekcí zejména u rizikových pacientů (COVID-19, chřipka) nebo pneumonie pomocí RTG. V rámci diferenciální diagnostiky se stále více uplatňuje také point of care ultrazvuk (POCUS).

Komunitní pneumonie

Definice: Infekce respiračních bronchiolů, plicních alveolů či intersticia vzniklá u osob, které nebyly hospitalizovány v posledních dvou týdnech a diagnóza byla stanovena ambulantně či nejpozději do 2 dnů od přijetí do nemocnice (15, 24).

Pneumonie je klinicky definována jako radiologický nález čerstvých infiltrativních změn v plicním parenchymu a přítomnost nejméně dvou příznaků infekce respiračního traktu (horečka, kašel, dušnost, zvýšená produkce sputa, bolest na hrudi apod.) (15, 19, 24).

V etiologii infekce v dospělém věku se uplatňují především bakterie (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, ale i gramnegativní tyčinky či anaerobní bakterie), avšak podle nových zjištění je značná část případů komunitní pneumonie (až téměř 25 %) vyvolána virem. Z virů se uplatňují zejména chřipka A/B, RSV, hMPV, koronaviry, případně rhinoviry, viry parainfluenza či adenoviry (19, 24, 42). Naopak ukazuje se, že role tzv. atypických bakterií, zejména chlamydií a mykoplazmat, v etiologii komunitní pneumonie byla v minulosti spíše nadhodnocena a mezi hlavní vyvolávající patogeny u dospělých patří *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (u pacientů s CHOPN), *S. aureus* (pochřipková pneumonie), *L. pneumophila* a *K. pneumoniae* (43).

V ambulantní praxi je zásadní především stanovit, zda se jedná o případ nekomplikované pneumonie, kterou lze léčit ambulantně, či zda pacient vyžaduje hospitalizaci (19). K tomu lze užít jednoduchý skórovací systém CRB-65, který hodnotí přítomnost následujících faktorů: a) zmatenost, b) tachypnoe (DF 30 a více/min.), c) hypotenze (systolický TK

méně 90 mm Hg nebo diastolický TK méně 60 mm Hg) a d) věk 65 let a více. Pacient, který nesplní žádný z rizikových faktorů, má nízké riziko úmrtí a může být léčen ambulantně. Naopak u pacientů s 3 a 4 body je hospitalizace jednoznačně doporučena. Stav je však vždy nutné posoudit individuálně. Významnou roli může hrát i přítomnost závažného/dekompenzovaného chronického onemocnění. Závažný průběh rovněž může naznačovat přítomnost dalších rizikových symptomů a fyzikálních nálezů, jako je dušnost, cyanóza, saturace hemoglobinu kyslíkem 92 % a nižší, synkopa či hemoptýza (24).

V případě ambulantní léčby je pro pacienty do 65 let věku a bez přidružených komorbidit empiricky doporučena terapie amoxicilinem (500 mg/8 hod./5 dnů), event. při podezření na atypickou etiologii doxycyklin (100 mg/12 hod./5 dnů). U pacientů starších 65 let či s přidruženými komorbiditami (chronické kardiovaskulární onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest, jater, ledvin, diabetes mellitus, asplenie, nádorové onemocnění apod.) je doporučena kombináční terapie amoxicilin/klavulanátem (625 mg/8 hod./5 dnů) s doxycyklinem (100 mg/12 hod./5 dnů). Dávka amoxicilinu může být navýšena podle hmotnosti pacienta a délka terapie prodloužena, pokud pacient není klinicky stabilní 5. den terapie (24).

WHO doporučuje jako lék první volby u nekomplikované pneumonie amoxicilin (1 g po 8 hod. po dobu 5 dnů), event. fenoxymetylpenicilin (800 kIU/6 hod./5 dnů; 1 MIU = 590 mg), případně jako lék druhé volby amoxicilin/klavulanát (1 000 mg/8 hod./5 dnů) či doxycyklin (100 mg/12 hod./5 dnů). V případě pacientů s CRB-65 skóre 2 a více doporučuje zvážit koadministraci beta-laktamu s klaritromycinem (500 mg/12 hod./5 dnů). Délka terapie dle WHO je rovněž stanovena na 5 dnů s možností prodloužení u pacientů, kteří nedosáhnou klinické stability 5. den terapie.

Britská doporučení NICE uvádí u komunitní pneumonie s mírným průběhem (podle klinického úsudku lékaře či při CRB-65: 0) jako lék první volby amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů), u pacientů se středně závažným průběhem (dle klinického posouzení stavu či při CRB-65: 1–2) amoxicilin (500 mg/8 hod./5 dnů) spolu s klaritromycinem (500 mg/12 hod./5 dnů) v případě podezření na atypickou etiologii (15, 44).

Infekce močových cest a asymptomatická bakteriurie

Infekce močových cest představují společně s respiračními infekcemi dvě nejčastější příčiny antibiotické preskripce v primární péči. Mezi časté chyby, se kterými se v této oblasti setkáváme, patří mylné označení přidružené asymptomatické bakteriurie (ABU) za zdroj infekce u pacienta (zejména u nemocných vyššího věku či s kognitivním deficitem, kdy je obtížné zjistit přesné symptomy) a screening či dokonce terapie asymptomatické bakteriurie u vybraných skupin pacientů, kde není indikována (19, 45–47). Klinické rozhodování je často ovlivněno chybnou interpretací močového nálezu (moč chemicky a sediment). Přítomnost bakterií či leukocytů v moči má poměrně vysokou negativní prediktivní hodnotu, tj. při negativním nálezu je pravděpodobnost infekce močových cest malá. Avšak test má velmi nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, tzn. nález leukocytů a bakterií v moči nepotvrzuje přítomnost infekce močových cest (19, 48).

Z praktického hlediska byla definována kategorie tzv. nekomplikovaných infekcí močových cest u pacientů s nízkým rizikem komplikací a s možností zkrácení délky antibiotické terapie. Mezi tzv. nekomplikované infekce se řadí infekce dolních či horních močových cest u premenopauzálních žen, které nejsou těhotné, nejsou u nich známy relevantní anatomické či funkční abnormality močových cest či významné komorbidity (49). V následujícím textu bude zmíněna asymptomatická bakteriurie a nekomplikovaná akutní cystitida a pyelonefritida.

Asymptomatická bakteriurie

Definice: Přítomnost signifikantního množství bakterií v moči (kulturně prokázáno) u pacientů bez klinických příznaků nebo známek infekce močových cest.

ABU odpovídá fyziologické kolonizaci močových cest komenzálními bakteriemi a paradoxně chrání močové cesty před infekcí patogenními bakteriemi. ABU je častá, její incidence narůstá s věkem, vyskytuje se až u 10 % těhotných, 27 % diabetiků a 50 % seniorů v zařízeních následné péče. Asymptomatickou bakteriurii není možné od infekce močových cest odlišit na základě kvantitativního stanovení bakterií či přítomnosti a počtu leukocytů (45, 49).

Podle nových doporučení je asymptomatická bakteriurie indikována k léčbě pouze v graviditě a u pacientů před plánovaným invazivním urologickým výkonem, během kterého dojde k porušení integrity sliznice. ABU není indikována k terapii u pacientů před ortopedickým či kardiokirurgickým výkonem, po transplantaci ledviny, u diabetiků, u jinak zdravých žen či žen po menopauze nebo pacientů s morfologickým či funkčním postižením močových cest (45, 49).

Pro terapii ABU v graviditě je indikován nitrofurantoin (50–100 mg/6 hod./7 dnů, event. v případě formy s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./7 dnů), antibiotikum nelze podat v peripartálním období, pivmecilinam (400 mg úvodní dávka, poté 200 mg/8 hod./7 dnů) či amoxicilin (500 mg/8 hod./7 dnů) dle citlivosti kmene (45).

Akutní a recidivující nekomplikovaná cystitida

Definice: Akutní sporadické nebo recidivující zánětlivé onemocnění postihující sliznici močového měchýře u osob splňujících definici nekomplikované infekce močových cest.

Jedná se o velmi časté onemocnění zejména u žen. Uvádí se, že alespoň jedna epizoda cystitidy postihne až 1/2 všech žen. K infekci dochází typicky ascendentní cestou a nejčastěji se uplatňují *E. coli*, *K. pneumoniae* či *S. saprophyticus*.

Mezi příznaky infekce patří dysurie, polakisurie či bolest za stydkou spojenou a absencí vaginálního výtoku. Vzhledem k vysoké specificitě příznaků není pro stanovení diagnózy nutné chemické vyšetření moči a močového sedimentu. Kultivační vyšetření moči rovněž není indikováno u všech pacientek, doporučeno je při podezření na možnou infekci horních cest močových, u atypického průběhu a v případě, že nedojde k očekávanému ústupu obtíží či při recidivě do 4 týdnů (46, 49).

Antibiotická terapie by měla být založena na podání léčiv vylučovaných pouze do moči, antibiotika se systémovým účinkem by měla být užívána až jako alternativa (46, 49). Antibiotikum první volby empiricky představuje nitrofurantoin (50 mg/6 hod./3 dny, event. v případě formy

s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./3 dny), alternativně lze užít pivmecilinam (400 mg úvodní dávka, poté 200 mg/8 hod./3 dny) či trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) (46).

Britská NICE doporučení uvádí shodně jako lék první volby nitrofurantoin (50 mg/6 hod./3 dny, event. v případě formy s prodlouženým uvolňováním 100 mg/12 hod./3 dny) nebo trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) (50). WHO doporučuje na shodné úrovni: nitrofurantoin (100 mg/12 hod./5 dnů), kotrimoxazol (960 mg/12 hod./3 dny), trimetoprim (200 mg/12 hod./3 dny) a amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./3–5 dnů) (19). Doporučení Evropské urologické asociace (EAU) zahrnují nitrofurantoin (50–100 mg/6 hod./5 dnů), pivmecilinam (400 mg/12 hod./3–5 dnů) či fosfomycin (3 g jednorázově) (49). Perorální fosfomycin je však řazen do kategorie „Watch“ v rámci AWaRe klasifikace a v případě parenterální aplikace je významným rezervním antibiotikem u infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi, proto jeho rutinní užití pro terapii nekomplikovaných infekcí není žádoucí (9). Rovněž tak byla u nekomplikované cystitidy prokázána vyšší klinická účinnost 5denní terapie nitrofurantoinem ve srovnání s jednorázovou aplikací fosfomycinu (51). EAU zdůrazňuje, že je vhodné vyhnout se antibiotikům se systémovou distribucí (např. aminopenicilinům či fluorochinolonům) (49).

Za rekurentní cystitidu se označuje 3 a více epizod akutní cystitidy/rok či 2 a více epizod za 6 měsíců. Jedná se o relativně častý stav, který postihuje i jinak zdravé ženy, proto u žen do 40 let bez jiných komorbidit není indikováno extenzivní vyšetřování (cystoskopie, ultrasonografie apod.). U premenopauzálních žen je doporučeno zvýšit p. o. příjem tekutin, u postmenopauzálních je doporučena vaginální hormonální substituční terapie. EAU doporučuje užití imunoaktivní profylaxe, přípravků s kyselinou hippurovou, postkoitální či kontinuální profylaxi nebo samoléčbu v případě rozvoje epizody akutní cystitidy. Jako tzv. slabá doporučení EAU uvádí užití lokálních či systémově podaných probiotik, přípravků s D-mannózou či brusinkovým extraktem nebo endovezikální instilace kyseliny hyaluronové (49). Pro postkoitální profylaxi je doporučen nitrofurantoin 100 mg 1 tbl. či trimetoprim 100 mg jednorázově (46).

Akutní nekomplikovaná pyelonefritida

Definice: Akutní zánětlivé onemocnění postihující ledvinou pánevičku a parenchym u osob splňujících definici nekomplikované infekce močových cest.

K infekci dochází obvykle ascendentní cestou a mezi nejčastější původce patří *E. coli* či *K. pneumoniae*. Přestože infekce může být až v 1/3 případů doprovázena bakteriemi má onemocnění obvykle dobrou prognózu.

Onemocnění je indikováno k antibiotické terapii, přičemž empiricky je doporučeno užití amoxicilin/klavulanátu (625–1 000 mg/8 hod./7–10 dnů). Alternativně při prokázání citlivosti kmene lze zvolit kotrimoxazol (960 mg/12 hod./7–10 dnů).

NICE uvádí na stejné úrovni pro empirickou terapii nekomplikované pyelonefritidy cefalexin (500 mg/8–12 hod./7–10 dnů), amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5–7 dnů), trimetoprim (200 mg/12 hod./14 dnů) a ciprofloxacin (500 mg/12 hod./7 dnů). V případě amoxicilin/klavulanátu a trimetoprimu je užití podmíněno citlivostí vyvolávajícího kmene a u ciprofloxacinu je zdůrazněno riziko nežádoucích účinků (52).

Doporučení SKAP i EAU shodně zdůrazňují, že v léčbě pyelonefritidy není možné užít léky, které nemají dostatečný průnik do renálního paren-

chymu, jako je nitrofurantoin, fosfomycin či pivmecilinam (47, 49). EAU uvádí, že v případě ambulantní léčby pyelonefritidy je doporučeno užití fluorochinolonů, přičemž jako lék první volby uvádí ciprofloxacin (500–750 mg/12 hod./7 dnů). Shodné doporučení uvádí v případě mírně probíhající akutní pyelonefritidy i WHO. EAU dále doporučuje provedení ultrazvukového vyšetření k vyloučení akutních urologických komplikací (19, 49). Z hlediska racionální antibiotické terapie však doporučujeme v daném případě užití beta-laktamových antibiotik, které patří do skupiny Access dle WHO.

Infekce kůže a měkkých tkání

Impetigo

Definice: Pyogenní bakteriální infekce povrchových struktur kůže.

Primární impetigo je nakažlivé infekční onemocnění postihující neporušenou kůži. V dospělém věku je častější tzv. sekundární impetiginizace jiné dermatózy. Mezi hlavní původce patří *S. aureus* a *S. pyogenes*.

Základ terapie nekomplikovaných forem představuje mechanické odstranění krust pomocí vody a mýdla. U vybraných forem nebulózního impetiga lze užit lokální antiseptika (chlorhexidin). U nebulózního impetiga s vícečetnými lézemi je ke zvážení antibiotická terapie (topická či systémová), v případě bulózního impetiga a ektymy je doporučena systémová antibiotická terapie. Pro topickou terapii lze užit mupirocin, event. kyselinu fusidovou či neomycin s bacitracinem (riziko kontaktní dermatitidy). Pro systémovou antibiotickou terapii se doporučuje flukloxacilin (500 mg/6–8 hod./5–7 dnů), event. alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů) (53).

WHO doporučuje preferovat topickou antibiotickou terapii před systémovou, umožňuje-li to klinický stav pacienta (2% mupirocin), v případě systémové antibiotické terapie uvádí kloxacilin (500 mg/6 hod.) či cefalexin (500 mg/8 hod.) (19).

Britská doporučení NICE uvádí jako topické antiseptikum 1% peroxid vodíku (2–3x denně/5 dnů), pro topickou antibiotickou terapii 2% kyselinu fusidovou (3x denně/5 dnů), alternativně 2% mupirocin (3x denně/5 dnů, v případě rezistence kmene na kyselinu fusidovou) a pro systémovou antibiotickou terapii flukloxacilin (500 mg/6 hod./5 dnů) (54).

Erysipel a flegmóna

Definice (erysipel): Povrchové zánětlivé postižení kůže (epidermis, papilární dermis) s typickým šířením podél lymfatických cest.

Definice (flegmóna): Hlubší zánětlivé postižení kůže (epidermis, dermis, tela subcutanea), může být doprovázeno rozvojem kožního abscesu.

Hlavním etiologickým agens v případě erysipelu je *S. pyogenes*. Přestože v případě flegmóny představuje pyogenní streptokok rovněž nejčastější etiologické agens, uplatňovat se mohou i jiné bakterie jako např. *S. aureus*, anaerobní či gramnegativní bakterie, zejména v případě ran či u polymorbidních pacientů (diabetici, imunokompromitovaní apod.). U pacientů s recidivujícími kožními abscesy je nutné vyloučit nosičství *S. aureus* produkujícího Panton-Valentinův leukocidin v horních cestách dýchacích (obvykle dutina nosní) (55).

Klinické rozlišení mezi erysipelem a flegmónou je často poměrně obtížné. Pro erysipel je typický náhlý začátek, systémové prodromální projevy a následně rozvoj ohraničeného bolestivého zarudnutí kůže s charakteristickým plamenovitým šířením obvykle postihujícím dolní končetinu či obličej. Časté je zvětšení spádových lymfatických uzlin (při postižení dolní končetiny nejčastěji v třísele). V případě flegmóny léze postihuje obvykle místo po předchozím poranění, není ohraničená, lymfatické šíření není typické a může být doprovázena tvorbou abscesových ložisek (19, 55).

Uvádí se, že až u 1/3 případů je diagnóza erysipelu stanovena nesprávně a pacient má neinfekční příčinu tzv. syndromu červené nohy. V diferenciální diagnostice se uplatňuje POCT stanovení CRP, případně krvní obraz s diferenciálem (u infekční příčiny, zejména streptokokového erysipelu je většinou přítomna leukocytóza, neutrofilie a elevace CRP). Nejčastěji ji způsobuje tzv. stasis dermatitida (u chronické žilní insuficience), mikrobiální ekzém, otoky dolních končetin při základních interních diagnózách, kontaktní dermatitida či kalcifylaxe. Pro neinfekční příčinu syndromu svědčí bilaterální postižení, pozvolný rozvoj symptomů, častá rekurence onemocnění nebo nízký efekt antibiotické terapie (55).

V případě podezření na erysipel je lékem první volby fenoxymetylpenicilin (1,5 MIU/8 hod./5–7 dnů; 1 MIU = 590 mg), alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů). V případě flegmóny či kožního abscesu je lékem první volby flukloxacilin (500 mg/6 hod./5–7 dnů) či amoxicilin/klavulanát (625 mg až 1000 mg/8 hod./5–7 dnů), alternativně klindamycin (300–600 mg/6–8 hod./5–7 dnů) nebo doxycyklin (100 mg/24 hod./5–7 dnů). U kožního abscesu je zásadní provedení incize a drenáže (55).

WHO doporučuje v případě systémové antibiotické terapie kloxacilin (500 mg/6 hod./5 dnů) či cefalexin (500 mg/8 hod./5 dnů) nebo amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./5 dnů) (19). NICE uvádí jako lék první volby flukloxacilin (500–1000 mg/6 hod./5–7 dnů). V případě závažnějšího postižení či infekce v okolí očníce a nosu pak volí amoxicilin/klavulanát (625 mg/8 hod./7 dnů) (56).

V prevenci recidiv erysipelu se doporučuje kromě nefarmakologických opatření dlouhodobá profylaxe benzatinpenicilinem (55).

Závěr

Antimikrobiální rezistence představuje poměrně významný problém současné medicíny. Hlavní příčinu představuje neadekvátní používání antibiotik. Většina antibiotik je předepsána v primární péči, proto byla právě ambulantní preskripce cílem doporučených postupů SKAP ČLS JEP. Z hlediska antibiotické preskripce u ambulantních pacientů je u empirické antibiotické terapie zásadní využívat tzv. eskalační princip, tj. terapii iniciovat úzkospektrým antibiotikem, které zahrne nejčastější a potenciálně nejrizikovější agens. Za zásadní dále považujeme preferenci tzv. ekologických antibiotik ze skupiny Access dle AWaRe klasifikace antibiotik, mezi které z perorálních antibiotik patří zejména fenoxymetylpenicilin, amoxicilin (event. s klavulanátem), flukloxacilin, kotrimoxazol, doxycyklin, metronidazol, nitrofurantoin či pivmecilinam. Dostupná data dále ukazují, že v antibiotické terapii je bezpečné používat nižší dávky antibiotik a kratší režimy, než je v současné době v ČR obvyklé.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. WHO. Top ten threats to global health in 2019. [cit. 2024–06–30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
3. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369(9560):482–90.
4. Donnan PT, Wei L, Steinke DT, et al. Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data. *BMJ*. 2004;328(7451):1297. doi: 10.1136/bmj.328.7451.1297.
5. ECDC. Key message for primary care prescribers. [cit. 2024–06–29]. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/primary-care-prescribers>.
6. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low Dosage and Long Treatment Duration of Beta-Lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998;279(5):365–70.
7. Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill*. 2008;13(46):19036.
8. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, et al. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_2):ii2–ii1. doi: 10.1093/jac/dkx504.
9. WHO. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>.
10. ECDC. Antimicrobial consumption in EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2022. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-consumption.pdf>.
11. HSE. Antibiotic prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/background/principles-of-antimicrobial-treatment.html>.
12. Offit PA. Overkill. When modern medicine goes too far. 1st ed. Harper 2020. ISBN 978-0062947499.
13. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—„Shorter Is Better“. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(9):1254.
14. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024. ISBN 978-1944272272.
15. NICE Guideline NG 138. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Recommendations#treatment-for-adults-young-people-and-children>.
16. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Novelizace 2018. DP SVL. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporučene-postupy/67/antibioticka-terapie-respiracnich-mocovych-a-koznich-infekci-v-ordinaci-vseobecneho-praktickeho-lekare-2018.pdf>.
17. Micromedex. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?institution=31u5n877i33c6a9r5t42a1g1e-6n5a210105%5E1466j%5E0f9h23&source=deeplink>.
18. Medscape. Amoxicillin. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://reference.medscape.com/drug/amoxil-amoxicillin-342473>.
19. WHO. The WHO AWaRe antibiotic book. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
20. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(17):1713.
21. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020;10(5):e035343.
22. SKAP ČLS JEP. Akutní otitis media. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
23. SKAP ČLS JEP. Akutní sinusitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
24. SKAP ČLS JEP. Komunitní pneumonie. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
25. SKAP ČLS JEP. Akutní faryngitida, tonzilitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
26. Evans AT, Husain S, Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9318):1648–54.
27. Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2013; 347: f5762–f5762.
28. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Příručka pro praxi: akutní středoušní zánět. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/02/ppp-oma.pdf>.
29. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(12):973–5.
30. Frost HM, Keith A, Fletcher DR, et al. Clinical Outcomes Associated with Amoxicillin Treatment for Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2024;13(3):203–10.
31. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Příručka pro praxi: akutní rinosinusitida. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.otorinolaryngologie.cz/content/uploads/2020/02/ppp-ars.pdf>.
32. NICE Guideline NG 79. Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79>.
33. Sundhed. Bihulebeandelse, akut. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/bihulebetaendelse-akut/>.
34. Helsedirektoratet. Antibiotika. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.helse-direktoratet.no/tema/antibiotika>.
35. Folkhälsomyndigheten. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/246aa17721b44c5380a0117f6d0aba40/behandlingsrekommendationer-oppenvard.pdf>.
36. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen ULH. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996;313(7053):325–9.
37. Skoog Ståhlgrén G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019; I5337. Available from: DOI: doi: 10.1136/bmj.I5337.
38. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713–22.
39. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, et al. Temporal Changes in Streptococcal M Protein Types and the Near-Disappearance of Acute Rheumatic Fever in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):441–7.
40. Edouard S, Michel-Lepage A, Raoult D. Does it make sense to detect *Streptococcus pyogenes* during tonsillitis in Europe to prevent acute rheumatic fever? *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):O981–2.
41. NHS England. Group A *Streptococcus*: reinstatement of NICE sore throat guidance for children and young people and withdrawal of NHS England interim guidance. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/group-a-streptococcus-communications-to-clinicians/>.
42. Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):178–88.
43. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817–23.
44. NICE Guideline CG191. Pneumonia in adults: diagnosis and management. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
45. SKAP ČLS JEP. Asymptomatická bakterieurie. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
46. SKAP ČLS JEP. Akutní sporadická a recidivující nekomplikovaná cystitida u žen. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
47. SKAP ČLS JEP. Akutní nekomplikovaná pyelonefritida. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
48. Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, et al. Can routine automated urinalysis reduce culture requests? *Clin Biochem*. 2013;46(13–14):1285–9.
49. EAU Guidelines. Urological Infections. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
50. NICE Guideline NG109. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109>.
51. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(17):1781–1789.
52. NICE Guideline NG111. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>.
53. SKAP ČLS JEP. Impetigo. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
54. NICE Guideline NG153. Impetigo: antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng153>.
55. SKAP ČLS JEP. Erysipel a flegmóna. [cit. 2024–06–29]. Dostupné z <https://www.cls.cz/antibioticka-politika>.
56. NICE Guideline NG141. Cellulitis and erysipelas: antimicrobial prescribing. [cit. 2024–06–29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng141>.

Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí

Marek Štefan

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Délka antibiotické terapie je kontroverzním tématem, jelikož historicky vycházela doporučení pro délku léčby z tradičních konceptů, empirických zkušeností a obavy z recidivy nedostatečně doléčené infekce. V posledních několika desítkách let však došlo k akumulaci velkého množství dat v odborné literatuře, která umožňují u řady bakteriálních infekcí bezpečné zkrácení délky antibiotické terapie. Ve srovnání s delšími léčebnými režimy se kratší délka terapie ukazuje v mnoha randomizovaných kontrovaných klinických studiích jako stejně účinná, výhodou je menší expozice antibiotikům s nižším rizikem selekce antibiotické rezistence, nežádoucích účinků a lékových interakcí. Ke zkracování antibiotické terapie však nelze přistupovat paušálně, ale individuálně, mimo jiné dle klinického stavu pacienta a dynamiky zánětlivých parametrů.

Klíčová slova: antibiotická terapie, délka antibiotické terapie, bakteriální infekce, pneumonie, infekce močových cest, infekce kůže a měkkých tkání.

Duration of antibiotic therapy of the most common bacterial infections

The duration of antibiotic therapy is a controversial topic, as historically, recommendations for treatment duration were based on traditional concepts, empirical experience and concerns about the recurrence of inadequately treated infections. However, in the last few decades, a large amount of data has accumulated in the scientific literature, allowing for the safe shortening of antibiotic therapy duration for many bacterial infections. Compared to longer treatment regimens, shorter therapy duration has been shown in multiple randomized controlled trials to be equally effective, with the advantage of less antibiotic exposure, resulting in a lower risk of selecting for antibiotic resistance, adverse effects, and drug interactions. Nevertheless, the shortening of antibiotic therapy should not be approached universally, but individually, taking into account, among other things, the clinical condition of the patient and the dynamics of inflammatory markers.

Key words: antibiotic therapy, duration of antibiotic therapy, bacterial infection, pneumonia, urinary tract infection, skin and soft tissue infections.

Úvod

Antibiotická terapie má nezastupitelné místo v moderní medicíně. Použití antibiotik je však spojeno s rizikem bakteriální rezistence na antibiotika. Antibiotika totiž vyvíjejí na bakterie v organismu pacienta tzv. selekční tlak, kterým podněcují bakterie k rozvoji a přenosu mechanismů rezistence na antibiotika (1). Antibiotika se dostávají do odpadních vod, kde může pokračovat tlak na rozvoj rezistence. Použití antibiotik má tak celospolečenský dopad (2). Antibiotická terapie má však vliv též na individuálního pacienta, jelikož s délkou expozice antibiotik stoupá riziko nežádoucích účinků a lékových interakcí. V České republice je

nejvyšší absolutní spotřeba antibiotik v nemocniční péči ve srovnání s ostatními státy EU (3). Příčin bude zřejmě více, včetně nižšího prahu pro hospitalizaci, ale vliv může mít právě i délka podávání antibiotik, ať už terapeuticky nebo profylakticky v perioperačním období (4).

Doporučení pro délku podávání antibiotik je tradičně postaveno především na názoru expertů, teoretických poznatcích a empirických zkušenostech (5). Často je kladen důraz na dostatečné doléčení za účelem prevence případné recidivy infekce (6). Vliv hrají i balení antibiotik (zejména pro perorální podání), která mají fixní počet dávek, většinou v násobcích pěti nebo sedmi. Překvapivě to může být zapříčiněno

tendenci lidské mysli vázat se na „psychologicky“ komfortní počty vyplývající z běžné zkušenosti (pět prstů na ruku, sedm dní v týdnu, zaokrouhlování „nahoru“) (7).

V posledních letech se začínají objevovat relativně přesvědčivá odborná data o bezpečnosti zkrácování antibiotické terapie u řady bakteriálních infekcí. Pro tento trend se dokonce vžilo v USA heslo „shorter is better“ (volně přeloženo jako „kratší doba terapie je lepší“), což má evokovat porovnatelný účinek (non-inferioritu) kratších antibiotických režimů a zároveň nižší riziko rozvoje rezistence a nežádoucích účinků (proto „lepší“) (8, 9, 10). Přehled dat u vybraných klinických jednotek je k dispozici v tabulce 1. Na základě těchto dat se zkrácené režimy začínají objevovat i v různých odborných doporučeních (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). V dalším textu jsou uvedeny podrobnosti o pneumonii, infekcích močových cest a infekcích kůže.

Bezpečné zkrácení antibiotické terapie je pouze jednou součástí tzv. antibiotického stewardshipu. Mezi další zásady patří podávání antibiotik ve správných situacích (tedy pouze na bakteriální infekce) a volba správných antibiotik ve správné dávce a správném dávkovacím intervalu. Pro úplnost

je nutné dodat, že v některých situacích je namísto léčit antibiotiky delší dobu. Týká se to zejména imunokompromitovaných pacientů (s imunodeficitem nebo imunosupresí) či léčby specifických infekcí, jako jsou spondylodiscitidy, infekční endokarditidy a mozkové abscesy.

Komunitní pneumonie

V případě komunitní bakteriální pneumonie je dosud k dispozici 14 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, kterých se účastnilo přes 8 700 pacientů (dětí i dospělých). Ve všech těchto studiích vychází konzistentně srovnatelná účinnost kratších léčebných režimů (3–5 dní) v porovnání s delšími kůrami (5–14 dní). Ve studiích byli zařazeni ambulantní i hospitalizovaní pacienti s pneumonií vyvolanou různými původci, kteří byli léčeni různými antibiotickými režimy. V některých studiích byl u pacientů léčených kratší dobu prokázán nižší výskyt nežádoucích účinků a nižší výskyt rezistentních bakteriálních kmenů. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 2, zahrnuty jsou pouze studie, které byly provedeny u dospělých pacientů. Další detaily, včetně popisu pediatrických studií lze nalézt ve zdroji (10).

Tab. 1. Porovnání kratší a delší antibiotické léčby u vybraných klinických jednotek, upraveno podle zdroje (10)

Diagnóza	Kratší léčba (dny)	Delší léčba (dny)	Výsledek	Počet RCT
Komunitní pneumonie	3–5	5–14	Srovnatelný	14
Ventilátorová pneumonie	5–8	10–15	Srovnatelný	3
Komplikované IMC, včetně pyelonefritidy	5–7	10–14	Srovnatelný	11
Infekce kůže a měkkých tkání	5–6	10	Srovnatelný	4
Gramnegativní bakteremie	7	14	Srovnatelný	3
Osteomyelitida a spondylodiscitida	42	84	Srovnatelný	2
Perioperační profylaxe	0–1	1–5	Srovnatelný	55

RCT: randomizovaná kontrolovaná klinická studie, IMC: infekce močových cest

Tab. 2. Randomizované klinické studie hodnotící zkrácené antibiotické režimy u komunitní pneumonie, upraveno podle zdroje (10)

Studie	Popis studie	Výsledek
Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. <i>Current medical research and opinion</i> 2004; 20(4): 555-63.	Randomizovaná placebem, kontrolovaná klinická studie. Levofloxacin 750 mg p. o. à 24 hodin 5 dní (n = 66) versus levofloxacin 500 mg p. o. à 24 hodin 10 dní (n = 57).	Stejná účinnost obou režimů. Rychlejší ústup symptomů u režimu s vyšší dávkou a kratší dobou léčby.
el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. <i>Bmj</i> 2006; 332(7554): 1355.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Hospitalizovaní pacienti, s klinickým zlepšením 3. den terapie amoxicilinem (1000 mg i. v. à 6 hodin), randomizace na dvě skupiny: amoxicilin 750 mg p. o. à 8 hodin (n = 63) nebo placebo (n = 56) na 5 dní.	Non-inferiorita 3denní léčby amoxicilinem v porovnání s 8denní léčbou.
Zhao X, Wu JF, Xiu QY, et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2014; 80(2): 141-7.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Hospitalizovaní pacienti, levofloxacin 750 mg i. v. à 24 hodin 5 dní (n = 121) versus levofloxacin 500 mg i. v. à 24 hodin 7–14 dní (n = 120).	Non-inferiorita 5denní léčby levofloxacinem (ve vyšší dávce) v porovnání s delší léčbou (v nižší dávce).
Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Internal Medicine.</i> 2016; 176(9): 1257-65.	Randomizovaná klinická studie. Intervenční skupina (n = 162): ATB terapie ukončena, pokud byl pacient afebrilní a klinicky stabilní. Kontrolní skupina (n = 150): Délka ATB terapie byla stanovena ošetřujícím lékařem. 80 % pacientů v obou skupinách bylo léčeno fluorochinolony.	Non-inferiorita 5denní léčby ve srovnání s kontrolní skupinou (medián doby léčby 10 dní).
Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. <i>Lancet.</i> 2021;397:1195-1203.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Amoxicilin klavulanát (1000 + 125 mg) 3 dny + 5 dní placebo (n = 157) versus amoxicilin klavulanát 8 dní (n = 153).	Non-inferiorita 3denní léčby amoxicilinem klavulanátem ve srovnání s 8denní léčbou.

Z dostupných dat nelze generalizovat, ale je zřejmé, že u vybraných skupin pacientů (viz Praktické doporučení 1) je kratší doba léčby minimálně stejně účinná jako tradiční protrahovaná léčba, zvláště když se použije vyšší dávka antibiotika. Kratší doba antibiotické léčby může mít v případě komunitní pneumonie i přidaný bonus v nižším riziku nežádoucích účinků a selekce bakteriální rezistence. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu je vhodné ověřit citlivost etiologického agens (před zahájením antibiotické léčby by měl být proveden odběr klinického materiálu na kultivaci a případně respirační PCR panel) a pátrat po případných komplikacích (empyém, plicní absces, neinfekční příčina atd.).

Praktické doporučení 1:

U pacientů s bakteriální komunitní pneumonií je možné ukončit antibiotickou terapii po 5–7 dnech, pokud je pacient klinicky stabilní, afebrilní, bez purulentních komplikací (absces, empyém) a s významným poklesem zánětlivých parametrů (leukocyty, CRP, prokalcitonin).

Akutní pyelonefritida a komplikované infekce močových cest

U infekcí močových cest je situace komplexnější, protože ve studiích bývají hodnoceny dohromady nesourodé klinické jednotky (akutní

pyelonefritida a komplikované infekce dolních močových cest, mezi něž se řadí infekce u mužů, u pacientů se strukturální či funkční patologií močového systému a imunokompromitovaných pacientů). Přesto lze z dosud provedených randomizovaných klinických studií usuzovat na non-inferioritu kratších režimů (5–7 dní) ve srovnání s delší dobou terapie (7–14 dní). Specifickou problematikou je léčba akutní prostatitidy, která většinou vyžaduje protrahovanou léčbu antibiotiky (minimálně 14 dní). V tabulce 3 jsou shrnuty dostupné randomizované studie porovnávající kratší a delší antibiotické režimy u akutní pyelonefritidy a komplikovaných infekcí močových cest. Opět jsou vybrány pouze studie hodnotící dospělé pacienty. Další detaily, včetně popisu pediatrických studií lze nalézt ve zdroji (10).

U vybraných skupin pacientů s akutní pyelonefritidou nebo komplikovanou infekcí močových cest (viz Praktické doporučení 2) je kratší doba léčby minimálně stejně účinná jako tradiční protrahovaná léčba. Většina dostupných studií však byla provedena u žen a s fluorchinolony, což může limitovat generalizaci výsledků na mužskou populaci a na další skupiny antibiotik (např. beta-laktamy). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu je vhodné ověřit citlivost etiologického agens (před zahájením antibiotické léčby by měl být proveden

Tab. 3. Randomizované klinické studie hodnotící zkrácené antibiotické režimy u akutní pyelonefritidy a komplikovaných infekcí močových cest, upraveno podle zdroje (10)

Studie	Popis studie	Výsledek
Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA 2000; 283(12): 1583-90.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u dospělých žen. Ciprofloxacin 500 mg p. o. à 12 hodin 7 dní plus 7 dní placebo (n = 128) versus kotrimoxazol 960 mg p. o. à 12 hodin 14 dní (n = 127).	Vyšší klinická účinnost i bakteriální eradikace 7denní léčby ciprofloxacinem v porovnání se 14denní léčbou kotrimoxazolem. Výsledek mohl být zkreslen rezistencí <i>E. coli</i> na kotrimoxazol (18 %) versus nulovou rezistencí na ciprofloxacin.
Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Current medical research and opinion 2007; 23(11): 2637-45.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u žen i mužů s akutní pyelonefritidou. Levofloxacin 750 mg p. o. nebo i. v. à 24 hodin 5 dní plus 5 dní placebo (n = 94) versus ciprofloxacin 500 mg p. o. à 12 hodin nebo 400 mg i. v. à 12 hodin 10 dní (n = 98).	Srovnatelný klinický účinek i mikrobiologická eradikace kratšího režimu.
Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008; 71(1): 17-22.	Viz předchozí studie, v této studii byli zařazeni i pacienti s komplikovanými infekcemi močových cest.	Noninferiorita kratšího režimu ve srovnání s delším režimem.
Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380(9840): 484-90.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u žen. Ciprofloxacin 500 mg p.o. à 12 hodin 7 dní plus 7 dní placebo (n = 73) versus ciprofloxacin 500 mg p.o. à 12 hodin 14 dní (n = 83).	Noninferiorita kratšího režimu ve srovnání s delším režimem. Vyšší výskyt kandidózy u delšího režimu.
Dinh A, Davido B, Etienne M, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36:1443-8.	Randomizovaná open label klinická studie u žen s akutní pyelonefritidou. Fluorchinolon 5 dní versus Fluorchinolon 10 dní.	Srovnatelný klinický účinek i mikrobiologická eradikace kratšího režimu.
van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC Medicine. 2017; 15:70-8.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u žen i mužů s „febrilními infekcemi močových cest“. Antibiotika 7 dní (na úvod většinou beta-laktam, poté switch na ciprofloxacin) versus 14 dní.	Non-inferiorita klinického účinku kratšího režimu u žen ve srovnání s delším režimem. Nejasný výsledek u mužů (inferiorita v krátkém horizontu, ale non-inferiorita v delším odstupu po léčbě).
Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 326(4):324-331.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u mužů s „afebrilními“ infekcemi močových cest. Ciprofloxacin nebo kotrimoxazol p. o. 7 dní plus placebo 7 dní (n = 136) versus stejná antibiotika 14 dní (n = 136).	Noninferiorita kratšího režimu (ústup klinických projevů) ve srovnání s delším režimem.

Tab. 4. Randomizované klinické studie hodnotící zkrácené antibiotické režimy u infekcí kůže a měkkých tkání, upraveno podle zdroje (10)

Studie	Popis studie	Výsledek
Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. Arch Intern Med 2004; 164(15): 1669-74.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Pacient s flegmónou (celulitidou). Levofloxacin 500 mg denně 5 dní plus placebo 5 dní (n = 44), versus levofloxacin 10 dní (n = 43).	Srovnatelný klinický účinek.
Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA:2013; 309(6): 559-69.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Pacienti s flegmónou, erysipemem, kožním abscesem nebo infekcí rány. Tedizolid 200 mg denně 6 dní (n = 332) versus linezolid 600 mg 2x denně 10 dní (n = 335).	Noninferiorita kratšího režimu ve srovnání s delším režimem.
Moran GJ, Fang E, Corey GR, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014; 14(8): 696-705.	Podobně jako předchozí studie.	Noninferiorita kratšího režimu ve srovnání s delším režimem.
Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Clin Microbiol Infect 2019; 26(5):606-612.	Randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie. Pacient s flegmónou. Flukloxacilin 1 g i. v. à 6 hodin 6 dní (s možností převedení na p. o. dle lékaře) plus 6 dní placebo (n = 73) versus flukloxacilin i. v. 6 dní (s možností převedení na p. o. dle lékaře) plus flukloxacilin 500 mg p. o. à 6 hodin 6 dní (n = 76).	Noninferiorita nemohla být potvrzena ani vyvrácena. U pacientů s kratším režimem častější pozdní relaps infekce (do 90 dnů od vyléčení).

odběr moči na kultivaci, v případě těžšího průběhu i hemokultur) a pátrat po komplikacích (obstrukce močových cest, sexuálně přenosná infekce, prostatitida, neinfekční příčina atd.).

Praktické doporučení 2:

U pacientů s akutní pyelonefritidou nebo komplikovanou infekcí močových cest je možné ukončit antibiotickou terapii po 7 dnech, pokud je pacient klinicky stabilní, afebrilní, bez komplikací a s významným poklesem zánětlivých parametrů (leukocyty, CRP, prokalcitonin).

měl být proveden odběr klinického materiálu na kultivaci, což však v případě erysipelu většinou není možné) a pátrat po komplikacích (absces, hluboké infekce měkkých tkání, neinfekční příčina atd.).

Praktické doporučení 3:

U pacientů s infekcemi kůže a měkkých tkání je možné ukončit antibiotickou terapii po 7 dnech, pokud je pacient klinicky stabilní, afebrilní, s alespoň částečnou regresí lokálního kožního nálezu, bez komplikací a s významným poklesem zánětlivých parametrů (leukocyty, CRP, prokalcitonin).

Infekce kůže a měkkých tkání

Infekce kůže a měkkých tkání je nesourodou klinickou jednotkou, která obsahuje mimo jiné erysipel, flegmónu, kožní absces a infekce chirurgických ran. Dostupné studie naznačují non-inferioritu kratších léčebných režimů při použití fluorochinolonů nebo oxazolidinonů. To však nejsou antibiotika volby na infekce kůže a měkkých tkání v podmínkách ČR (doporučena jsou beta-laktamová antibiotika). Jediná studie porovnávací kratší a delší léčbu flukloxacilinem vyšla s nejasným závěrem. V tabulce 4 jsou shrnuty dostupné randomizované studie porovnávací kratší a delší antibiotické režimy u infekcí kůže a měkkých tkání.

U vybraných skupin pacientů s infekcemi kůže a měkkých tkání (viz Praktické doporučení 3) může být kratší doba léčby minimálně stejně účinná jako tradiční protrahovaná léčba, ale dat je zatím relativně málo. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu je vhodné ověřit citlivost etiologického agens (před zahájením antibiotické léčby by

Závěr

Antibiotickou terapii běžných bakteriálních infekcí lze u vybraných skupin pacientů bezpečně zkrátit. Délka antibiotické terapie byla tradičně doporučována v násobcích pěti nebo sedmi (např. 10 dní, 14 dní). Ukazuje se, že s násobením to není nutné přehánět a že si v řadě případů „vystačíme“ pouze s jedním násobkem (tedy 5–7 dní). Je však nutný individuální přístup. U pacienta, který zůstává febrilní, je klinicky nestabilní a jehož zánětlivé parametry stoupají nebo neklesají, je namístě intenzivní pátrání po příčině tohoto stavu (rezistentní bakteriální kmen, nesanovaný infekční fokus, neinfekční příčina potíží atd.). Racionální přístup k antibiotické terapii doplňuje správný empirický výběr antibiotika (dle lokálních doporučených postupů), správné dávkování a úprava léčby na základě mikrobiologického nálezu – většinou je možné terapii de-eskalovat, tedy použít antibiotikum s užším spektrem účinku.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Gude SS, Gopal SV, Ramesh HM, et al. Unraveling the Nature of Antibiotics: Is It a Cure or a New Hurdle to the Patient Treatment? Cureus. 2022 Apr; 14(4): e23955.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. Emerg Infect Dis. 2002;8(4):347-54.

- ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2022. 2023-10-17 [cit. 2024-06-17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>.

4. ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – 2022-2023. 2024-05-06 [cit. 2024-06-17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/PPS-HAI-AMR-acute-care-europe-2022-2023>.
5. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017 Jul 26;358:j3418.
6. Meads M, Harris HW, Finland M, et al. Treatment of Pneumococcal Pneumonia with Penicillin. *N Engl J Med* 1945;232:747-755.
7. Wald Dickler N, Spellberg Brad. Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With „Shorter Is Better“. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 15;69(9):1476-1479.
8. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):491-6.
9. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra „Shorter Is Better“. *JAMA Intern Med* 2016;176(9):1254-5.
10. Spellberg B. Shorter is better. [cit. 2024-06-17]. Available from: <https://www.brad-spellberg.com/shorter-is-better>.
11. Onakpoja IJ, Walker AS, Tan PS, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*. 2018 Mar 28;13(3):e0194858.
12. Grant J, Le Saux N. Duration of antibiotic therapy for common infections. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. September 2021;6(3):181-197.
13. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. *Aust Prescr*. 2019; Feb;42(1):5-9.
14. Lee RA, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2021;174(6):822-827.
15. Royer S, et al. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med*. 2018;13:336-342.
16. Lee RA, et al. Short course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? *Clin Microbiol Infect* 2022 Sep 5;S1198-743X(22)00461-X.
17. Statní zdravotní ústav. Prevence antibiotické rezistence. Nová klinická doporučení pro antibiotickou terapii v ambulantní praxi. [cit. 2024-06-17]. Available from: <https://www.antibiotickarezistence.cz/taxonomy/doporuceni/>.

ON-LINE KURZ

Správná volba antibiotik



PŘEDNÁŠKY

- ▶ **Která antibiotika preferujeme při antibiotické preskripci?**
MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
- ▶ **Jak poznat, že pacient s respirační infekcí potřebuje antibiotika**
MUDr. Lukáš Kohout
- ▶ **Která konkrétní antibiotika volit u jednotlivých syndromů**
MUDr. Marek Štefan, MBA
- ▶ **Aktualizace doporučení pro antibiotickou léčbu akutního bakteriálního zánětu středouší v dětském věku – MUDr. Pavel Horník et al.**

ODBOBNÝ GARANT

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

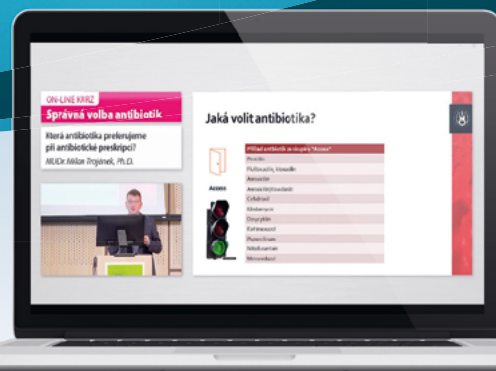
PARTNER

M.C.M.
KLOSTERFRAU
HEALTHCARE GROUP

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína
pro praxi

Pediatric
pro praxi



Sekvenční terapie antibiotiky

Pavel Dlouhý

Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.

Práce přináší souhrn informací o sekvenční antibiotické léčbě, tedy přechodu z parenterálního na perorální podávání antibiotik. Cílem tohoto postupu je zlepšení komfortu pacienta, zkrácení délky hospitalizace, omezení komplikací spojených s nitrožilními vstupy a snížení nákladů, a to za stejného výsledku léčby. Jsou uvedeny podmínky na straně pacienta, vhodné klinické situace a dostupná perorální antibiotika.

Klíčová slova: antibiotika, sekvenční léčba, pneumonie, endokarditida, osteomyelitida.

Sequential antibiotic therapy

The article summarizes information on sequential antibiotic therapy, i.e. the transition from parenteral to oral administration of antibiotics. The aim of this approach is to improve patient comfort, reduce the length of hospital stay, limit complications associated with intravenous access, and decrease costs, all while achieving the same treatment outcomes as in parenteral antibiotic therapy. The review also outlines the conditions on the patient's side, suitable clinical situations, and available oral antibiotics.

Key words: antibiotics, sequential treatment, pneumonia, endocarditis, osteomyelitis.

Rostoucí náklady na zdravotní péči nutí k hledání levnějších způsobů léčby při zachování její účinnosti. Jednou z možností je zkrácování délky hospitalizace, která je v ČR významně delší než v jiných vyspělých zemích. Překážkou předání pacienta do domácí péče může být parenterální podávání antibiotik. Moderní řešení je trojí: zkrácení tradičně používané délky antibiotické léčby vede v řadě klinických situací ke stejným výsledkům (1). Pokud musí léčba pokračovat parenterální formou, je výhodné zvolit ambulantní aplikaci (OPAT – outpatient parenteral antibiotic treatment) (2).

Třetí možností je **sekvenční antibiotická terapie** (dále SAT), tedy časný přechod od parenterálního podávání k perorální formě téhož antibiotika. **Switch terapií** se rozumí přechod od parenterální formy k perorálně podávanému antibiotiku ze stejné třídy (skupiny) antibiotik. Oba pojmy se někdy zaměňují a jsou založeny na skutečnosti, že přechod k alternativní perorální terapii poskytuje stejné léčebné výsledky, jakých by bylo dosaženo při pokračování v parenterální aplikaci. Pojem step-down léčba se někdy používá při přechodu z injekční formy na zcela jinou třídu perorálních antiinfektiv (například z ceftazidimu i. v. na ciprofloxacin p. o.) nebo na perorální přípravek ze stejné skupiny, ale

s užším spektrem antimikrobiální účinnosti (například z piperacilin-tazobaktamu i.v. na amoxicilin-klavulanát p. o.) (3).

Intravenózní podávání antibiotik představuje standardní postup u většiny infekcí léčených za hospitalizace. Parenterální forma se používá (4):

- při potřebě podávat velké dávky a dosáhnout dostatečné koncentrace antibiotika v místě infekce, kam léčivo obtížně proniká (např. v kostech, za hematoencefalickou bariérou, v abscesu) nebo při snížené citlivosti původce,
- u závažných infekcí, kdy je třeba rychlého nástupu účinku (např. u purulentní meningitidy nebo septického šoku),
- při nutnosti kombinace antibiotik (k dosažení širšího spektra u empirické léčby nebo u smíšených infekcí, k využití synergického účinku či zábraně vzniku rezistence v průběhu léčby),
- při neschopnosti pacienta přijímat antibiotikum orálně.

Moderní přístup k antiinfekční léčbě zahrnuje její časné a pravidelné přehodnocování, poprvé by k němu mělo dojít nejpozději po 72 hodinách od první dávky (5):

- jedná se skutečně o infekci a vyžaduje tato infekce celkové podávání antibiotik?
- odpovídá empirická léčba původci zjištěnému kultivací, je možný přechod od širokospektrého antibiotika k cílenému přípravku s užším spektrem („deeskalace“)?
- je možné časně ukončení léčby?
- je možný přechod na OPAT nebo sekvenční léčbu perorální formou?

Výhody SAT nejsou jen ekonomické (nižší cena perorální formy, nižší materiálové a personální náklady na přípravu, podávání, monitorování a řešení komplikací parenterální aplikace). Zásadní je zvýšení komfortu pacienta (6). Perorální podávání omezí výskyt komplikací z nitrožilních vstupů (výskyt tromboflebitid a katérových sepsí roste s délkou zavedení katétru), nahradí bolestivé intramuskulární injekce nebo venepunkce, umožní mobilizaci a rehabilitaci pacienta a pokračování léčby v domácím prostředí. Dostupnost nových perorálních širokospektrých antibiotik se zlepšenou farmakokinetikou umožňuje i u vážnějších infekcí dřívější přechod od parenterálních forem k perorální léčbě.

Naopak přechod na perorální terapii u nevhodného pacienta a v nevhodnou chvíli může vést k selhání či prodloužení léčby, relapsu infekce, zvýšení nákladů a zhoršení kvality péče. Každá nemocnice by proto měla mít vypracovány standardy sekvenční léčby a programy kontroly jejich realizace (audity a monitorování spotřeby jednotlivých skupin antibiotik) jako součást tzv. antibiotického stewardshipu (5).

Kritéria pro výběr pacientů vhodných k sekvenční perorální léčbě antibiotiky (3, 6):

1. Nejedná se o infekci vyžadující parenterální léčbu, která je nezbytná například v těchto klinických situacích:

- empirická či cílená léčba infekce u pacienta s febrilní neutropenií (neutrofilů $< 500 / \text{mm}^3$)
- závažná infekce u imunokompromitovaného pacienta
- septický šok (včetně meningokokové sepse)
- infekce CNS (meningitida, encefalitida, absces mozku)
- endokarditida
- osteomyelitida
- systémová (ne mukokutánní) virová infekce (např. herpetická)

U některých výše uvedených klinických situací je ale u vybraných pacientů možný přechod na perorální formu v průběhu léčby (typicky u endokarditidy či osteomyelitidy).

2) léčená infekce není v danou chvíli považována za těžkou či život ohrožující

3) klinické projevy infekce se zlepšily či ustoupily; není nevysvětlitelná tachykardie a tachypnoe

4) pacient je afebrilní nebo se teploty významně snížily v posledních 24 hodinách; některá doporučení požadují teplotu $\leq 38^\circ\text{C}$ v posledních 24-48 hodinách (i s vědomím, že perzistující horečka není sama o sobě indikací k antibiotické léčbě a důvodem k i. v. podání)

5) došlo k poklesu laboratorních ukazatelů zánětu: normalizace či pokles leukocytů, C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT)

6) lze předpokládat normální absorpci léčiva v zažívacím traktu, nejméně posledních 12 hodin pacient:

- nemá nauzeu a nevrací
- přijímá bez problémů jiné perorální léky
- konzumuje stravu a dobře toleruje podávané jídlo a tekutiny, je schopen žvýkat a polykat
- je při vědomí a spolupracuje (neplatí pro pacienty se zavedenou sondou)
- přijímá tekutiny, výživu a léčiva nazogastričnou nebo enterální sondou, nemá sondu na spád
- nejsou známé významné abnormality gastrointestinálního traktu, neexistují současné ani potenciální problémy s malabsorpcí, není gastrointestinální krvácení, ileus, stav po parciální či totální gastrektomii, syndrom krátkého střeva
- vstřebávání ze zažívacího traktu není omezeno narušením oběhu (městnání, hypoxie, šok, potřeba podpory oběhu vazopresory)

Součástí postupu je také přehodnocení potřebnosti jiné perorální léčby a vysazení všech léčiv, která nejsou v daný okamžik nezbytně nutná a mohou zhoršovat toleranci antibiotik zažívacím traktem. Zásadní je compliance pacienta, tedy jeho schopnost a ochota užívat perorální formu antibiotik v potřebných dávkách a intervalech, aby byla účinná.

7) parenterálně podávané antiinfektivum je k dispozici v perorální formě nebo má vhodnou perorální alternativu

8) pokud má léčba pokračovat ambulantně, musí mít pacient vhodné domácí prostředí, být soběstačný nebo se zajištěnou domácí péčí, s naplánovanými kontrolami zdravotního stavu

Farmakokinetické aspekty, vhodná antibiotika

Perorální antibiotika vhodná k sekvenční terapii musejí mít dobrou antimikrobiální účinnost, vysokou biologickou dostupnost (podíl léčiva, které se po perorálním podání dostane do systémového oběhu), málo nežádoucích účinků a lékových interakcí. Výhodné je, pokud se rychle vstřebávají ze zažívacího traktu, dosahují vysokých koncentrací v krvi, dobře pronikají do tkání a mají dlouhý poločas, který umožňuje uživatelsky příjemné dávkování (4).

Také u sekvenční terapie je třeba respektovat základní pravidla antibiotické léčby a zejména u beta-laktamových antibiotik (peniciliny a cefalosporiny) najít vhodný kompromis mezi potřebou udržovat dostatečně dlouhou dobu koncentraci antibiotika v místě infekce nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC) a volbou dávkování, které bude pacient schopen a ochoten dodržet. Z hlediska SAT je významné, že účinnost beta-laktamových antibiotik závisí na času, po

Tab. 1. Klinické podmínky sekvenční terapie na straně pacienta

teplota $\leq 37^\circ\text{C}$, event. pokles teplot $\leq 38^\circ\text{C}$ v posledních 24–48 hodinách
systolický tlak ≥ 90 mm Hg, nejsou potřebné vazopresory
pulz $< 100/\text{min}$
počet dechů $< 24/\text{min}$
SO ₂ (kyslíková saturace) $\geq 90\%$, pacient bez oxygenoterapie
schopnost perorálního příjmu
pokles ukazatelů zánětu (leukocyty, CRP, PCT)

který je jejich koncentrace nad MIC, ale vyšší sérové hladiny (tedy vyšší dávky) již nejsou účinnější (7).

Flukloxacilin dosahuje hodinu po podání 500 mg p. o. vrcholové hladiny 14,5 mg/l, ještě po 4 hodinách je plasmatická hladina 2,2 mg/l, po 6 hodinách klesá pod 1,0 mg/l. Kmeny *S. aureus* citlivé k meticilinu (MSSA) mají obvyklé hodnoty MIC 0,1–0,5 mg/l, beta-hemolytické streptokoky mívají MIC 0,05–0,1 mg/l. Biologická dostupnost se udává 55–80 %, až 95 % je vázáno na plasmatické bílkoviny.

Amoxicilin dosahuje 2 hodiny po užití 500 mg vrcholové hladiny 8–10 mg/l, obvyklá MIC beta-hemolytických streptokoků je 0,01 mg/l, u *Enterococcus faecalis* 0,5 mg/l. Biologická dostupnost amoxicilinu je 75–90 %, vazba na plasmatické bílkoviny nízká (17–20 %). Je zřejmé, že po velkou část dávkovacího intervalu přesahuje hladina flukloxacilinu resp. amoxicilinu MIC, ještě přesvědčivější je tato skutečnost při dávkách 1 g.

Amoxicilin-klavulanát má biologickou dostupnost 80 %, hodinu po dávce 625 mg p. o. dosáhne v séru hladiny 7,2 mg/l (amoxicilin) resp. 2,4 mg/l (klavulanát). Poločas je 1,3 (resp. 1,0) hodiny, vazba na plasmatické proteiny 18 (resp. 25) %.

Cefuroxim-axetil je prodrug s dobrou biologickou dostupností (cca 50 %), pokud je podáván s jídlem. Ve střevní sliznici dochází k deesterifikaci na cefuroxim, po dávce 500 mg p. o. dosahuje vrcholové hladiny 10 mg/l a přetrvává v terapeutické sérové hladině nad 2 mg/l po cca 40 % dávkovacího intervalu, ve sputu a bronchiální mukóze o něco déle. Výhodnější perorální variantou cefalosporinu 2. generace

je **cefprozil**, jehož vstřebávání je nezávislé na jídle a biologická dostupnost až dvakrát vyšší.

Kotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) má biologickou dostupnost 85 % a je vhodným přípravkem pro SAT. Úvodní nitrožilní aplikace by měla být převedena na perorální podávání hned, jak je to možné. Parenterální léčba je zpočátku nezbytná při nemožnosti perorálního příjmu, ale také u závažných infekcí vyžadujících vysoké dávky: např. u pneumocystové pneumonie u pacientů s AIDS a u jiných imunokompromitovaných osob (s dávkou 15–20 mg/kg/den trimetoprimové komponenty) nebo u závažných infekcí vyvolaných *Stenotrophomonas maltophilia* (15 mg/kg/den). Tabletová forma se obvykle dává 960 mg každých 12 hodin, ale pacienti tolerují i vyšší dávky. U pacientů s renální insuficiencí či na terapii léky zvyšujícími hladinu draslíku je riziko vzniku hyperkalémie, a to zejména při déle trvající léčbě kotrimoxazolem nebo při použití vyšších dávek. V takovém případě je nutné kontrolovat i krevní obraz pro možnou hematotoxicitu.

Biologická dostupnost **klindamycinu** je 90 %. Použití pro SAT doložily observační studie a rozsáhlá klinická zkušenost, zejména u infekcí ve stomatologii, ORL, při postižení kůže a měkkých částí, kostí, u ranných infekcí, v břišní chirurgii a u infekcí diabetické nohy. Maximální perorální dávka je omezena gastrointestinální tolerancí a nepřesahuje 1800 mg denně.

Doxycyklin je v současnosti používán zejména k léčbě sexuálně přenosných infekcí (způsobených *Chlamydia trachomatis*, u syfilis

Tab. 2. Parenterální antiinfektiva s možnými alternativami pro perorální podávání

i. v. léčivo	dávkování i. v.	p. o. léčivo	biologická dostupnost	dávkování p. o.
penicilin G	4x 5–10 mil. j.	penicilin V	60–70 %	1,2–1,5 mil.j. 3–4x denně #
ampicilin	4x 1–3 g	amoxicilin	75–90 %	3x 500 mg až 4x 1 g
oxacilin	4x 2 g až 6x 2 g	flukloxacilin	55–80 %	3x 500 mg až 1 g #
flukloxacilin	4x 2 g			
amoxicilin-klavulanát	3x 1,2 g	amoxicilin-klavulanát	80 %	2x 1 g, 3x 625 mg, 3x 1 g
ampicilin-sulbaktam	3x 1,5 g až 4x 3 g	ampicilin-sulbaktam	80 %	2x 750–1500 mg
piperacilin-tazobaktam	3x 4,5 g až 4x 4,5 g	amoxicilin-klavulanát	80 %	2x1 g, 3x 625 mg, 3x 1 g
cefazolin	4x 1 g	cefadroxil	90–95 %	2x 500 mg až 3x 1 g
cefuroxim	3x 1,5 g	cefuroxim-axetil	40–50 %	2x 500 mg ##
		cefprozil	95 %	2x 500 mg
ceftriaxon	2x 2 g	cefprozil	95 %	2x 500 mg
cefotaxim	3x 2 g	cefprozil	95 %	2x 500 mg
ceftazidim	3x 2 g	ciprofloxacin	70 %	2x 750 mg
ciprofloxacin	2x 400 mg	ciprofloxacin	70 %	2x 500 mg až 750 mg
levofloxacin	2x 500 mg	levofloxacin	přes 95 %	2x 500 mg
moxifloxacin	1x 400 mg	moxifloxacin	86 %	1x 400 mg
klindamycin	3x 600 mg až 4x 1,2 g	klindamycin	90 %	3x 300–600 mg
azitromycin	1x 500 mg	azitromycin	37 %	500 mg #
klaritromycin	2x 500 mg	klaritromycin	55 %	2x 500 mg
kotrimoxazol	2x 960 mg	kotrimoxazol	85 %	2x 960 mg až 1440 mg
linezolid	2x 600 mg	linezolid	100 %	2x 600 mg
—	—	doxycyklin	90 %	2x 100 mg, 3x 100 mg, 2x 200 mg ##
metronidazol	3–4x 500 mg	metronidazol	80–90 %	3x 500 mg
rifampicin	1x 600 mg	rifampicin	90 %	2x 300 mg nebo 1x 600 mg #
flukonazol	2x 400 mg	flukonazol	90 %	1–2x 100 mg
vorikonazol	2x 4 mg/kg*	vorikonazol	96 %	2x 200 mg* #

(Pozn.: uvedené dávkování je orientační, vždy je třeba zohlednit SPC léčiva, aktuální klinickou situaci a charakteristiky pacienta, včetně případné renální insuficience (4,7))

* první den nasyčovací dávka 2 x 6 mg/kg i. v. resp. 2 x 400 mg p. o.; # užívat nalačno; ## užívat po jídle

u pacientů alergických k penicilinu), jako lék první volby u lymeské borreliózy a k léčbě respiračních infekcí způsobených atypickými bakteriemi (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* a další). Tetracykliny nemají již dlouho parenterální formu, ale pro SAT se hodí u infekcí vyvolaných citlivými původci, a to včetně některých kmenů meticilin rezistentních *S. aureus* (MRSA) nebo producentů širokospektrých betalaktamáz (ESBL). Výborné jsou účinky u infekcí kůže a měkkých tkání. Obvyklé dávkování 2 × 100 mg nemusí být dostatečné a lze volit i vyšší dávky (3 × 100 mg až 2 × 200 mg). Limitem může být gastrointestinální nesnášenlivost – doxycyklin se proto nemá podávat nalačno (současně s antibiotikem se však nemají konzumovat mléčné výrobky, jelikož vápník v nich obsažený snižuje vstřebávání tetracyklinů). U ambulantních pacientů je třeba upozornit na fotosenzibilizaci a zákaz slunění.

Fluorochinolony se vyznačují skvělou biologickou dostupností, výborným průnikem do tkání a zajímavým spektrem účinnosti. Jejich široké používání vedlo k významnému nárůstu rezistence, takže se nehodí k empirické léčbě. Byla vydána také četná varování před nežádoucími účinky (zejména u seniorů, například ruptura Achilovy šlachy, dysglykemie, neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) a lékovými interakcemi. Při užití do sondy musí být sondová výživa přerušena 1–2 hodiny před i po podání ciprofloxacinu.

Linezolid je rezervní antibiotikum určené k léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí včetně MRSA a vankomycin rezistentních enterokoků (VRE). Vyznačuje se výborným průnikem do tkání včetně kostí, plic a CNS. Biologická dostupnost perorální formy je srovnatelná s nitrožilní formou. Nevýhodou je hematotoxicita a možnost vzniku rezistence v průběhu léčby, zvláště při déletrvajícím podávání, které by nemělo přesáhnout 4 týdny. Při současném podávání antidepresiv ze skupiny SSRI se vzácně může vyskytnout tzv. serotoninový syndrom.

Flukonazol má výbornou biologickou dostupnost, a je proto vhodný k SAT všude tam, kde není nutná léčba kandidových infekcí echinokandiny. Velmi dobře se k SAT hodí také vorikonazol, který se používá k doléčení aspergilózy a u infekcí způsobených citlivými non-albicans druhy kvasinek.

Klinické situace vhodné pro sekvenční léčbu

SAT se začala prosazovat v 90. letech, a to zejména s novou dostupností vhodných perorálních alternativ účinných parenterálních antibiotik – amoxicilin-klavulanátu, cefuroxim-axetilu a ciprofloxacinu. V té době vznikla řada studií, která prokázala shodnou účinnost a bezpečnost SAT u některých komunitních infekcí (např. pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy, pyelonefritidy, infekce diabetické nohy), pokud vyžadovaly počáteční hospitalizaci pro akutní zhoršení stavu, dehydrataci, neschopnost sebeobsluhy, příjmu potravy či dušnost (8, 9, 10). Teprve později se klinické studie, metaanalýzy a přehledové články soustředily na možnosti sekvenční léčby u infekcí, u nichž se antibiotika tradičně podávají 3–6 týdnů (endokarditidy, osteomyelitidy).

Komunitní pneumonie, akutní exacerbace chronické bronchitidy

Iniciální terapie je obvykle empirická a u pacientů vyžadujících hospitalizaci podávána parenterálně. U středně závažných infekcí je volen

potencovaný aminopenicilin (amoxicilin-klavulanát, ampicilin-sulbaktam, event. piperacilin-tazobaktam) nebo cefalosporin 2. generace (cefuroxim), parenterální aplikace vede k vysokým koncentracím v respiračním traktu. Pokud je léčba úspěšná, dochází ke zlepšení příznaků (horečka, dušnost, kašel) a poklesu zánětlivých ukazatelů (leukocytóza, CRP) během prvních 48–72 hodin, pak je možný přechod na perorální formy výše uvedených antibiotik. Naopak rentgenové nálezy se normalizují mnohem pomaleji a nejsou k rozhodování o SAT dostatečně citlivé (10).

U těžkých komunitních pneumonií se doporučuje kombinace beta-laktamového antibiotika s makrolidem nebo fluorchinolonom. Také zde je možný přechod na perorální formy, ale častější bude jejich časné vysazení po vyloučení legionelózy a chlamydiové či mykoplasmové etiologie.

Akutní infekce močových cest a pyelonefritida

Doporučené postupy Evropské urologické asociace uvádějí, že po zlepšení klinických příznaků pyelonefritidy se přechází z intravenózního na perorální podání, pokud pacient toleruje orálně tekutiny (11). V případě přítomnosti obstrukce, abscesu či cizího tělesa (litiázy, katétru) je vždy nutná chirurgická kontrola zdroje uroinfekce, tedy drenáž a odstranění cizorodého materiálu (12).

Sekvenční terapii uroinfekcí usnadňuje skutečnost, že ve většině případů je záhy znám původce a jeho citlivost k antibiotikům. Mnohá antibiotika dosahují vysokých koncentrací v moči, protože se vylučují ledvinami. Naopak některá antiinfektiva nejsou pro léčbu infekcí vývodných močových cest vhodná, protože jsou vylučována jiným způsobem (makrolidy, doxycyklin, klindamycin, linezolid, vorikonazol).

Jsou k dispozici klinické studie, které také v případě sekvenční terapie uroinfekcí prokazují zkrácení hospitalizace, snížení celkové spotřeby antibiotik a úsporu nákladů, a to se shodnými klinickými výsledky z hlediska selhání léčby, mortality a rehospitalizací. Recentní maďarská analýza reálné praxe ale ukazuje, že k přechodu z i.v. na perorální režim došlo jen v 6,5 % případů, s mediánem 2 dny (13).

Bakteriální endokarditida

Doporučené postupy počítají s tradiční intravenózní antibiotickou léčbou endokarditidy v délce 4–6 týdnů. Kromě studií na zvířatech vedla k tomuto přístupu skutečnost, že vegetace na chlopni obsahují bakterie ve velké denzitě (tzv. efekt inokula), jsou obklopené obtížně prostupnou bariérou případně biofilmem, a účinná léčba vyžaduje vysoké dávky / koncentrace antibiotik dosažitelné pouze parenterálně. Dnes jsou ale k dispozici randomizované studie, observační studie a řada kazuistických sdělení, které dokládají, že u části pacientů je přechod na perorální formu antibiotické léčby účinný a bezpečný (14).

Studie POET (Partial Oral Treatment od Endocarditis) randomizovala stabilizované pacienty s levostrannou infekční endokarditidou po 10 dnech parenterální léčby k perorálním antibiotikům (n = 240; 43 %) nebo k pokračování v konvenční i. v. terapii (n = 322; 57 %), a to dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře na základě předem daných pravidel (Guideline-driven implementation of the oral step-down POET regimen). Infekce byly vyvolané *S. aureus*, *E. faecalis*, *Streptococcus spp.* a koaguláza-negativní stafylokoky. V i. v. skupině bylo více infekcí *S. aureus*,

intrakardiálních abscesů, více pacientů s pacemakerem nebo předchozí kardiochirurgickou léčbou. Studie prokázala noninferioritu s ohledem na embolické příhody, potřebu neplánovaného kardiochirurgického výkonu, relaps bakteremie původního agens a mortalitu ze všech příčin po 6 měsících. Autoři shrnují, že po implementaci POET režimu byla téměř polovina možných kandidátů léčena s využitím step-down perorální terapie, která se ukázala jako použitelná v klinické praxi a bezpečná, vedoucí k významnému zkrácení hospitalizace. Je třeba upozornit, že v intravenózní větvi bylo více rizikových faktorů pro negativní výsledek a že z celkového počtu úvodně skrývaných pacientů bylo do studie vybráno pouze 20 % nemocných, kteří byli klinicky stabilní a indikováni k perorální léčbě (15). Postupy studie POET ověřili v reálné praxi další autoři se shodnými výsledky (16).

Z observačních studií je z praktického hlediska nejzajímavější kohorta 426 pacientů s endokarditidou (85 % kultivačně prokázaný původce, převážně streptokoky a stafylokoky), z nichž bylo 214 převedeno dle lokálního protokolu na perorální léčbu (medián 21 dnů, na monoterapii či kombinaci zahrnující amoxicilin, klindamycin, linezolid, fluorochinolony nebo rifampicin). Obě skupiny se nelišily v počtu relapsů či mortalitě. Porovnání je třeba interpretovat s vědomím selekce pacientů pro perorální léčbu na základě příznivých prognostických faktorů, což ale odpovídá reálné praxi (17).

Observační studie se věnovaly endokarditidě u nitrožilních uživatelů drog (IUD), u nichž je obvykle obtížné udržet žilní vstup po delší čas (18). V souboru 35 případů endokarditidy vyvolané *S. aureus* bylo 29 ze skupiny IUD. Pacienti dostávali i. v. léčbu v průměru 16,4 dne a byli převedeni na perorální antibiotika (dikloxacin, oxacilin, klindamycin nebo penicilin V), když byli klinicky stabilní, afebrilní, měli negativní hemokultury a / nebo nebylo možné zajistit žilní vstup. Celková délka léčby byla 42 dnů a všichni pacienti se vyléčili (19).

Lze tedy shrnout, že po úvodní fázi intravenózní antibiotické léčby endokarditidy (trvající nejméně 10 dnů) je možný přechod na perorální léčbu u vybrané skupiny asi jedné pětiny hemodynamicky stabilních pacientů (bez srdečního selhání, bez závažné valvulární regurgitace), s vegetacemi menšími než 10 mm, bez přítomnosti srdečního abscesu či septických embolů (včetně embolizace do CNS), afebrilních, s poklesem zánětlivých parametrů, ideálně se známým agens s dobrou citlivostí k vhodnému perorálnímu antibiotiku a po provedení kontrolní transtorakální echokardiografie. Perorální léčba má být zvážena zejména u pacientů s levostrannou infekční endokarditidou vyvolanou *Streptococcus spp.*, *E. faecalis*, *S. aureus* nebo koaguláza negativními stafylokoky. SAT není vhodná v případě průkazu obtížně léčitelných / rezistentních mikroorganismů (20).

V úvodní fázi je proveden kardiochirurgický zákrok, pokud je indikován, jsou odstraněna infikovaná cizí tělesa a drénovány srdeční i extrakardiální abscesy. Srdeční operace není překážkou SAT, ale přechod na perorální terapii je možný s odstupem nejméně 7 dnů a pokud nedošlo k pooperačním komplikacím (21).

Osteomyelitida, diabetická noha, spondylodiscitida

Také v případě osteomyelitidy je standardním léčebným postupem 4–6 týdnů intravenózní aplikace antibiotik. Hlavní výhradou

k perorální léčbě byla obava z nedostatečné penetrace a nízké koncentrace antibiotika v kosti, pokud nejsou podávány dostatečné dávky. Klinické studie i kazuistická sdělení ukazují, že existuje řada antibiotik vhodných pro perorální léčbu osteomyelitidy: amoxicilin, amoxicilin-klavulanát, klindamycin, linezolid, doxycyklin, kotrimoxazol, rifampicin, fluorochinolony, metronidazol. Obvykle je třeba volit vyšší dávky než v případě sekvenční léčby běžných komunitních infekcí (např. 3–4 g amoxicilinu denně). Volba by měla respektovat výsledek kultivace – osteomyelitida obvykle nepředstavuje urgentní situaci a získání validního materiálu pro mikrobiologické vyšetření musí být prioritou. Zdůrazňuje se také úvodní chirurgické řešení – odstranění hnisu a nekrotické tkáně (debridement). Ohled je třeba brát na celkový stav pacienta a komorbiditu (diabetes, neuropatie, obezitu apod.) (22).

Rozhodnutí o přechodu na perorální léčbu není v případě osteomyelitidy snadné – zánětlivé parametry nemusejí být vysoké a známky reparace při zobrazovacích vyšetřeních jsou opožděné. Obvykle je doporučováno provést tuto změnu po 2 týdnech i. v. léčby.

Multicentrická randomizovaná studie OVIVA (Oral Versus IV Antibiotics for bone and joint infections) porovnávala i. v. a perorální antibiotickou léčbu v prvních 6 týdnech u 1054 pacientů a prokázala, že perorální terapie je noninferiorní. Pacienti s i. v. léčbou měli více komplikací, delší pobyt v nemocnici, shodný výskyt klostridiových kolitid a selhání léčby (23). OVIVA protokol byl zaveden na řadě pracovišť a britská studie potvrdila, že to vedlo ke zkrácení hospitalizace a snížení nákladů bez signifikantního rozdílu v klinickém výsledku. Nejčastěji byla používána antibiotika s vysokou biologickou dostupností, dobrým průnikem do kosti a biofilmu (24).

V metaanalýze 25 prospektivních studií srovnávajících i. v. léčbu s i. v. léčbou doplněnou step-down přechodem na perorální antibiotika pro infekce krevního oběhu a kostí nebyl rozdíl v klinické účinnosti obou postupů (25).

U běžné osteomyelitidy bývá jediný původce, nejčastěji se jedná o *S. aureus*, a léčba se u meticilin senzitivních kmenů zahajuje nitrožilním podáváním oxacilinu, flukloxacilinu, cefazolinu případně klindamycinu. Při přechodu na perorální podávání lze použít flukloxacilin, vyšší dávky cefadroxilu, klindamycin, doxycyklin, kotrimoxazol nebo linezolid. U diabetické nohy je třeba počítat s polymikrobiální infekcí, která může zahrnovat i anaerobní floru, a tomu přizpůsobit volbu perorálního antibiotika či jejich kombinace. Retrospektivní analýza 794 infekcí diabetické nohy (včetně 339 případů osteomyelitidy) ukázala, že perorální amoxicilin-klavulanát je stejně účinný jako jiné režimy, protože účinkuje na meticilin senzitivní stafylokoky, streptokoky, enterokoky, mnohé gramnegativní tyčinky a anaeroby (26).

Kontroverzní je otázka přínosu rifampicinu v léčbě infekcí spojených s biofilmem – smysl má v případě přítomnosti cizího tělesa (ponechaného implantátu) a nikdy nesmí být použit samotný pro riziko vzniku rezistence v průběhu léčby. Musí být podáván striktně nalačno a je třeba zohlednit lékové interakce, například nikdy nekombinovat s klindamycinem (indukce cytochromu p450 rifampicinem vede k rychlejší degradaci klindamycinu). Oblíbené jsou kombinace s linezolidem, kotrimoxazolem, ciprofloxacinem nebo moxifloxacinem (27, 28). Současné podávání linezolidu s rifampicinem může také vést ke snížené koncentraci linezolidu.

Závěr

Sekvenční antibiotickou léčbu by si měli osvojit internisté i další nemocniční lékaři jako užitečnou metodu ověřenou klinickými studiemi a mnohaletou praxí. Při použití léčiva s vysokou perorální biologickou

dostupností u vhodného pacienta je klinicky efektivním, bezpečným a náklady šetřícím postupem. Zlepšuje komfort pacienta, předchází komplikacím z nitrožilní aplikace a umožňuje časnější propuštění do ambulantní péče.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Štefan M. Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí. Vnitř Lék. 2024;70(5):284-288.
- Štefan M, Dlouhý P: OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17. 5. 2023). Available from: https://infektologie.cz/Standardy/OPAT_DP_2023_05_17-2.pdf.
- Barlow GD, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. Curr Opin Infect Dis 2000;13(6):599-607.
- Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (Eds). Antibiotic and Chemotherapy (Ninth Edition), W.B.Saunders 2011, ISBN 9780702040641.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-e77.
- Mandell LA, Bergeron MG, Gribble MJ, et al. Sequential antibiotic therapy: Effective cost management and patient care. Can J Infect Dis. 1995;6(6):306-15.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Grada 2018, ISBN 9788027106363
- Gangji D, Jacobs F, de Jonckheer J, et al. Brief report: randomized study of intravenous versus sequential intravenous/oral regimen of ciprofloxacin in the treatment of gram-negative septicemia. Am J Med. 1989;87(5):S206-S208.
- Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 1995;155:1273-1276.
- Shalit I, Dagan R, Engelhard D, et al. Cefuroxime efficacy in pneumonia: sequential short-course IV/oral suspension therapy. Isr J med Sci. 1994;30:684-689.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on urological infections. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>.
- Rieger K, Boss JA, MacVan SH, et al. Intravenous-only or intravenous transitioned to oral antimicrobial for Enterobacteriaceae-associated bacteremic urinary tract infection. Pharmacother. 2017;37:1479-1483.
- Fésüs A, Matuz M, Papfalvi E, et al. Evaluation of the diagnosis and antibiotic prescription pattern in patients hospitalized with urinary tract infections: Single-center study from a university-affiliated hospital. Antibiotics. 2023;12:1689.
- Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, et al. Evaluation of a paradigm shift from intravenous antibiotics to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis: A narrative review. AMA Intern Med. 2020;180(5):769-777.
- Iversen K, Ihlemann N, Gill SU et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. N Engl J Med. 2019;380:415-24.
- Pries-Heje MM, Hjulmand JG, Lenz IT, et al. Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study. Eur Heart J 2023;44(48):5095-5106.
- Mzabi A, Kerneis S, Richaud C, et al. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. Clin Microbiol Infect. 2016;22:607-12.
- Brown A, Jefferson HL, Daley P, et al. Partial oral versus full intravenous antibiotic treatment of endocarditis in people who inject drugs: A systematic review. Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2024;8(4):253-261.
- Parker RH, Fossieck BE. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med. 1980;93:832-4.
- Delgado V, Marsan AJ, deWaha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44:3948-4042.
- Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. J Antimicrob Chemother. 2020;75:2021-2027.
- Haddad N, Ajaz J, Mansour L, et al. A review of the clinical utilization of oral antibacterial therapy in the treatment of bone infections in adults. Antibiotics. 2024;13,4.
- Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. N Engl J Med. 2019;380:425-436.
- Azamgarhi T, Shah A, Warren S. Clinical experience of implementing oral versus intravenous antibiotics (OVIVA) in a specialist orthopedic hospital. Clin Infect Dis. 2021;73:e2582-e2588.
- Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: A systematic review. Am J Med. 2022;135:369-379.e1.
- Gariani K, Lebowitz D, Kressmann B, et al. Oral amoxicillin-clavulanate for treating diabetic foot infections. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1483-1486.
- Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. APMIS 2017;125:353-364.
- Štefan M. Antibiotika v klinické praxi. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. 344 s. Galén 2024, ISBN 978-80-7492-710-2.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Aktuální doporučení pro dávkování antibiotik u obézních pacientů

Jan Strojil

Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Obezita představuje rostoucí společenský a zdravotnický problém, její prevalence v posledních desetiletích významně roste. Patofyziologické změny spojené s obezitou mohou měnit farmakokinetiku (PK) podávaných antiinfektiv a vést tak k subterapeutickým hladinám a selhání léčby. Vzhledem ke komplexním změnám distribučního objemu a eliminačních funkcí však prostý přepočítání dávky na tělesnou hmotnost může naopak vést k předávkování pacienta a toxicitě. Díky řadě PK studií hodnotících použití antibiotik u kriticky nemocných a dedikovaným studiím u obézních pacientů se v posledních letech podařilo získat více informací o vhodném dávkování u této populace. Přesto pro celou řadu běžně používaných antibiotik validní informace stále chybí a tam, kde k dispozici jsou, se často jedná o doporučení založené na nepřímých důkazech bez klinické validace. Tato práce se snaží přinést základní přehled dostupných informací a doporučení pro úpravu dávek tam, kde jsou k dispozici.

Klíčová slova: antibiotikum, obezita, nadváha, dávkování, farmakokinetika, farmakodynamika.

Current recommendations for antibiotic dosing in obese patients

Obesity is a growing societal and population health problem the prevalence of which has increased significantly in the recent decades. Pathophysiological changes associated with obesity can alter the pharmacokinetics (PK) of anti-infective drugs and result in subtherapeutic levels and treatment failure. Due to complex changes in distribution volume and elimination functions, a simple correction based on total body weight would often lead to overdosing and risk of toxicity. Thanks to a number of PK studies evaluating antibiotic doses in the critically ill and thanks to dedicated studies in the obese we have gained new insights into adequate dosing in the recent years. Despite this, the information is still lacking for many of the most commonly prescribed antibiotics and where it is available, the recommendations are often based on indirect evidence rather than clinical validation. This paper offers a comprehensive look at the current evidence and recommendations (where available) for dose adjustments in the obese patient.

Key words: antibiotic, obesity, overweight, dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Obezita představuje závažný společenský a medicínský problém. Dle recentních údajů SZÚ je přes 60 % české populace v pásmu nadváhy (body mass index, BMI > 25 kg/m²) či obezity (BMI > 30 kg/m²) (1) a péče o extrémně obézní pacienty (BMI > 40 kg/m²) si stále více vyžaduje speciální přístup a vybavení (2). Obezita představuje nejen rizikový faktor pro vznik a závažnější průběh infekce (3), ale ovlivňuje zároveň farmakokinetiku podávaných léčiv, včetně antimikrobiálních přípravků.

Vliv obezity na farmakokinetiku léčiv

Osud léčiva v těle je možno popsat čtyřmi základními fázemi – absorpcí, distribucí, metabolismem a exkrecí. Obezita a s ní spojené patofyziologické změny mohou ovlivnit každou z těchto fází.

Absorpce

Přestože žaludek není primárním místem vstřebávání většiny léčiv, změna gastrického pH může významně ovlivnit absorpci dalších podávaných léčivých přípravků. Obezita je spojena s vyšším výskytem gastrointestinální refluxní choroby (GERD) a užíváním přípravků zvyšujících pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy (PPI) a/nebo antacida. Například absorpce a systémová expozice doxycyklinu může být při vyšší současné podávání PPI významně snížena (4) a souhrn údajů o přípravku (SPC) doporučuje se současnému podávání s výše uvedenými přípravky vyhnout (5). Ovlivnění motility žaludku a rychlosti pasáže tenkým střevem může vést ke změnám vstřebávání, ale tyto změny jsou dle současně dostupných údajů nekonstantní a klinicky

zřejmě méně významné (6). Podobně stav po provedené bariatrické operaci může přispět k nižšímu vstřebávání, především betalaktamů a makrolidů, a tak dále zvýšit riziko poddávkování (7).

Distribuce

Distribuční objem (Vd) představuje objem, ve kterém se podaná dávka rozpustí, a ovlivňuje tak dosažené hladiny. U antibiotik je toto klinicky významné nejen v kontextu nasycovacích dávek a rychlého dosažení účinných koncentrací.

Obezita představuje nejen celkové zvětšení objemu tkání, ale také změnu jejich složení a poměru. Celková tělesná hmotnost (TBW, total body weight) se skládá z tukové hmoty (FM, fat mass) a beztukové tělesné hmoty (LBM, lean body mass), u zdravých lidí v poměru 15 % : 85 %. Samotná LBM se pak skládá ze tří složek, cca 55 % TBW představují buněčné tkáně, 25 % extracelulární voda a 5 % minerály (6). Při rozvoji obezity nedochází ke zvětšování těchto kompartmentů stejnou měrou. Přestože LBM stoupá, roste relativně pomaleji než FM. Celou situaci však komplikuje skutečnost, že u části pacientů s nadváhou může být

její příčinou zvýšení samotné LBM, stejně tak podíl hydrofilního a hydrofobního kompartmentu se inter-individuálně liší dle fyzické aktivity, věku a etnicity pacienta. Ze samotné hmotnosti či BMI nelze tedy přímo usuzovat na změnu distribučního objemu a není snadné najít odpověď na otázku, kterou z hmotností použít pro řízení dávky.

Situaci dále komplikuje výrazně nižší vaskularizace tukové tkáně vedoucí k pomalejšímu a zpožděnému dosažení hladin léčivé látky, stejně tak i riziku kumulace.

Je zřejmé, že změny jednotlivých kompartmentů budou mít různý vliv na kinetiku léčiv v závislosti na jejich stupni lipofility. Pro lipofilní molekuly (např. flurochinolony, makrolidy) jejich Vd/TBW u obézních stoupá, zatímco pro hydrofilní antibiotika (např. betalaktamy, aminoglykosidy) tento poměr klesá. Poměr hydrofilního léčiva, který se distribuuje do „nadměrné“ tělesné hmoty, může zohlednit parametr Fc ve vzorci pro výpočet adjustované tělesné hmotnosti, Ajbw = IBW + Fc (TBW - IBW), kde IBW je ideální tělesná hmotnost dle Devina (8). Například hodnota Fc pro aminoglykosidy je 0,4, zatímco pro většinu cefalosporinů je 0,3.

Tab. 1. ???

ATB	Charakter	Doporučení	Poznámka
Amikacin	hydrofilní	použít AdjBW pro iniciální dávku; řídit se dle eGFR	dále dle TDM
Amoxicilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	CAVE toxicita klavulanátu při zvyšování dávek na dopor. rozmezí!
Azitromycin	lipofilní	nejsou data	
Cefazolin	hydrofilní	vyšší profylaktické dávky u obézních (min. 2 g nad 80 kg a 3 g nad 120 kg), opakování dávky při delších výkonech horní hranice doporučeného rozmezí v terap. podání	dle SPC až 6 g/den, v literatuře až 8 g/den
Cefepim/ceftazidim	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	prodloužené infuze
Ceftriaxon	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Cefuroxim	hydrofilní	opakované podání v profylaxi, pro terapeutické užití nejsou data, zvážit vyšší frekvenci podávání	zvážit podávání à 8 h
Ciprofloxacín	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Doxycyklin	lipofilní	nejsou data	
Fenoxymetylpenicilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	preferovat vyšší frekvenci dávkování
Flukloxacilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Fosfomycin	hydrofilní	vyšší dávky u obézních se zvýšenou filtrací či vyšší MIC	
Gentamicin	hydrofilní	použít AdjBW pro iniciální dávku; řídit se dle eGFR	dále dle TDM
Imipenem/cilastin	hydrofilní	nejsou data; horní hranice dopor. rozmezí	CAVE riziko křečí při předávkování
Klaritromycin	lipofilní	nejsou data	
Klindamycin	lipofilní	i. v. 600 mg à 6 h nebo 900 mg à 8 h; p. o. 450–600 mg à 6 h. nebo 600–900 mg à 8 h	max. doporučená dávka je 2700 mg/den, u život ohrožujících infekcí až do 4800 mg denně
Kotrimoxazol	lipofilní	u SSTI až 320 mg TMP p. o. à 12 hod nebo 8–10 mg TMP/kgAdjBW/den v rozdělených dávkách	nepřekračovat 960 mg TMP/den
Levofloxacin	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Linezolid	hydrofilní	zřejmě bez nutnosti úpravy dávky	CAVE toxicita
Meropenem	hydrofilní	až 2 g à 8 h v prodloužené infuzi	TDM, pokud je k dispozici
Metronidazol	lipofilní	úprava dávky zřejmě není nutná	
Moxifloxacin	lipofilní	úprava dávky zřejmě není nutná	
Nitrofurantoin	lipofilní	nejsou data	
Piperacilin/tazobaktam	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	TDM, pokud je k dispozici; prodloužené infuze
Teikoplanin	hydrofilní	na základě TBW dle SPC	
Tigecyklin	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí; dávkování dle závažnosti	
Vankomycin	hydrofilní	nasycovací dávka, dále dle TDM k dosažení PK/PD cíle	Nutnost TDM, CAVE předávkování, opatrně nad 4,5 g/den

Zkratky: AdjBW – adjustovaná tělesná hmotnost; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; MIC – minimální inhibiční koncentrace; PK/PD – farmakokinetický/farmakodynamický; SSTI – infekce kůže a měkkých tkání; TDM – terapeutické monitorování koncentrací; TMP – trimetoprim

Metabolismus

Řada léků (ne však všechny) je před vyloučením z organismu metabolizována, většinou v játrech. Výsledkem je změna molekuly usnadňující její exkreci z organismu, při tom může ale nemusí dojít ke změně aktivity molekuly léčiva (aktivní vs. neaktivní metabolity, pro-drugs). V druhé fázi může dojít ke konjugaci molekuly a tím dalším zvýšení její rozpustnosti. Při perorálním podání může již první průchod portálním řečištěm vést k metabolismu významné části podané dávky (tzv. first-pass effect). Metabolismus léčiva závisí na samotné metabolické jaterní extrakci a také na průtoku krve játry, obojí může být u obézních pacientů změněno (6). U obézních dochází např. ke snížení metabolické aktivity hlavního systému CYP3A4 (cytochrom P450 3A4) cca o 5 % při každých 10 % zvýšení tělesné hmotnosti (9). Ostatní enzymy systému CYP450 mohou být ovlivněny, a to oběma směry. Zvyšuje se průtok krve játry a jejich objem, což zvyšuje metabolismus, avšak přítomnost NASH/NAFLD (non-alcoholic steatohepatitis/non-alcoholic fatty liver disease) může naopak rychlost eliminace snížit. U obézních dochází ke zvýšení míry konjugace v druhé fázi metabolismu, což může teoreticky být relevantní například pro metabolismus fluorochinolonu moxifloxacinu.

Renální exkrece

Exkrece léčiv ledvinami může zahrnovat glomerulární filtraci, tubulární sekreci a/nebo tubulární reabsorpci. Odhadovaná glomerulární clearance kreatininu (eGFR) se často používá jako zástupný parametr k posouzení eliminační schopnosti organismu pro renálně vylučované léky. Je k dispozici řada vzorců pro výpočet eGFR, z nichž žádný není zcela ideální a univerzálně použitelný. Cockcroft-Gault (CG) s použitím TBW nadhodnocuje renální eliminaci, zatímco MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ji spíše podhodnocuje. Z dostupné literatury se zdá CG s použitím LBW nej přesnější u více než třetiny léků (10), nicméně ani jeho použití není univerzální a při snížené renální funkci může být přesnější MDRD. Bohužel neexistuje univerzálně použitelný vzorec, který by byl spolehlivý napříč spektrem pacientů (6).

Zde je na místě připomenout, že zatímco vzorec CG vrací hodnotu v ml/min, jak MDRD, tak CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) vrací hodnotu v ml/min/1,73 m². Naprostá většina SPC uvádí dávkování vztažené ke clearance kreatininu vyjádřené v ml/min, což může speciálně u obézních pacientů být výrazně odlišná hodnota (např. pacient s hmotností 200 kg může mít tělesný povrch přes 3 m²).

Stejně jako v případě jaterní eliminace i zde komplikuje situaci rozvoj orgánového poškození spojeného s obezitou (obesity related glomerulopathy, ORG) a navazujících komorbidit, jako je diabetes mellitus, hypertenze a dyslipidemie (11).

V případě infekcí, především závažných infekcí a u kriticky nemocných pacientů, je situace nadále komplikována patofyziologickými změnami spojenými se zánětlivou a imunitní odpovědí, které samy o sobě mohou modifikovat farmakokinetiku podávaných antibiotik.

Pro optimální účinek antibiotika je nutné dosáhnout tzv. farmakokinetického/farmakodynamického (PK/PD) cíle, kterým může být podíl dávkovacího intervalu nad MIC či jejím násobkem, maximální dosažená hladina (C_{max}) či plocha pod koncentrační křivkou (AUC) vztažená k mi-

nimální inhibiční koncentraci (MIC). Přesná charakterizace a kvantifikace jednotlivých cílů je stále předmětem bádání.

Doporučení pro dávkování nejběžnějších antibiotik u obézních pacientů

Přestože poslední roky je pozornost nejen vědecké veřejnosti upřena na specifika terapie obézních pacientů a pro některé z nových léčiv je již hodnocení jejich dávkování u této populace součástí klinického výzkumu (přestože podíl pacientů s vyšším BMI v klinických hodnoceních je stále nízký (12)), pro řadu běžně používaných antibiotik nejsou kvalitní data a doporučení k dispozici. Pokud lze v literatuře údaje najít, často se jedná o kinetické studie na malých zdravých populacích, větší studie hodnotící riziko selhání léčby a/nebo její toxicity jsou vzácné. S ohledem na rostoucí podíl obézních pacientů v našich ordinacích je jisté i toto zkoumání našim úkolem do budoucna, a to i pro léky, které používáme již přes půl století.

Následuje přehled dostupných doporučení pro nejběžněji používaná antibiotika, více méně v pořadí jejich spotřeby v ČR. Tam, kde to dostupná data umožňují, je v rámečku uvedeno doporučení pro úpravu dávkování pro dané antibiotikum/skupinu, v případě ostatních je v textu uveden závěr založený na extrapolaci či teoretickém podkladu.

Betalaktamy

Peniciliny

Amoxicilin (a kyselina klavulanová)

Amoxicilin je betalaktamové antibiotikum, které samotné či v kombinaci s kyselinou klavulanovou (ko-amoxicilin) patří mezi nejpoužívanější antibiotika vůbec. SPC u nás registrovaných přípravků neobsahuje doporučení pro dávkování u obézních pacientů, maximální doporučená dávka je 1,2 g à 8 hodin i. v. formy koamoxicilinu či 1 g à 8 hodin ve formě tablet (jak pro kombinaci, tak pro samotný amoxicilin).

Obezita (BMI > 30 kg/m²) byla identifikována jako jeden z rizikových faktorů selhání terapie amoxicilinem v restropektivní databázové studii publikované týmem Longo et al. (13). V kohortě 6 179 pacientů došlo k selhání antibiotické terapie (nutnost dalšího předpisu, hospitalizace) u 828 (13,4 %), obezita (přítomna u 21,4 % pacientů) byla identifikována jako významný nezávislý rizikový faktor s OR (odds ratio) 1,26 (95% CI 1,03–1,52). Nejpředepisovanějším antibiotikem v kohortě byl právě amoxicilin (16 % všech předpisů).

Recentní farmakokinetická studie u zdravých obézních a neobézních dobrovolníků popsala 23% snížení expozice amoxicilinu u obézních pacientů s rizikem selhání terapie (14). Ve studované populaci autoři doporučují dávkování založené na TBW navzdory hydrofilní povaze hodnoceného antibiotika. Je však třeba mít na paměti, že studovaná obézní populace měla průměrné BMI 33 kg/m² a nebyli v ní pacienti s váhou vyšší než 150 kg. Lze předpokládat, že u extrémně obézních by použití TBW při ještě vyšším relativním podílu FM u hydrofilního antibiotika vedlo spíše k nadhodnocení potřebné dávky. Eliminační poločas nebyl změněn v důsledku zvýšené renální exkrece při hyperfiltraci, proto se ani při vyšší dávce nepředpokládá akumulace.

Rocha et al. zkoumali expozici amoxicilinu (jedna 500 mg dávka perorálně) u 8 pacientů s průměrným BMI 46 kg/m² podstupujících bariatrický chirurgický výkon. Popsali významné 3,5násobné zvýšení expozice vyjádřené jako AUC (plocha pod křivkou) a 2,8násobné zvýšení maximální dosažené hladiny C_{max}. Další studie hodnotící kinetiku u 27 obézních zdravých dobrovolníků na základě provedené Monte Carlo simulace uvádí, že při dávce 1,2 g à 8 hodin i. v. či 1,25 g à 8 h p. o. (tato dávka není v ČR registrována) by mělo 95 % pacientů dosáhnout cíle udržení volné koncentrace nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) po alespoň 40 % dávkovacího intervalu pro MIC 0,5 mg/l (i. v. podání) a 1,0 mg/l (p. o. podání) (15). Důvod vyšší účinnosti perorální formy je zde v delším trvání dosažených hladin při pomalejším průchodu léčiva organismem (poločas amoxicilinu je velmi krátký a po 30min. podání intravenózní dávky dochází k rychlému poklesu koncentrací). Pokud je k dispozici, lze u kriticky nemocných pacientů s více faktory měnícími kinetiku použít terapeutické monitorování koncentrací (TDM) amoxicilinu (16). Montanta et al. popisují sníženou absorpci amoxicilinu u obézních pacientů po bariatrickém výkonu ve srovnání s neobézní populací, s vyšší expozicí (AUC i c_{max}) po podání ekvivalentní dávky ve formě suspenze (17).

Doporučení pro piperacilin/tazobaktam: Obezita může vést ke snížené expozici, především tam, kde je současně přítomno závažné onemocnění a zvýšená renální clearance, případně vyšší MIC etiologického agens. Bez použití TDM je vhodné použít vyšší dávky a prodloužené infuze.

Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)

V literatuře ani v SPC nejsou dostupné údaje pro dávkování penicilinu u obézních pacientů, nicméně z údajů dostupných pro amoxicilin lze extrapolovat doporučení pro použití dávek při horní hranici rozmezí, s ohledem na PK/PD cíl udržení času nad MIC je vhodné volit vyšší frekvenci dávkování i přes určité nepohodlí, které to představuje pro pacienta.

Flukloxacilin

Kinetika flukloxacilinu je výrazně ovlivněna jeho vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, která vyžaduje pro provádění TDM ideální stanovení volné frakce k zajištění dostatečné doby, kdy tato přesahuje MIC (18). V literatuře je dostupná řada studií hodnotících dávkování u kriticky nemocných, vliv hypoalbuminémie a zvýšené renální clearance, nicméně konkrétní data pro dávkování u extrémně obézních pacientů zatím chybí. Jako vhodné se jeví opět použití dávek při horní hranici rozmezí (až 12 g/den) s deescalací dle kultivačních výsledků a klinické odpovědi.

Piperacilin/tazobaktam

Podobně jako u jiných betalaktamů, i v případě piperacilinu/tazobaktamu, je PK/PD cílem udržení času nad MIC a mezi rizikové faktory selhání terapie patří vedle obezity zvýšená renální clearance, kritický stav, rezistentní infekce. Řada farmakokinetických a klinických studií doporučuje stejně jako v případě karbapenemů použití prodloužených infuzí k optimalizaci dávkování, s využitím TDM tam, kde je to možné.

Klinická studie hodnotila 112 pacientů s enterobakterovou infekcí a nepopsala významný rozdíl mezi těmi s obezitou a bez ní (19). Další studie hodnotící standardní a zvýšené dávkování u 28 pacientů (až 9 g à 8 hodin) popisuje výraznou interindividuální variabilitu (20). Standardní dávkování 4,5 g à 6 hodin by bylo dostatečné pouze u 8 % pacientů s clearance kreatininu ≥ 80 ml/min a pouze u 46 % celkové populace.

Doporučení pro (ko-)amoxicilin: při nedostatku klinických studií je doporučeno se držet horního rozmezí jinak doporučeného dávkování. CAVE: pokud je indikováno podání klavulanátu (což často není), je potřeba při zvyšování dávky nad rámec doporučení pamatovat na jeho toxicitu (i. v. forma čistého amoxicilinu není v ČR dostupná). Stejně tak je vhodné pamatovat u vyšších dávek na riziko krystalurie a předcházet jí dostatečnou hydratací pacienta.

Cefalosporiny

Cefazolin

Cefazolin je cefalosporin první generace běžně využívaný k chirurgické profylaxi. K dispozici jsou farmakokinetické i klinické studie hodnotící vhodnost úpravy dávek u obézních pacientů. Nedávné systematické review z roku 2022 shrnuje 3 klinické a 15 farmakokinetických studií hodnotících vhodnost standardní 2g dávky cefazolinu (21). Dvě z klinických studií hodnotily podání 3g profylaktické dávky u obézních pacientů a nezjistily statisticky významný rozdíl ve výskytu chirurgických infekcí u pacientek rodících císařským řezem (22) či pacientů podstupujících různé elektivní chirurgické výkony (23). Třetí klinická studie hodnotila výskyt chirurgických infekcí u obézních pacientů, kterým byla podána standardní 2g dávka, a popsala numericky zvýšené riziko infekce, které však nebylo statisticky významné (8,6 % vs. 4,6 %; p = 0,25). Z 15 farmakokinetických studií 6 došlo k závěru, že 2 g dávka je nedostatečná, zatímco 9 souhlasilo se závěrem klinických studií (21). Dosažení jednoznačného závěru je komplikováno malou velikostí studovaných populací v těchto studiích, což limituje sílu provedených Monte Carlo simulací. Zmiňované review (21) uzavírá, že 2 g dávka je zřejmě dostatečná v prevenci infekcí i u obézních pacientů, s limitací trvání chirurgického výkonu do 4 hodin. Retrospektivní analýza 38 tisíc ortopedických výkonů z centra na Novém Zélandu nicméně ukázala významně zvýšené riziko infekce (OR 2,19; 95% CI 1,61–2,99; p < 0,0001) u pacientů s nedostatečnou dávkou cefazolinu (definováno jako 1 g při hmotnosti nad 80 kg či méně než 3 gramy při hmotnosti nad 120 kg) (24) a autoři doporučují vyšší dávkování s předpokládanou nákladovou efektivitou s ohledem na vysokou cenu léčby infekčních komplikací při NNT = 83 (NNT = number needed to treat, tedy nutnost podání 83 vyšších dávek k prevenci jedné perioperační infekce). Retrospektivní kohortová studie hodnotící podání vysokých terapeutických dávek cefazolinu (až 9 g/den) obézním pacientům s chirurgickou infekcí udává dobrou toleranci a bezpečnost (25) takového podání a lze tedy předpokládat, že jednorázové podání vyšší profylaktické dávky by nemělo představovat významné riziko. Pro jednoznačné doporučení na hmotnosti závislého dávkování však stále chybí dostatečně silné klinické důkazy.

Cefuroxim

Tento cefalosporin druhé generace patří v ČR (nutno říci nezalouženě) mezi nejpredepisovanější antibiotika. Podobně jako v případě amoxicilinu se jedná o betalaktamové antibiotikum, hydrofilní molekulu s primárně renální exkrecí.

Literární údaje týkající se dávkování cefuroximu u obézních pacientů jsou velmi omezené a stejně jako u cefazolinu pocházejí především z oblasti chirurgické profylaxe. Studie hodnotící pomocí mikrodialýzy tkáňové koncentrace u 18 prasat zjistila, že dávka cefuroximu 20 mg/kg vede k dosažení dostatečných koncentrací k prevenci infekce (26), nicméně humánní studie hodnotící zvýšenou profylaktickou dávku u obézních pacientů (3 g vs. 1,5 g) nepopsala významný efekt na prevenci vzniku infekce chirurgické rány u ortopedických výkonů (hazard ratio 0,7, 95% CI 0,3–1,6) (27) a autoři uzavírají, že pro detekci případného efektu zvýšené dávky v terénu řady rizikových faktorů u obézních pacientů je i kohorta více jak 17 tisíc pacientů nedostatečná. Jiná studie využívající mikrodialýzu k hodnocení tkáňových koncentrací u morbidně obézních pacientů (BMI > 40 kg/m²) podstupujících břišní operace uzavírá, že dávka 1,5 g je dostatečná pro prevenci gram pozitivních, nikoliv však gram negativních infekcí (28). Studie hodnotící koncentrace cefuroximu u obézních těhotných pacientek podstupujících porod císařským řezem uvádí, že na základě simulace lze očekávat udržení účinné koncentrace > 8 mg/l 2 hodiny po podání 1,5 gramu cefuroximu. Pokud však výkon trvá déle, je vhodné zvážit podání opakované dávky, toto autoři doporučují i u neobézních pacientek (29).

Ceftriaxon

Jedná se o cefalosporin třetí generace využívaný v léčbě řady infekcí od neuroinfektů, přes respirační a močové infekce, po infekce krevního řečiště. Na rozdíl od předchozích léčiv má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (95 %), nicméně stejně jako ostatní betalaktamy je vylučován primárně renální cestou.

Stejně jako v případě amoxicilinu existují literární údaje o tom, že obezita je nezávislý rizikový faktor pro selhání antibiotické terapie ceftriaxonem. V retrospektivní studii Barbera et al. zahrnující 101 pacientů léčených ceftriaxonem bylo hodnoceno riziko klinického selhání. Polovina pacientů byla léčena pro močovou infekci, další čtvrtina potom pro respirační infekci. Většina pacientů (63,4 %) byla léčena dávkou 1 g, přestože u obézních byl statisticky nevýznamně vyšší podíl 2 g dávky (46,2 % vs. 30,6 %, $p = 0,115$). Naprostá většina (94,1 %) byla léčena jednou denní dávkou à 24 hodin. Přestože obézní pacienti dostávali častěji vyšší dávku, bylo selhání léčby pozorováno u 61,5 % obézních (BMI > 30 kg/m²) versus 40,3 % non-obézních ($p = 0,038$) (30). Data vhodná k doporučení konkrétního vyššího dávkování u obézních pacientů však nejsou v literatuře k dispozici, autoři sami uvádějí, že obézní kohorta měla i řadu dalších rizikových faktorů predisponujících k selhání léčby. S ohledem na vysokou vazbu na proteiny plazmy hraje v případě ceftriaxonu roli i jeho kinetice i případná přítomnost hypoalbuminémie, častá u závažných infekcí. Recentní retrospektivní analýza uvádí, že klinický úspěch terapie ceftriaxonem byl výrazně častější u obézní populace bez hypoalbuminémie (91,2 %) než v případě těch s koncentrací albuminu < 25 g/l (úspěch terapie jen v 77,8 %, $p = 0,038$) (31).

Cefepim/ceftazidim

Dostupná data naznačují, že u kriticky nemocných obézních pacientů a u těch s etiologickými agens s vyšší MIC může standardní dávkování být nedostatečné k dosažení uspokojivých hodnot PTA. Dávkování u non-kriticky nemocných obézních pacientů s normální či zvýšenou renální exkrecí může být nedostatečné i při použití 2 g à 8 hodin (32).

Doporučení pro cefalosporiny: Dostupné literární údaje neumožňují jednoznačné doporučení pro vyšší dávkování cefalosporinů u obézních pacientů. Stejně jako v případě penicilinů je asi rozumné se u obézních pacientů držet horního hrany běžně doporučeného dávkovacího rozmezí.

V případě chirurgické profylaxe lze zvážit opakované podání při delším trvání výkonu a u pacientů se zvýšenou renální exkrecí.

U terapeutického podání především u kriticky nemocných může být výhodné využít prodloužené infuze a TDM tam, kde je k dispozici. Zvážit vliv alterovaných eliminačních funkcí a známou či předpokládanou MIC etiologického agens.

V případě zvyšování dávek nad rámec uvedený v SPC je vhodné volit vyšší četnost (např. p.o. cefuroxim à 8 hod) k lepšímu udržení PK/PD cíle času nad MIC.

Karbapenemy

Meropenem

Chung et al. porovnali dávkování meropenemu u 19 zdravých dobrovolníků a došli k závěru, že obezita samotná není důvodem úpravy dávky (33). Prodloužené 3hodinové infuze 1 g à 6 hodin či 2 g à 8 hodin měly v simulaci nejvyšší pravděpodobnost dosažení cíle 100 % času nad MIC bez ohledu na stupeň obezity pacienta. Tyto závěry podporují výsledky studie Alobaid et al., které opět zdůrazňují význam renální clearance a užitečnost prodloužených infuzí u kriticky nemocných (34), obezita sama o sobě není důvodem pro zvýšení dávky při nepřítomnosti dalších rizikových faktorů.

Imipenem/cilastin

Naše vlastní data z farmakokinetické studie imipenemu u kriticky nemocných (35) ukazují vyšší riziko nedostatečného dosažení cílových hodnot času nad MIC u obézních pacientů s BMI > 30 kg/m². Nedávno publikovaná kazuistika ilustruje možnost použití TDM imipenemu s modelem řízeným dávkováním u rizikového obézního pacienta (36). Letos byla dokončena open-label farmakokinetická studie imipenemu-relebaktamu u 12 obézních pacientů bez infekce hospitalizovaných na JIP, publikace jejich výsledků se očekává (37).

Doporučení pro karbapenemy: Úprava dávkování není zřejmě potřeba u obézních pacientů bez dalších rizikových faktorů. V případě přítomnosti zvýšené renální clearance (ARC), průkazu či předpokladu vyšších MIC etiologických agens a u kriticky nemocných pacientů je doporučeno využití TDM tam, kde je dostupné, podávání prodloužených infuzí, které zvyšují šanci na dosažení relevantních PK/PD cílů.

Tetracykliny a jejich analoga

Doxycyklin

Na druhém místě ve spotřebě antibiotik v ČR stojí doxycyklin, tetracyklinové širokospektré antibiotikum. Jedná se o lipofilní molekulu, což

jej predisponuje k velkému distribučnímu objemu, vylučován je cestou renální i hepatální bez významného podílu metabolismu. Reabsorbce prodlužuje jeho poločas. V literatuře nejsou dostupné studie hodnotící vliv obezity na dávkování a riziko klinického selhání doxycyklinu, publikována byla studie subantibiotických (40 mg) dávek doxycyklinu v terapii rosacey, kde stejná dávka u obézních pacientů měla stejný či lepší účinek v hojení lézí (38). Extrapolace těchto závěrů na terapeutické použití ve standardním dávkování je však sporná. Doporučení pro použití doxycyklinu v léčbě sexuálně přenosných infekcí neuvádějí úpravu dávek na základě tělesné hmotnosti (39).

Tigecyklin

Jedná se o tetracyklinový analog, glycylycylin. Podobně jako doxycyklin je to lipofilní molekula s velkým distribučním objemem. Retrospektivní analýza ukázala statisticky významně nižší mortalitu (0 % vs. 40 %, $p < 0,01$) při použití vyšších dávek (100 mg i. v. à 12 hod) ve srovnání se standardním dávkování (40). Tento rozdíl však nemusí být nutně závislý na tělesné hmotnosti pacienta a spíše může být funkcí bakteriální rezistence. Práce používající in vivo mikrodialýzu ke stanovení koncentrací v intersticiální tekutině po podání nasycovací dávky u 30 obézních a neobézních pacientů podstupujících onkochirurgický výkon popsala významně nižší koncentrace v plazmě u obézních ($1,31 \pm 0,50$ vs. $2,27 \pm 1,40$ mg/l) (41). Volná frakce v plazmě stanovená pomocí ultrafiltrace a odpovídající plocha pod křivkou se mezi skupinami nelišily. Koncentrace v intersticiální tekutině byly nižší než v plazmě, více ve skupině obézních, plocha pod křivkou za 8 hodin (AUC_{8h}) byla $0,51 \pm 0,22$ hmg/l u obézních oproti $0,79 \pm 0,23$ hmg/l u neobézních. Jelikož se jedná o výsledky po jednorázovém podání, zdůrazňují potřebu odpovídající nasycovací dávky u pacientů se zvětšeným distribučním objemem Vd.

Doporučení pro tetracykliny: Při nedostatku klinických dat je zřejmě vhodné se držet horní hranice dávkovacího rozmezí. V případě tigecyklinu je u pacienta s předpokladem gram negativní infekce vyšší dávkování doporučováno bez ohledu na tělesnou hmotnost.

Makrolidy

V literatuře je minimum dostupných údajů pro úpravu dávkování makrolidových antibiotik u obézních pacientů. Jelikož se jedná o lipofilní molekuly, lze předpokládat, že jejich distribuční objem bude při extrémní tělesné hmotnosti zvětšen. Dostupná je klinická studie hodnotící jednorázové podání azitromycinu v prevenci infekce u rodiček, kde standardní dávka byla stejně účinná bez ohledu na přítomnost obezity (42), nicméně extrapolace na terapeutické indikace je zde obtížná.

S ohledem na minimum informací dostupných v publikované literatuře není možné doporučení pro úpravu dávkování. Pro nejčastěji užívaný makrolid v ČR, klaritromycin, nejsou údaje dostupné.

Sulfonamidy

Kotrimoxazol (sulfamethoxazol/trimetoprim)

Jedná se kombinaci lipofilních molekul s primárně renální exkrecí. Podobně jako u makrolidů není k dispozici mnoho údajů o vlivu ex-

trémní obezity na potřebnou dávku, doporučení je použít AjBW s korekčním faktorem $F_c = 0,4$, nicméně toto doporučení je extrapolováno ze studie hodnotící sulfisoxazol (43). Podobně jako v jiných případech je doporučeno v terapii obézních se závažnou infekcí volit dávkování při horní hranici rozmezí.

Linkosamidy

Klindamycin

Podobně jako u makrolidů se jedná o lipofilní molekulu, která má relativně vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny a primární biliární eliminaci. Literární údaje jsou omezené, farmakokinetická studie provedená u 220 dětí léčených klindamycinem, z nichž 76 mělo BMI nad 95. percentil odpovídající jejich věku, zjistila, že dávkování vztahené na TBW se zdá být vhodné pro neobézní i obézní děti (44). Specifická doporučení pro dávkování u obézních dospělých nejsou k dispozici, jako vhodné se jeví opět se přiklonit k horní hranici rozmezí.

Fluorochinolony

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin patří mezi hydrofilní fluorochinolony, širokospektrá rezervní antibiotika. Údaje o vlivu obezity na jeho dispozici v organismu jsou rozporupné, nicméně farmakokinetická studie provedená na 28 pacientech ukázala, že po jednorázovém podání lze očekávat nižší penetraci do tkání ve srovnání s neobézní populací, přestože hodnoty absorpční konstanty, distribučního objemu a clearance nebyly mezi skupinami významně odlišné (45). Hollenstein et al. hodnotili plazmatické a tkáňové koncentrace po podání dávky ciprofloxacinu upravené na TBW. Zatímco maximální i minimální koncentrace v plazmě byly u obézních výrazně vyšší ($9,97 \pm 5,64$ a $0,44 \pm 0,10$ mg/l vs. $2,59 \pm 1,06$ a $0,19 \pm 0,09$ mg/ml), relativní tkáňová expozice byla při tomto dávkování stále menší u obézní kohorty (podíl AUC v tkáni k AUC v plazmě, $0,45 \pm 0,27$ vs. $0,82 \pm 0,36$, $p < 0,01$) (46). Simulace ukazují, že dávky 400 mg à 6–8 hodin mohou být nutné k dosažení stejné tkáňové expozice jako u neobézních pacientů, kterým je podáváno 400 mg i. v. à 12 hodin. Tyto údaje podporují podávání vyšších dávek pacientům s tělesnou hmotností nad 140 kg, nicméně klinická validace chybí.

Levofloxacin

Farmakokinetická retrospektivní analýza dat od 68 pacientů s dostupnou hladinou levofloxacinu neprokázala zvýšení clearance u pacientů s vyšší tělesnou hmotností, autoři doporučují úpravu dávky u obézních v závislosti na eGRF odhadnuté pomocí vzorce CG s využitím IBW, a to v rozmezí 500–1 250 mg/den k > 95% šanci dosažení účinné AUC (47). Stejně jako v ostatních případech je nutné brát v potaz předpokládanou citlivost patogenu a využít TDM tam, kde je k dispozici.

Moxifloxacin

Omezené údaje ze subanalýzy klinického hodnocení omadacyklinu, kde byl moxifloxacin použit jako komparátor, neukazují na nutnost úpravy dávky u obézních pacientů (48).

Doporučení pro fluorochinolony: Úprava dávek pro ciprofloxacin a levofloxacin zřejmě není potřeba s výjimkou pacientů s vyšší clearance (včetně CRRT) a těch, kde je prokázán či se předpokládá patogen s vyšší MIC. Při zvyšování dávek fluorochinolonů nad rámec běžných doporučení je nutné mít na paměti jejich pestré spektrum potenciálně závažných nežádoucích účinků.

Fosfomycin

Jedná se o malou hydrofilní molekulu s primárně renální eliminací, využívanou jednak v léčbě močových infekcí, ale také stále častěji v terapii závažných systémových infekcí. Farmakokinetická studie hodnotící kinetiku intravenózního fosfomycinu prokázala nižší C_{max} a AUC při zvýšeném Vd u oběžných pacientů, s důsledkem nižší tkáňové koncentrace (49). Zvýšení dávky tedy může být vhodné u oběžných pacientů s hyperfiltrací či vyšší MIC (50).

Metronidazol

V některých studiích byl popsán vzestup Vd metronidazolu u oběžných pacientů s možným důsledkem nedosažení PK/PD cíle. Studie zahrnující oběžní pacienty, která hodnotila účinnost 12hodinového dávkovacího intervalu, nicméně neidentifikovala potřebu vyšších dávek pro tuto populaci (51).

Linezolid

Syntetický inhibitor proteosyntézy ze skupiny oxazolidinonů, jehož použití se v posledních letech v důsledku dostupnosti generických forem zvýšilo. Výhodou je takřka 100% biologická dostupnost, která umožňuje perorální terapii bez nutnosti parenterální aplikace. Riziko selhání léčby u oběžných stoupá spolu s vyšší eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) a při vyšších hodnotách MIC. Vyšší dávky než 600 mg à 12 hodin s sebou však nesou zvýšené riziko nežádoucích účinků a ideálně by měly být používány pouze za současné kontroly TDM, v případě navýšení dávky je vhodné zkrátit interval na 8 hodin (52).

Glykopeptidy

Vankomycin

Vankomycin je hydrofilní primárně renálně vylučované antibiotikum ze skupiny glykopeptidů, PK/PD cílem je AUC/MIC. Patří mezi antibiotika, u kterých se tradičně využívá terapeutické monitorování a individualizace dávek, toto přímo uvádí i schválené SPC (53). S ohledem na dobrou dostupnost TDM je v případě vankomycinu především důležitá empirická volba nasycovací dávky k rychlému dosažení účinných hladin, především u kriticky nemocných pacientů. U oběžní populace lze předpokládat zvýšení Vd, nicméně tento nárůst není lineární s růstem celkové hmotnosti, udává se jako 0,8 l/kg t. h. s postupnou konvergencí k 0,5 l/kg u extrémně oběžných při vyšším relativním zastoupení FM. K volbě nasycovací dávky u oběžní populace existuje řada doporučení, jejich přehled vizte v tabulce č. 3 v review Meng et al. (54).

Recentní guidelines pro dávkování vankomycinu doporučují nasycovací dávku založenou na celkové hmotnosti (TBW) se zvážení horního limitu 3 g u oběžných pacientů se závažnou infekcí následovanou udržovací dávkou 15–20 mg/kg t. h. co 8–12 hodin s maximem 4,5 g denně

v závislosti na renální clearance (55). Česká data hodnotící dávkování vankomycinu u geriatrických pacientů neprokázala vliv tělesné hmotnosti jako samostatný rizikový faktor poddávkování, nicméně v zahrnuté populaci nebylo výrazné zastoupení extrémně oběžných seniorů (56).

Poznámka: Tyto údaje se týkají intravenózního podání vankomycinu. V případě perorálního podávání u střevní infekce *Clostridioides difficile* není úprava dávky v závislosti na tělesné hmotnosti nutná a současná aktualizovaná doporučení neuvádějí klinický benefit z vyšších dávek, než je standardních 125 mg à 6 h (57).

Teikoplanin

Podobně jako vankomycin podléhá teikoplanin převážně renální eliminaci, liší se výrazně vyšší vazbou na proteiny plazmy, která může být u hypoalbuminemie a u kriticky nemocných pacientů výrazně ovlivněna. Jak nasycovací, tak udržovací dávky teikoplaninu v platném SPC jsou uvedeny v mg/kg t. h. (TBW), zároveň SPC doporučuje sledovat koncentrace pomocí TDM (58), které však není v ČR rutinně dostupné.

Doporučení pro glykopeptidy: Iničiální nasycovací dávka vankomycinu by měla být řízena tělesnou hmotností se zastropováním dávky a následnou kontrolou udržovacích dávek pomocí pravidelného TDM. U extrémně oběžných existuje riziko kumulace při použití nadměrných dávek. Dávkování teikoplaninu je vázáno na TBW dle doporučení v platném SPC.

Aminoglykosidy

Gentamicin

Aminoglykosidová antibiotika jsou hydrofilní renálně eliminované molekuly s velmi malým Vd, který více méně odpovídá intravaskulárnímu objemu a extracelulární tekutině. Tento objem se u oběžných zvětšuje, ale jeho nárůst s rostoucí tukovou hmotou relativně zpomaluje, a proto by dávkování přepočítané na TBW vedlo k nadhodnocení potřebné dávky. Situaci komplikuje úzké terapeutické okno aminoglykosidů s rizikem významné toxicity při překročení c_{max} i c_{min} .

Nedávné review klinické farmakokinetiky gentamicinu u speciálních populací, včetně oběžných (59), doporučuje standardní úvodní dávku 7 mg/kg t. h. při použití TBW u neoběžných pacientů. U oběžných je doporučeno využít specifické dávkovací nomogramy či iničiální dávku 5–6 mg/kg AdjBW s faktorem korekce $F_c = 0,4$, případně „dávkovací hmotnost“ vypočtenou jako $70 * (TBW/70)^{0,73}$. Stejně jako u glykopeptidů i zde je ve většině zdravotnických zařízení rutinně k dispozici stanovení koncentrací a je tedy doporučeno provádět pravidelné kontroly dávkování pomocí TDM k optimalizaci expozice a prevenci toxicity.

Retrospektivní analýza TDM souboru ze dvou nizozemských fakultních nemocnic identifikovala TBW jako hlavní kovariát ovlivňující distribuční objem a renální clearance vypočtenou pomocí CKD-EPI a následně deindexovanou (tedy přepočtenou na skutečný povrch těla) jako hlavní prediktory dávky gentamicinu, spolu s nutností pobytu na JIP (60). Autoři doporučují dávkování založené na eGFR odhadnuté pomocí CKD-EPI s prodloužením dávkovacího intervalu při poklesu clearance pod 50 ml/min/1,73 m² k prevenci nefrotoxických úrodních koncentrací. Zároveň doporučují redukcí dávky o 25 % při nutnosti překlady pacienta na intenzivní péči, i bez poklesu eGFR (vzestup sérových koncentrací kreatininu je opožděný za klinickým zhoršením eliminačních funkcí).

V každém případě je vhodné monitorování a individualizace pomocí TDM, především u nestabilních a kriticky nemocných pacientů a u těch, kde je z důvodu vyšších MIC nutno cílit na koncentrace při horní hranici doporučeného rozmezí.

Amikacin

Literární údaje týkající se dávkování amikacinu u obézní populace jsou omezené, většina dat pochází ze studií provedených v 80. letech 20. století (61). Stejně jako u gentamicinu se zdá být vhodná korekce na AdjBW s použitím $F_c = 0,4$ a využití TDM k individualizaci dávky a optimalizaci expozice.

Doporučení pro aminoglykosidy: Jako vhodné se jeví dávkování založené především na renální clearance. Při přepočtu dávky na hmotnost u extrémně obézních je vhodné použít AdjBW či upravenou „dosing weight“ a využít časné a opakované kontroly koncentrací u nestabilních pacientů k prevenci toxicity. Nově diskutovaný PK/PD cíl AUC/MIC vyžaduje klinickou validaci.

Nitrofurantoin

Pro úplnost zahrnujeme v přehledu i nitrofurantoin, přestože údaje pro jeho dávkování u obézních nejsou dostupné vůbec. S ohledem na jeho indikaci – terapie nekomplikovaných močových infekcí – je pro jeho účinek důležitá především renální exkrece (cca 40 % podané dávky se objeví v moči) a změny distribučního objemu u obézních s vlivem na plazmatické hladiny tedy nebudou zřejmě hrát klinicky významnou roli. Za zmínku stojí absorpce v horní části zažívacího traktu s nutností rozpuštění podané dávky v žaludku (proto doporučení podávání s jídlem ke zpomalení pasáže žaludkem). U obézních pacientů po bariatrickém výkonu existuje riziko selhání léčby při nedostatečném vstřebávání (62).

Závěr

Jak je zřejmé z textu, navzdory pokrokům v posledních letech (řada citovaných publikací je mladších 5 let) jsou informace k dávkování antibiotik u obézních pacientů kusé a nedostatečné pro jednoznačné

klinické doporučení. Ve velké většině případů je racionální se držet horní hranice doporučeného rozmezí a pečlivě sledovat účinek a toxicitu terapie, využít TDM tam, kde je dostupné. Především u hydrofilních léčiv je potřeba pamatovat, že dávkování přepočtené na celkovou tělesnou hmotnost může vést k předávkování pacienta, ale ani toto pravidlo není bez výjimek. Rozhodnutí o podané dávce je ovlivněno kromě tělesné hmotnosti pacienta celou řadou dalších faktorů včetně clearance, MIC, závažnosti infekce a rizika případných nežádoucích účinků. Volit musíme proto vždy v kontextu komplexního zhodnocení pacienta a jeho choroby i jejího předpokládaného dalšího vývoje.

S ohledem na nedostatek kvalitních údajů u běžně podávaných léčiv je potřeba apelovat provádění klinických hodnocení a publikaci zkušeností. Jak je z přehledu zřejmé, i malý soubor pacientů bez hodnocení mortality či morbidit může být relevantním a cenným zdrojem, který v současné době stále chybí. Očekávat v dohledné době změnu SPC jednotlivých přípravků bohužel nelze, pokud nebudou držitelé rozhodnutí o registraci k takovému postupu motivováni regulátory či ekonomicky.

Přínosem v terapii této specifické populace může být tlak na další zavádění a rozšiřování dostupnosti metod TDM k možnosti ověření adekvátnosti plazmatických hladin, tím spíše při volbě dávek mimo běžné rozmezí doporučované v SPC. Právě tyto subpopulace jsou doménou, kde TDM může být zcela zásadním přínosem i pro léčiva, která nepatří mezi ty běžně monitorovaná.

Zájemcům o podrobnější studium lze doporučit práci publikovanou v roce 2023 Meng et al. v časopise *Pharmacotherapy* (54) a letošní review publikované v *Antimicrob. Agents Chemother* (63). Praktická doporučení pro praxi lze v přehledné formě najít v dokumentu *Stanford Healthcare Antimicrobial Dosing Guide for Obesity*, jehož autorem je taktéž Lina Meng, ale na rozdíl od výše uvedeného review obsahuje doporučení i pro dávkování antivirotik a antimykotik (64). Podobný dokument je k dispozici na stránkách kanadské Northern Health a shrnuje dávkování běžných antiinfektiv u různých stupňů renální insuficience a u obézních (65).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Čechová S. Více než 60 procent Čechů má nadváhu, trpí jí až čtvrtina dětí. Obezita způsobuje závažné zdravotní komplikace, SZÚ | Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze. Accessed: Jul. 04, 2024. [Internet]. Available from <https://szu.cz/aktuality/vice-nez-60-procent-cechu-ma-nadvahu-trpi-ji-az-ctvrtina-deti-obezita-zpusobuje-zavazne-zdravotni-komplikace/>.
2. Nová jednotka intenzivní metabolické péče – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze. Accessed: Jul. 04, 2024. [Internet]. Available from: <https://www.vfn.cz/aktuality/nova-jednotka-intenzivni-metabolicke-pece-2/>.
3. Pugliese G, Liccardi A, Graziadio C, et al. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int. J. Obes.* 2005;46(3):449–465. Available from doi: 10.1038/s41366-021-01035-6.
4. Grahnen A, Olsson B, Johansson G, et al. Doxycycline carrageenate – an improved formulation providing more reliable absorption and plasma concentrations at high gastric pH than doxycycline monohydrate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994;46(2):143–146. Available from doi: 10.1007/BF00199878.
5. Ratiopharm GmbH, DOXYBENE 200 mg tablety. May 16, 2024. Accessed: Jul. 04, 2024. (Online). Available from <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/68699>
6. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed. Pharmacother.* 2023;166:115281. Available from doi: 10.1016/j.biopha.2023.115281.
7. Anvari S, Lee Y, Lam M, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Oral Antibiotic Absorption: a Systematic Review. *Obes. Surg.* 2020;30(8):2883–2892. Available from doi: 10.1007/s11695-020-04623-z.
8. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1974;8(11):650–655. doi: 10.1177/106002807400801104.
9. Krogstad V, et al. Correlation of Body Weight and Composition With Hepatic Activities of Cytochrome P450 Enzymes. *J. Pharm. Sci.* 2021;110(1):432–437. Available from doi: 10.1016/j.xphs.2020.10.027.
10. Lim WH, Lim EM, McDONALD S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology.* 2006;11(3):250–256. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00560.x.
11. D'Agati VD, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12(8):453–471. Available from doi: 10.1038/nrneph.2016.75.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči

Hynek Bartoš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

Antibiotika jsou jednou z nejčastěji podávaných lékových skupin v intenzivní péči. Léčba kriticky nemocných s komunitními i nozokomiálními infekcemi má některá významná specifika oproti léčbě ambulantních pacientů či pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních. Septické nemocné je nutno včasné léčit vhodně zvolenou empirickou antibiotickou léčbou v dostatečné dávce a v adekvátně zvolených dávkovacích intervalech. U těchto pacientů, na rozdíl od méně závažných stavů, nelze se začátkem antibiotické terapie vyčkávat. Farmakokinetika je u kriticky nemocných velmi často změněná, a navíc se dynamicky mění v průběhu onemocnění, proto je výhodné mít možnost monitorovat hladiny antibiotik v krvi a dle nich upravovat jejich dávkování. Zvolená terapie má být denně reevaluována a případně změněna na základě validních mikrobiologických výsledků. Vhodně provedená deeskalace je správným principem i u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče. Článek se dotkne všech zmíněných aspektů a pokusí se nastínit zásady optimálně vedené antibiotické terapie v podmínkách intenzivní péče, podložené aktuálními znalostmi medicíny založené na důkazech.

Klíčová slova: antibiotika, JIP, farmakokinetika, seps, septický šok, deeskalace, stewardship.

Specifics of antibiotic treatment in intensive care

Antibiotics are one of the most frequently administered groups of drugs in intensive care. The treatment of critically ill patients with community and nosocomial infections has some significant specifics compared to the treatment of outpatients or patients hospitalized in wards. Septic patients must be treated in a timely manner with an appropriately chosen empiric antibiotic treatment in a sufficient dose and at adequately selected dosing intervals. Compared to less serious conditions, these patients cannot wait to start antibiotic therapy. Pharmacokinetics is very often changed in critically ill patients, and it also changes dynamically during the course of the disease, so it is advantageous to be able to monitor the levels of antibiotics in the blood and adjust their dosage accordingly. The chosen therapy should be reevaluated daily and possibly adjusted based on valid microbiological results. Appropriately chosen de-escalation is the right principle even for critically ill patients in intensive care units. The article will touch on all the mentioned aspects and try to outline the principles of optimally guided antibiotic therapy in intensive care settings, supported by the current knowledge of evidence-based medicine.

Key words: antibiotics, ICU, pharmacokinetics, sepsis, septic shock, de-escalation, stewardship.

Úvod

Pacienti v intenzivní péči jsou antibiotiky (ATB) léčeni velmi často. Infekce jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality na jednotkách intenzivní péče (JIP) po celém světě. Podle velké průřezové epidemiologické studie z roku 2009, která posuzovala více než 13 500 pacientů v intenzivní péči v 75 zemích světa, prodělá infekci nejméně 51 % pacientů a více než 70 % pacientů dostane antibiotika (jako profylaxi nebo léčbu). Pacienti s infekcí mají navíc dvakrát vyšší mortalitu než ti bez infekce (1). Z výše uvedeného vyplývá, že

správné vedení antibiotické léčby má zásadní vliv na většinu pacientů v kritickém stavu.

Specifika antibiotické terapie v intenzivní péči lze rozdělit do několika zásadních oblastí. Prvním krokem je samotná indikace ATB terapie – tedy rozhodnutí lékaře, zda pacient s vysokou mírou pravděpodobnosti má či nemá bakteriální infekci. Dále jde o konkrétní volbu empirické antibiotické terapie, nastavení dávky a dávkovacího intervalu, denní reevaluaci a zhodnocování mikrobiologických výsledků, deeskalaci a včasné, ale zároveň bezpečné, ukončení ATB léčby. Pokud kterýkoliv

z těchto kroků není proveden správně nebo ve správný čas, může to vést k prodloužení délky hospitalizace či doby nutnosti podpory orgánových funkcí, vyššímu výskytu nozokomiálních infekcí (např. klostridiové kolitidy), vyšším nákladům a celkově horší prognóze s vyšší mortalitou (2).

Indikace

Rozhodnutí o indikaci antibiotické léčby může být u kriticky nemocných velmi obtížné. Běžně používané parametry zánětu jako C-reaktivní protein (CRP) či leukocyty mnohdy selhávají, protože jejich zvýšení je běžné i u řady neinfekčních stavů spojených s intenzivní péčí, například u nemocných po chirurgických zákrocích (3). Použití prokalcitoninu (PCT) či interleukinu-6 (IL-6) je spojeno s vyšší specificitou, avšak stále je potřeba hodnotit konkrétního pacienta v celém kontextu anamnézy, klinického stavu a laboratorních parametrů. Univerzální parametr bakteriální infekce se 100% senzitivitou a specificitou doposud neexistuje (4). Je důležité vědět, že některé běžně v praxi používané zánětlivé markery mají své diagnostické okno (podobně jako troponin v diagnostice akutního koronárního syndromu), a pokud se septický stav rozvíjí velmi rychle, mohou být zpočátku negativní. CRP začíná stoupat zhruba po 4–6 hodinách od počátku infekčního procesu a maxima dosahuje zhruba za 48 hodin (5). PCT začíná stoupat již po 2–4 hodinách a maxima dosahuje zhruba za 24 hodin od počátku infekčního stimulu (6). IL-6 má v tomto kontextu jednoznačně nejrychlejší dynamiku a začíná stoupat již za několik minut od počátku infekčního procesu a maxima dosahuje za 2 hodiny (5). Někdy je při nejistotě užitečné odběr zánětlivých parametrů zopakovat s odstupem několika hodin. Zároveň platí, že důležitější než izolovaná absolutní hodnota některého z biomarkerů infekce, je jejich trend.

Pro rozvoj septického stavu způsobeného bakteriální či mykotickou infekcí mohou svědčit i některé klinické známky, jejichž rozvoj však také není specifický pro stavy spojené s infekcí. Pokud se však tyto příznaky rozvinou, je nutné zvažovat sepsi jako možnou příčinu. Dokud není seps vyloučena, je nutné k nemocnému přistupovat jako by sepsi měl. Těmito příznaky může být hypotenze, encefalopatie, tachykardie, dušnost, tachypnoe, oligurie, nebo libovolná kombinace těchto příznaků. Rozvoj těchto symptomů, pokud pro ně neexistuje jiné uspokojivé vysvětlení, by měl vést k časnému odběru biomarkerů seps (viz výše) a hemokultur. K časnému zachycení nemocných s infekcí, u nichž je velké riziko rozvoje seps či septického šoku a jejichž stav je asociován s výrazně vyšší mortalitou, slouží také některé skórovací systémy například qSOFA nebo NEWS2 skóre, které ve studiích vykazovalo ještě vyšší senzitivitu i specificitu (7).

Empirická ATB léčba

Pokud se pro empirickou antibiotickou terapii rozhodneme, musí být správně zvolená. Prostor pro chybu bývá v intenzivní péči minimální. Je nezbytné mít alespoň základní povědomí o tom, jaký orgán nebo orgánový systém by mohl být infekcí postižen. Při léčbě komunitních infekcí k tomu lékaře mnohdy navede již poctivě odebraná anamnéza, jak od pacienta, tak od jeho rodiny nebo nejbližších. Nezbytnou součástí vstupního zhodnocení stavu je pečlivé fyzikální vyšetření, které v kombinaci s anamnézou a základními laboratorními vyšetřeními většinou ošetřujícímu lékaři v diagnostice napoví, nebo alespoň pomůže zvolit vhodné zobrazovací vyšetření, které podezření na diagnózu může potvrdit. Empirická léčba respirační infekce, infekce močových cest nebo například infekce měkkých tkání se významně liší, protože spektrum

Tab. 1. qSOFA skóre

qSOFA		
změna stavu vědomí	dechová frekvence ≥ 22	systolický tlak krve ≤ 100 mm Hg
1 bod	1 bod	1 bod

Pozn.: qSOFA skóre ≥ 2 znamená výrazně vyšší riziko úmrtí a protrahovaného pobytu na JIP. Vyšší riziko rozvoje seps a septického šoku.

(Podle: Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (published correction appears in JAMA. 2016 May 24-31;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850). JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288)

Tab. 2. NEWS2 skóre

fyziologický parametr	NEWS2						
	3	2	1	0	1	2	3
respirační frekvence (/min)	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
spO ₂ (%) běžný pacient	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
spO ₂ (%) pacient s chronicky nižším cílem spO ₂	≤ 83	84–85	86–87	88–92 ≥ 93 na vzduchu	93–94 na kyslíku	95–96 na kyslíku	≥ 97 na kyslíku
vzduch nebo kyslík?		kyslík		vzduch			
systolický tlak (mm Hg)	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
pulz (/min)	≤ 40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥ 131
vědomí				A (= bdělý)			CVPU
teplota (°C)	$\leq 35,0$		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	$\geq 39,1$	

Pozn.: NEWS2 skóre nad 5–6 by mělo vést k urgentní odpovědi lékařem nebo týmem zkušeným v léčbě kriticky nemocných pacientů.

ACVPU je systém hodnocení stavu vědomí, A = alert (bdělý), C = confusion (nově vzniklá zmatenost), V = verbal (odpovídá na slovní podnět), P = pain (odpovídá na algický podnět), U = unresponsive (neodpovídá na slovní ani algický podnět)

(Podle: Physicians RCo. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017/2020 (Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> accessed 24 Apr 2020.)

pravděpodobných původců je zásadně odlišné. Při výběru vhodného antibiotika či antibiotické kombinace hrají roli i další faktory, jako je imunologický status pacienta, komorbidita či lokální stav antibiotické rezistence možných patogenů (8).

Při výběru konkrétního antibiotika nebo antibiotické kombinace je tedy nutné vzít v potaz celé spektrum potenciálních původců dané infekce a snažit se toto spektrum alespoň z většiny „pokrýt“. Důležité je uvážit, zda jde spíše o grampozitivní či gramnegativní bakterie, zda v dané situaci mohou hrát roli anaerobní či intracelulární bakterie nebo například bakterie produkující toxiny spojené se syndromem toxického šoku. Při snaze o zasažení potenciálních původců je potřebná znalost nejen jejich přirozené rezistence, ale současně i úrovně sekundární rezistence, včetně jejího vývoje.

Popsaný postup volby empirické antibiotické léčby vyžaduje od indikujícího lékaře poměrně solidní znalosti mikrobiologie a infekologie. Cenným vodítkem proto mohou být doporučené postupy pro empirickou antibiotickou léčbu různých nozologických jednotek (těžké pneumonie, urosepsy, infekce krevního řečiště, infekce kůže a měkkých tkání...). Tato doporučení bývají vypracována mezinárodními či národními autoritami. Je užitečné, pokud jsou tato guidelines adaptována pro místní podmínky s ohledem na lokální situaci antimikrobiální rezistence či dostupnost různých antibiotik.

K indikaci empirické antibiotické léčby nozokomiálních infekcí je třeba přistoupit s vědomím, že výrazně roste riziko zastoupení multirezistentních (MDR) kmenů. V této situaci je klíčová znalost lokálního spektra původců nemocničních nákaz a současně jejich antibiogramu, ideálně vypracovaného pro konkrétní JIP nebo alespoň pro konkrétní nemocnici. Další zásadní informací je veškerá předchozí a případně současná antibiotická léčba konkrétního pacienta. Do úvahy je vhodné vzít také recentní kultivace biologických materiálů získané buď z cílených kultivací či ze screeningových mikrobiologických vyšetření. Dlužno podotknout, že přínos četných rutinních screeningových kultivací je sporný (9, 10), i když například kultivační záchyt bakterií z horních dýchacích cest odpovídá prokázaným původcům ventilátorové pneumonie velmi často (11). Užitečným se zdá být rutinní screening MDR kmenů ve stolici (12). Teprve po složení těchto „střípků mozaiky“ je možné odpovědně indikovat empirickou antibiotickou léčbu nozokomiálních infekcí v prostředí intenzivní péče. Samozřejmě antibiotika nasazujeme až po odběru biologického materiálu (hemokultury, tracheální aspirát, moč atd.). Specifikem intenzivní péče je také zhodnocení všech pacientových invazivních vstupů při sebemenším podezření na nozokomiální infekci a případná urgentní extrakce či výměna všech suspektních vstupů.

Zvláštní kategorií pacientů z hlediska rizika infekce MDR bakteriemi jsou pacienti repatriovaní z nemocnic ze zahraničí. S ohledem na rozdílnou epidemiologickou situaci pochopitelně záleží na tom, v jaké oblasti byli hospitalizováni. Například v Evropě se výrazně zvyšuje riziko osídlení MDR kmene směrem na jih a východ. Je důrazně doporučeno pečovat v preventivním bariérovém ošetřovacím režimu o všechny repatriované pacienty až do doby, než je vyloučeno nosičství MDR kmene na základě screeningového vyšetření.

Cesta podání

V intenzivní péči volíme v naprosté většině případů, zejména v počátku léčby infekčního onemocnění, intravenózní podání. V případě vhodně zvoleného dávkování tato cesta umožňuje kýžený co nejrychlejší nástup účinku a zároveň dosažení spolehlivé hladiny antibiotika v krvi a tím pádem i v cílové tkáni. Perorální podání není vhodné jednak vzhledem k časté poruše vědomí a tím narušené polykačské schopnosti, a také vzhledem k omezenému vstřebávání léčiv z gastrointestinálního traktu v septickém stavu (to platí i pro podání nazogastrickou či nazojejunální sondou). Prokrvení kosterních svalů v septickém šoku také může být omezeno, proto ani intramuskulární podání není optimální. Jednou z výjimek z tohoto pravidla je například léčba klostridiové kolitidy, kdy volíme enterální podání antibiotika vždy, pokud je zachována střevní peristaltika (13).

Dávkování a dávkovací interval

Při volbě dávkování je nutné znát hlavní cestu vylučování antibiotika a mít co nejlepší povědomí o aktuální funkčnosti této eliminační cesty. Jde především o funkci ledvin a jater, přičemž získat obraz o aktuální funkci ledvin je z pohledu denní praxe snadnější než u jater. Je naprosto zásadní nezapomínat na nasycovací dávku u antimikrobiálních látek, kde je její použití vhodné (vankomycin, kolistin, tigecyklin, flukonazol, vorikonazol...). Obecně v intenzivní péči volíme dávkování při horní hranici, protože jde o život ohrožující infekce a cílem je dosáhnout co nejdříve dostatečné hladiny v místě infekce. Dávkovací interval samozřejmě závisí na zvoleném léčivu. U betalaktamových antibiotik (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) platí, že se je snažíme podávat tak, abychom zajistili jejich dostatečnou koncentraci nad minimální inhibiční koncentraci v místě infekce a v ideálním případě po celou dobu léčby. Proto se v intenzivní péči u betalaktamových antibiotik jeví jako výhodné využít prodloužené nebo kontinuální infuze oproti tradičnímu intermitentnímu podávání (14). Pokud zvolíme tento způsob podávání, je nezbytné podat první dávku antibiotika v krátké infuzi a někdy také zvýšené dávce. U vankomycinu je důležitá nasycovací dávka a je s výhodou využít kontinuální infuze. Naopak u aminoglykosidů, kde účinek závisí na koncentraci, volíme dávkování jednou denně a infuze má kapat velmi krátkou dobu. U ciprofloxacinu je v intenzivní péči vhodné dávkování po 8 hodinách, nasycovací dávka není doporučena (15). Některé práce z poslední doby ukazují, že standardní dávkování linezolidu u pacientů v intenzivní péči nemusí být dostatečné, a i zde je na místě zvýšení dávky a zkrácení dávkovacího intervalu či podání cestou kontinuální infuze, podmínkou je ale možnost terapeutického monitorování hladiny (16).

Jak již bylo zmíněno, eliminace antibiotik se u pacientů v intenzivní péči může dramaticky měnit během poměrně krátké doby. Mění se i distribuční objem či hladina albuminu. Navíc do hry často ještě vstupují eliminační metody. Popis úpravy ATB terapie při nasazení eliminačních metod jistě přesahuje rozsah tohoto textu. Proto je jasné, že více než jinde, právě v intenzivní péči hraje klíčovou roli terapeutické monitorování hladin antibiotik (TDM) a těsná spolupráce s klinickým farmaceutem při interpretaci výsledků a hledání konkrétního řešení „šitého na míru“ každého pacienta. Pokud pracoviště spoluprací s klinickým

farmaceutem nastavenou nemá, lze pro výpočet dávky vankomycinu či gentamicinu využít dostupné on-line nástroje (například zde: <https://infektologie.cz/zprava17-06.htm>). U některých antibiotik a antimykotik se TDM stalo již standardem (aminoglykosidy, vankomycin, voriconazol), u jiných se měření teprve postupně zavádí (meropenem, linezolid, oxacilin, fluconazol...). Je předpoklad, že počet antibiotik s možností TDM se bude dále rozšiřovat.

Denní reevaluace, cílená léčba a deeskalace

U kriticky nemocných pacientů s infekcí je nezbytné denně hodnotit vývoj jejich stavu z pohledu dynamiky infekčního procesu a zvolené antibiotické terapie. Při této každodenní reevaluaci je nutné vzít v potaz také veškeré dostupné (i neukončené) mikrobiologické výsledky. Těsná spolupráce intenzivisty a klinického mikrobiologa je při interpretaci těchto výsledků nezbytná. Rozlišení, zda jde o kolonizaci nebo o skutečného původce infekce, je někdy nesnadné. Na správnou účinnost zvolené antibiotické terapie můžeme usuzovat jak na základě zlepšování klinického stavu pacienta (zlepšení hemodynamického stavu, pokles nároků na ventilační podporu či kyslík, zlepšení stavu vědomí atd.), tak na základě zlepšení laboratorních parametrů (pokles laktátu, normalizace pH, pokles IL-6, PCT, leukocytózy, CRP atd.). Pokud je v souladu s tímto zlepšujícím se trendem určeno i etiologické agens citlivé k dané terapii, je situace jasná. V praxi je však poměrně běžná určitá míra diskrepance mezi těmito ukazateli, a zhodnocení situace pak vyžaduje velkou míru zkušenosti a mezioborovou spolupráci. Jestliže je jako etiologické agens určena bakterie, u níž máme k dispozici citlivost, nebo je u ní výskyt rezistencí velmi vzácný, je na místě rychlá deeskalace antibiotické léčby za trvalé monitorace stavu pacienta a častých laboratorních kontrol. Tento postup snižuje riziko nežádoucích účinků širokospektré antibiotické léčby (např. klostridiové kolitidy), redukuje náklady a také omezuje riziko výskytu rezistentních kmenů u konkrétního pacienta i v populaci. Celá problematika deeskalace v intenzivní péči ale vyžaduje další výzkum (17).

Ukončování ATB léčby

Je známo, že prolongovaná ATB léčba vede k vyššímu výskytu rezistencí a může vést k závažným nežádoucím účinkům. Zároveň četné studie prokázaly účinnost zkrácených antibiotických režimů i u pacientů v intenzivní péči (např. s ventilátorovou pneumonií). Přesto je antibiotická terapie, zvláště v prostředí intenzivní péče, nadále velmi často neúměrně prolonožována (18). Důvodem je především obava lékařů ze zhoršení stavu pacienta při vysazení antibiotik a také absence markeru, který by ošetřujícímu lékaři jednoznačně potvrdil, že vysazení antibiotické terapie je bezpečné. Elevace některých běžně používaných markerů (např. CRP či leukocytů) může v intenzivní péči přetrvávat i po vyléčení bakteriálního zánětu. V tomto směru se rozhodně lepším vodítkem ukazuje PCT (19). Je třeba dodat, že jsou klinické situace, kdy výrazné zkrácování antibiotické léčby není na místě. Jde například o léčbu neutropenických pacientů, infekce bez provedené chirurgické kontroly zdroje (abscesy), endokarditida, infekce kostí a kloubů atd.

Závěr

Problematica antibiotické terapie je klíčovou součástí péče o kriticky nemocné pacienty. Má svá významná specifika a její indikace, vedení a ukončování patří mezi náročná medicínská rozhodnutí. V době stále se rozšiřujících možností ATB léčby, včetně její individualizace na základě TDM, a zároveň stoupajícího výskytu obtížně léčitelných MDR gramnegativních bakterií, se týmová spolupráce ukazuje jako nutnost. Těsná spolupráce intenzivisty, infektologa, klinického mikrobiologa, klinického farmaceuta a epidemiologa poskytujících antimikrobiální stewardship dokáže zlepšit výsledky antibiotické léčby konkrétního pacienta a zároveň omezit dopady narůstající bakteriální rezistence na celou společnost, snížit náklady na neúčelnou antibiotickou léčbu a snížit výskyt nozokomiálních infekcí (20).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Vincent, Jean-Louis, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 302.21(2009):2323-2329.
- Bassetti M, Rello J, Blasi F, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106184. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106184.
- Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(6):350-354. doi:10.1590/s1516-31802009000600006.
- Mat-Nor MB, Md Raib A, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care*. 2016;33:245-251. doi:10.1016/j.jcrrc.2016. 01. 002.
- Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, et al. Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):150. Published 2019 Feb 13. doi:10.1186/s12879-019-3800-2.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263-273. doi:10.3343/alm.2014. 34. 4.263.
- Mellhammar L, Linder A, Tverring J, et al. NEWS2 is Superior to qSOFA in Detecting Sepsis with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2019;8(8):1128. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/jcm8081128.
- De Bus L, Arvaniti K, Sjövall F. Empirical antimicrobials in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. Published online May 13, 2024. doi:10.1007/s00134-024-07453-0.
- Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):41-46. doi:10.1164/ajrccm.165. 1. 2105077.
- Meininger D, Byhahn C, Maeser D, Martens S, Westphal K. Routine microbiological screening in septic patients in a cardiac surgical intensive care unit. *Ann Acad Med Singap*. 2004;33(3):285-288.
- Papajk J, Mezerová K, Uvzl R, Štosová T, Kolář M. Clonal Diversity of *Klebsiella* spp. and *Escherichia* spp. Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):674. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/antibiotics10060674.
- Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel AS, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):13. doi:10.1186/s13613-017-0237-x.
- van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021. 09. 038.14. Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):30. Published 2024 Feb 18. doi:10.1186/s13613-024-01263-9.

15. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-189. doi:10.1007/s00134-019-05520-5

16. Hui LA, Bodolea C, Vlase L, Hiriscau EI, Popa A. Linezolid Administration to Critically Ill Patients: Intermittent or Continuous Infusion? A Systematic Literature Search and Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):436. Published 2022 Mar 24. doi:10.3390/antibiotics11040436.

17. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-189. doi:10.1007/s00134-019-05520-5.

18. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

19. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):114. Published 2017 Nov 22. doi:10.1186/s13613-017-0338-6.

20. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-4852. Published 2016 Jul 22. doi:10.1128/AAC.00825-16.



3. kongres diabetologie pro praxi

30. 1. 2025
CENTRAL PARK FLORA,
OLOMOUC

ODBORNÝ GARANT

■ prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

■ Diabetes a novinky ve farmakoterapii

Odborný garant:
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

■ Diabetes a neurologické komplikace

Odborný garant:
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

■ Diabetes a těhotenství

Odborný garant:
MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.

■ Diabetes v kazuistikách

Odborná garantka:
doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 2024: **700 Kč**
- při registraci do 24. 1. 2025: **900 Kč**
- při registraci od 25. 1. 2025: **1 100 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2025**



MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc
- Krapkova 439/34, Olomouc

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., v odborné spolupráci se III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc
- Markéta Slezáková
slezakova@solen.cz
+420 721 135 146

Antitrombotická léčba při koronární angioplastice u nemocných s chronickým koronárním syndromem

Ivo Varvařovský¹, Roman Miklík²

¹Kardiologické centrum Agel, Pardubice

²Kardiocentrum Agel Třinec-Podlesí

Koronární angioplastika (PCI) je zavedenou metodou léčby ischemické choroby srdeční, jejíž bezpečnost je zásadně zvýšena správně vedenou antitrombotickou léčbou. Vlastní provedení PCI je zajištěno kombinací antikoagulační léčby a kyseliny acetylsalicylové. Inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂ se ukázaly být klíčové pro bezpečné používání koronárních stentů jak v perioperačním období, tak v dlouhodobé léčbě po provedení PCI. Volba inhibitoru P2Y₁₂ a doba jeho podávání se řídí především podle rizika krvácení.

Klíčová slova: koronární angioplastika (PCI), chronický koronární syndrom (CCS), antitrombotická léčba.

Percutaneous coronary angioplasty for chronic coronary syndrome: the antithrombotic therapy

Percutaneous coronary angioplasty (PCI) is an established method of treating chronic coronary syndrome, the safety of which is fundamentally increased by properly administered antithrombotic treatment. The actual performance of PCI is ensured by a combination of anticoagulant treatment and acetylsalicylic acid. Platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors have been shown to be crucial for the safe use of coronary stents both in the perioperative period and in long-term treatment after PCI. The choice of a P2Y₁₂ inhibitor and the duration of its administration are governed primarily by the risk of bleeding.

Key words: percutaneous coronary angioplasty (PCI), chronic coronary syndrome (CCS), antithrombotic treatment.

Úvod

Koronární angioplastika (PCI) je zavedenou metodou léčby ischemické choroby srdeční (IČS), která významně zlepšuje kvalitu života nemocných a v případě rozsáhlejšího postižení koronárních tepen zlepšuje i jejich osud (1). Podle údajů Národního registru kardiovaskulárních intervencí bylo v roce 2021 provedeno v České republice celkem 23 655 PCI, kdy chronické koronární syndromy (CCS) byly důvodem výkonu v 10 500 případech (44,4 %). Tento absolutní počet i relativní podíl PCI pro chronické koronární syndromy zůstává v posledních 5 letech stabilní s výjimkou roku 2019 (2).

Monoterapie protideštičkovým lékem nebo jedním antikoagulačním lékem snižuje u nemocných s CCS pravděpodobnost závažných kardiovaskulárních příhod (3, 4). Pokud dojde k narušení stability ate-

rosklerotického plátu při akutní koronární příhodě nebo při PCI, potom je monoterapie nedostatečná a jsou oprávněně agresivnější léčebné postupy. Jejich intenzita a doba trvání jsou závislé na způsobu provedení PCI a v posledních dvaceti letech bylo studiu optimálního vedení farmakoterapie věnováno velké úsilí. Předmětem přehledného článku je současný pohled na optimální farmakoterapii při PCI pro chronický koronární syndrom.

Koronární angioplastika

Koronární angioplastikou jsou ošetřovány angiograficky a funkčně významné stenózy epikardiálních koronárních tepen. Mechanismem, který vede k rozšíření vnitřního lumen tepny, je disekce intimy a média cévních stěny. Tato disekce může být buď neřízená (prostá balónková

angioplastika bez implantace stentu, POBA) nebo řízená (scoring nebo cutting balón). Hlavním akutním rizikem koronární angioplastiky bez implantace stentu (POBA) byl časný uzávěr dilatované tepny, způsobený buď mechanicky extenzivní disekcí cévy, nebo tvorbou arteriálního trombu v místě dilatace. Klinickým následkem akutního uzávěru byla vážná ischemická příhoda (akutní infarkt myokardu, akutní revaskularizační operace, úmrtí) a obava z této komplikace byla hlavním omezením při provádění POBA.

Hrozbu akutního uzávěru tepny prakticky odstranilo zavedení koronárního stentu. První stenty byly vytvořeny z chirurgické oceli a byly relativně robustní (průměr výztuh byl 140 μm). Dokázaly udržet stabilitu cévní stěny, ale při implantaci nízkými dilatačními tlaky (8–10 atm) částečně překážely v cévním lumen a proudění krve kolem nich bylo nelaminární s nezanedbatelným rizikem tvorby destičkového trombu, které mohlo vyústit až do úplné trombózy stentu s rozvojem transmuralního infarktu myokardu. Trombóza stentu mohla vzniknout v bezprostřední souvislosti s výkonem (akutní trombóza stentu) nebo v následujících dnech (subakutní trombóza). Vývoj různých typů stentů se nakonec ustálil na slitinách chromu a kobaltu, které díky své pevnosti dovolují použít relativně tenké průměry výztuh (60–80 μm). Implantace koronárních stentů se dnes provádí s využitím vysokého dilatačního tlaku (16–26 atm) a riziko akutní i subakutní trombózy stentu bylo tímto postupem sníženo na 0,1% (5).

Opakované zúžení (restenóza) po POBA bylo hlavní limitací ze střednědobého hlediska, kdy v závislosti na typu stenózy došlo během 1–6 měsíců od výkonu k opětovnému zúžení tepny u 10–50 % nemocných. Hlavním mechanismem restenózy po POBA bylo smrštění cévní stěny, podmíněné její pružností (elastický recoil). Stenty eliminovaly elastický recoil prakticky úplně a přinesly velkou naději pro řešení problému restenózy. Její výskyt byl pomocí stentů skutečně snížen přibližně na polovinu, ale zdaleka nebyl odstraněn. Přítomnost relativně velkého množství kovu a vyšší traumatizace cévní stěny vedly totiž ke zvýšené tvorbě vaziva a restenóza tak vznikala odlišným mechanismem – neointimální hyperplazií.

K potlačení neointimální hyperplazie po implantaci stentu byly zkoušeny různé postupy (systémová imunosuprese, brachyterapie ionizujícím zářením), ale klinicky nejjednodušším a zároveň neúčinnějším postupem se ukázal vývoj stentů, uvolňujících antiproliferativní látky (drug eluting stent, DES). První generace DES používaly vysoké koncentrace cytotoxických léčiv, které nedovolovaly úplné vhojení

stentů do stěny tepny a byly někdy spojeny s výskytem velmi pozdní trombózy stentu (1–2 roky po PCI), a následně s nutností několikaleté DAPT. Technická a farmakologická vylepšení vedla až k současným generacím moderních DES, které se proti původním nelékovým stentům (bare metal stent, BMS) vyznačují vynikajícím bezpečnostním profilem z hlediska rizika časně i pozdní trombózy stentu, přičemž výskyt restenózy je při technicky dobře provedeném výkonu v řádu jednotek procent (6).

Lékové stenty moderních generací prakticky odstranily krátkodobé a střednědobé limitace této technologie. V dlouhodobém horizontu několika let naráží tato technologie na další problém: pravděpodobnost rozvoje nové aterosklerotické léze v oblasti implantovaného stentu. Příčina může samozřejmě spočívat ve skutečnosti, že místo dříve postižené aterosklerózou má i přes ošetření stentem vyšší pravděpodobnost progresu aterosklerózy než místo dříve zdravé a nepostižené. Uvažuje se ale i o dlouhodobém nepříznivém vlivu vlastního stentu a jeho jednotlivých složek. Četnost problému narůstá v průběhu let a po sedmém roce od PCI je popisována přítomnost neoaterosklerózy ve stentu až v 75 % (7). Tato skutečnost vede v současnosti k renesanci agresivní balónkové angioplastiky s finálním ošetřením dilatovaného místa lékovým balónkem (drug eluting balloon, DEB) bez implantace stentu. Účinnost a bezpečnost takového přístupu („leaving nothing behind“) se v současné době testuje a strategie se zdá být velmi nadějnou (8).

Farmakoterapie při PCI pro chronický koronární syndrom

První koronární stenty byly kvůli své konstrukci a díky nedokonalé technice implantace náchylné k trombóze, jejíž četnost dosahovala v počátcích používání až desítky procent všech PCI. Tato potenciálně fatální komplikace vedla k agresivním antitrombotickým protokolům, které zahrnovaly použití kyseliny acetylsalicylové (ASA), dextran a nefrakcionovaný heparin (UFH) s následnou léčbou warfarinem. Taková léčba byla spojena při femorálním přístupu a použití poměrně silných katétrů k vysokému výskytu krvácivých komplikací a bránila většímu rozšíření koronárních stentů.

Pionýrská práce Antonia Colomba v roce 1995 znamenala počátek nové éry koronárních intervencí, kdy optimální technika vysokotlaké implantace stentu (≥ 14 atm) umožnila vynechat následnou antikoagulační léčbu a poprvé v této indikaci byl použit inhibitor destičkového receptoru P2Y₁₂ tiklopidin (9). V následně randomizované studii inhibito-

Tab. 1. Farmakologický profil a klinicky významné údaje jednotlivých inhibitorů P2Y₁₂

	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor	kangrelor
farmakologická skupina	thienopyridin	thienopyridin	cyklopentyl-triazolopyrimidin	ATP analog
reverzibilita	ireverzibilní	ireverzibilní	reverzibilní	reverzibilní
potřeba metabolické přeměny	ano	ano	ne	ne
nasycovací dávka / nástup efektu	300–600 mg 2–6 hodin*	60 mg 0,5–4 hodiny*	180 mg 0,5–4 hodiny*	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v. 2 minuty
vymizení účinku	3–10 dnů	5–10 dnů	3–4 dny	30–60 minut
vysazení před operací	5 dnů	7 dnů	3 dny	60 minut
dávkování při renální insuficienci	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny

*doba významně závisí na oběhovém stavu pacienta

ry P2Y₁₂ vedly k dramatickému snížení rizika trombózy stentu a zároveň byly spojeny s nižším rizikem krvácení než dosud používané režimy s antikoagulační léčbou (10). Tiklopidin byl pro pomalý nástup účinku a špatnou snášenlivost postupně nahrazen klopidogrelem, který se stal základem farmakoterapie při implantaci koronárního stentu. Genetická variabilita při metabolické přeměně klopidogrelu na účinné metabolity vedla k hledání účinnějších a lépe predikovatelných léků. Přímý inhibitor receptoru P2Y₁₂ tikagrelor a nepřímý inhibitor prasugrel dále významně snižují riziko trombózy stentu ve srovnání s klopidogrelem, stejně jako jediný v praxi dostupný intravenózní lék kangrelor. Farmakologický profil a klinicky významné údaje o jednotlivých inhibitech P2Y₁₂ shrnuje tabulka 1.

V současné době je tedy při koronární angioplastice pro chronický koronární syndrom podávána kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibitor P2Y₁₂ a při zahájení výkonu antikoagulační lék. Obvyklým antikoagulačním lékem je nefrakcionovaný heparin (UFH), podávaný v dávce 70–100 IU/kg hmotnosti pacienta s cílem dosažení času laboratorní kontroly dle ACT (activated clotting time) 250–300 sekund. Alternativou může být nitrožilné podání nízkomolekulárního heparinu enoxaparinu v dávce 0,5 mg/kg.

ASA je zpravidla užívána již před zahájením PCI a v takovém případě se považuje za dostatečnou dávka 100 mg denně. Pokud pacient nebyl léčen ASA, potom je podávána buď jednorázově perorální dávka 200–400 mg, nebo častěji je nitrožilně podán lysin salicylát (Kardegic®) v dávce 250 mg. Pokud nemocný přichází k elektivní PCI, je podáván klopidogrel v nasycovací dávce před výkonem tak, aby v době výkonu bylo dosaženo účinné inhibice destičkového receptoru P2Y₁₂ (300 mg p. o. alespoň 6 hodin před výkonem nebo 600 mg p. o. alespoň 2 hodiny před PCI). Podávání klopidogrelu před výkonem bylo v době dominantního femorálního přístupu spojeno se zvýšeným rizikem nezávažných krvácivých příhod, které v době dominantního radiálního přístupu již není prokazatelné (11). Současné podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) snižuje přeměnu klopidogrelu na aktivní metabolity a je spojeno s mírným zvýšením rizika ischemických příhod při dvojnásobném poklesu gastrointestinálních komplikací protidestičkové léčby (12). Léčba PPI při podávání DAPT by tak neměla být paušálním opatřením, ale měla by být omezena na rizikové skupiny nemocných (17). Doporučené postupy

Tab. 2. Indikace k léčbě PPI při podávání DAPT

Anamnéza vředové choroby gastroduodena
Současná antikoagulační terapie
Chronická léčba kortikoidy nebo nesteroidními antirevmatiky
Anamnéza krvácení z gastrointestinálního traktu
Přítomnost 2 a více kritérií:
■ Věk nad 65 let
■ Gastroezofageální reflux
■ Infekce <i>Helicobacter pylori</i>
■ Dyspeptické obtíže
■ Abúzus alkoholu

Tab. 3. Navazující léčba perorálními inhibitory P2Y₁₂ při léčbě kangrelorem (C)

Lék	Doba podání	Nasycovací dávka
klopidogrel	po skončení infuze C	600 mg
tikagrelor	kdykoliv během infuze C	180 mg
prasugrel	30 minut před ukončením C	60 mg

ESC specifikují rizikové skupiny nemocných, kteří by z doprovodné léčby PPI po dobu podávání DAPT měli profitovat (Tab. 2).

Silné inhibitory P2Y₁₂ (prasugrel, tikagrelor) jsou při PCI pro chronickou stabilní ICHS indikovány pouze při předchozí trombóze stentu nebo při laboratorně prokazatelně neúčinné léčbě klopidogrelem (tzv. klopidogrelová rezistence). Jejich použití může být zváženo při vysoce rizikové PCI z anatomických důvodů, za které lze považovat výkon na kmeni levé koronární tepny nebo na poslední průchozí koronární tepně (1). Kangrelor má přesvědčivá data pro redukcii ischemických příhod během PCI jak pro stabilní chronickou, tak pro akutní formu ICHS, a to u pacientů nepředléčených klopidogrelem (13). Větší prospěch z léčby kangrelorem mají podle retrospektivní analýzy spíše nemocní se závažnějším postižením koronárních tepen a jeho použití je spojeno s mírným zvýšením rizika krvácení. Na léčbu kangrelorem lze navázat jakýmkoliv perorálním inhibitorem receptoru P2Y₁₂, kdy je potřeba zohlednit farmakokinetiku i farmakodynamiku jednotlivých léků tak, abychom se vyhnuli kompetici o receptor a zachovali tak účinnost perorální léčby po skončení infuze kangreloru (14). Konkrétní postup pro jednotlivé inhibitory receptoru P2Y₁₂ jsou shrnuty v tabulce 3.

Farmakoterapie po PCI pro chronický koronární syndrom

Po skončení PCI není dále podávána antikoagulační léčba, pokud k ní není jiná indikace. Pacient je léčen duální protidestičkovou léčbou ASA + inhibitor P2Y₁₂ (obvykle klopidogrel). Pro rozhodnutí o délce duální protidestičkové léčby v okamžiku dokončení PCI je v evropských i amerických guidelines doporučeno používání skórovacího systému PRECISE-DAPT (www.precisedaptscore.com). Toto dvakrát externě validované skóre dokáže identifikovat pacienty s převažujícím vysokým rizikem vážného krvácení (skóre > 25), kteří pravděpodobně nebudou profitovat z prodloužení DAPT nad 6 měsíců (15). Ukazuje se totiž, že pacienti se zvýšeným rizikem krvácení vždy profitují ze zkrácené DAPT bez ohledu na rozsah (komplexnost) provedené PCI (16). Proto má být pro rozhodnutí o intenzitě a délce DAPT klíčovým hlediskem především stanovení rizika krvácení, a riziko ischemické považovat za sekundární modifikující faktor. Protože skórovací systémy bývají v běžné klinické praxi používány méně často pro svou výpočetní náročnost, stále více se začíná uplatňovat postup stanovení rizika krvácení po provedené PCI s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost několika běžně sledovaných komorbidit a klinických parametrů. Taxativní vyjmenování těchto klinických stavů zvyšujících riziko krvácení při DAPT, jejichž identifikace se již stala standardem u pacientů s akutním koronárním syndromem (17), je uvedeno v tabulce 4.

U pacienta s nízkým rizikem krvácení je duální protidestičková léčba (DAPT) podávána 6 měsíců, v případě vysokého nebo velmi vysokého (přítomnost dvou a více kritérií) rizika krvácení se zkracuje na 1–3 měsíce. Po ukončení DAPT je dále podávána monoterapie jedním protidestičkovým lékem. Obvykle byla ukončována léčba inhibitorem P2Y₁₂, ale některá data naznačují, že opačný postup by mohl být pro nemocného výhodnější z hlediska sníženého rizika krvácení i rizika dalších ischemických příhod. Pokračování v monoterapii klopidogrelem

Když perorální protideštičková léčba není vhodná, máme to v rukou.



Kengrexal® cangrelor

intravenózní P2Y₁₂ inhibitor
s rychlou ON/OFF reakcí¹

Kompletní a okamžitá
biologická dostupnost

Maximální deštičková inhibice
do 2 minut¹

ON

Eliminační poločas

3–6 minut¹

Obnova funkce trombocytů

do 1 hodiny¹
po ukončení infuze

OFF

Zkrácená informace o přípravku

Název a složení: Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok. Jedna lahvička obsahuje cangrelor tetrasodium, což odpovídá cangrelor 50 mg. Po rekonstrukci obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelor 10 mg. Po naředění obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelor 200 µg. **Indikace:** Kengrexal, podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován ke snížení výskytu kardiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ možná nebo vhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka Kengrexalu u pacientů podstupujících PCI, je intravenózní bolus v dávce 30 µg/kg, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí v dávce 4 µg/kg/min. Bolusovou injekci a infuzi je třeba podat před provedením zákroku a pokračovat v ní po dobu nejméně 2 hodin nebo po dobu trvání zákroku, podle toho, co bude trvat déle. Dle rozhodnutí lékaře lze v infuzi pokračovat po dobu celkem 4 hodin. **Kontraindikace:** Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení z důvodu poruchy hemostázy a/nebo ireverzibilních poruch koagulace nebo v důsledku nedávné velké operace/traumatu nebo nekontrolovatelné závažné hypertenze. Jakákoli anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Klopidoogrel podávaný během infuze cangreloru nemá očekávanou inhibiči na krevní deštičky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji mírné až středně těžké krvácení a dušnost. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní upozornění:** Podávání Kengrexalu může zvýšit riziko krvácení, srdeční tamponády, obsahuje sorbitol, pacienti s intolerancí fruktózy by ho neměli užívat. **Těhotenství a kojení:** Podávání Kengrexalu v těhotenství se nedoporučuje. Neví se, zda se Kengrexal vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojenice nelze vyloučit. **Zvláštní požadavky pro uchování:** Před rekonstrukcí se nevyžaduje, po ní viz bod 6.3. SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Itálie. **Reg. č.:** 2EU/1/15/994/001. **Datum revize textu:** 23.04.2022.

Přípravek je pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: www.sukl.cz/sukl/seznam-liciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: www.ema.europa.eu nebo na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.



Tab. 4. Riziko krvácení podle Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Riziko krvácení je zvýšené, pokud je naplněno jedno velké nebo dvě malá kritéria

Velká kritéria	Malá kritéria
Trvalá antikoagulační léčba	Věk \geq 75 let
Chronická renální insuficience (eGFR \leq 30 ml/min)	Chronická renální insuficience (eGFR 30–50 ml/min)
Anémie (Hb \leq 110 g/l)	Anémie (Hb 110–120 g/l)
Spontánní krvácení v posledních 6 měsících	Spontánní krvácení před 6–12 měsíci
Trombocytopenie (\leq 100 \times 10 ⁹ /l)	Chronická léčba kortikoidy nebo NSAID
Mozkové krvácení v posledních 12 měsících nebo velká ischemická CMP v posledních 6 měsících	Jakákoliv ischemická CMP nesplňující velké kritérium
Jaterní cirhóza s portální hypertenzí	
Aktivní malignita	
Krvácivá diatéza	
Velká operace nebo trauma v posledních 30 dnech	

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; Hb – hemoglobin; CMP – cévní mozková příhoda; NSAID – nesteroidní antirevmatika

v jedné studii snižovalo riziko ischemických příhod během dalších 5 let o 34 % a riziko krvácení o 26 % ve srovnání s monoterapií ASA (18). Pro potvrzení výhodnosti takového postupu bude potřeba dalších studií i na jiné než asijské populaci.

Pokud je u pacienta indikována trvalá antikoagulační léčba (OAC), potom je tato podávána ihned po skončení angioplastiky spolu s klopidogrelem (tzv. dual therapy, DT). Pokud je indikována léčba warfarinem, potom je její intenzita určena základním onemocněním (mechanická chlopenní náhrada a její specifický typ, významná mitrální stenóza). U ostatních nemocných s indikací k antikoagulační léčbě má být pro duální terapii preferováno použití přímého antikoagulantia (DOAC), protože v přímém srovnání s apixabanem bylo riziko vážného krvácení proti warfarinu při DT významně sníženo (19). Přestože relevantní data pro duální terapii máme pouze pro apixaban, doporučené postupy dovolují v této indikaci použít kterýkoliv lék ze skupiny DOAC (17). Délka léčby klopidogrelem je určena podle stejné stratifikace rizika krvácení (Tab. 4). Přidání ASA do kombinace OAC + klopidogrel (tzv. triple therapy, TT) je obhajitelné pouze na 1–4 týdny, kdy u nemocných s vysokým ischemickým rizikem je toto sníženo za cenu proporcionálního zvýšení rizika vážného krvácení. Po 4 týdnech od PCI již léčba ASA nepřináší další snížení trombotických příhod, ale dále výrazně zvyšuje riziko krvácení (20).

Po PCI s použitím lékového balónku (DEB) není doba duální protideštičkové doby jasná, protože nebyly dosud provedeny kvalitní

randomizované studie. Podávání DAPT je doporučováno v širokém rozmezí 1–12 měsíců po PCI, přičemž při léčbě in-stent restenózy je obvykle doporučována doba podávání delší než při léčbě de-novo koronárních lézí (21).

Podávání dlouhodobé intenzifikované antitrombotické léčby u nemocných s chronickými koronárními syndromy a středním nebo vysokým ischemickým rizikem (ASA + nízká dávka rivaroxabanu 2 \times 2,5 mg; ASA + tikagrelor 2 \times 60 mg) již nesoúvisí s provedenou koronární angioplastikou, ale je vedeno podle rozsahu postižení koronárních tepen a podle přítomnosti klinických stavů, zvyšujících riziko chronických koronárních syndromů (17, 22).

Závěr

Koronární angioplastika se stala po téměř 50 letech klinického používání standardní metodou léčby chronických koronárních syndromů. Technický vývoj metody byl provázen zásadními změnami doprovodné antitrombotické léčby, která pomohla eliminovat ischemické komplikace při udržení přijatelného počtu komplikací krvácivých. Vlastní provedení PCI je zajištěno kombinací antikoagulační léčby nefrakcionovaným heparinem s kyselinou acetylsalicylovou. Inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂ jsou zásadní lékovou skupinou pro snížení rizika trombózy stentu a infarktu myokardu. Dominantním inhibitorem P2Y₁₂ pro PCI při chronickém koronárním syndromu je klopidogrel a doba jeho podávání se řídí především individuálním rizikem krvácení.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40:87165.
2. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8431>
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849–60.
4. Noda T, Nochioka K, Kaikita K. Antithrombotic therapy for stable coronary artery disease and atrial fibrillation in patients with and without revascularisation: the AFIRE trial. EurIntervention. 2024;20:425–435.
5. Han JK, Hwang D, Yang S. Comparison of 3- to 6-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after coronary intervention using the contemporary drug-eluting stents with ultrathin struts: the HOST-IDEA randomized clinical trial. Circulation. 2023;147:1358–68.
6. Condello F, Spaccarotella C, Sorrentino S. Stent thrombosis and restenosis with contemporary drug-eluting stents: predictors and current evidence. J Clin Med. 2023;12:1238.
7. Chen Z, Matsumura M, Mintz GS, et al. Prevalence and impact of neoatherosclerosis on clinical outcomes after percutaneous treatment of second-generation drug-eluting stent restenosis. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15:e011693.
8. Lazar FL, Onea HL, Olinic DM. A 2024 scientific update on the clinical performance of drug-coated balloons. Asialntervention. 2024;10:15–25.
9. Colombo A, Hall P, Nakamura S. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation. 1995;91:1676–88.
10. Leon MB, Baim DS, Popma JJ. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med. 1998;339:1665–71.

11. Widimský P, Moťovská Z, Šimek S. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients 6h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29:1495-503.
12. Luo X, Hou M, He S. Efficacy and safety of concomitant use of proton pump inhibitors with aspirin-clopidogrel dual antiplatelet therapy in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023;13:1021584.
13. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-92.
14. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-75.
15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213-54.
16. Costa F, van Klaveren D, Feres F. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:741-54.
17. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
18. Kang J, Park KW, Lee H. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM extended study. *Circulation*. 2023;147:108-17.
19. Lopes RD, Heizer G, Aronson R. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24.
20. Alexander JH, Wojdyla D, Vora A. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141:1618-27.
21. Zhang Y, Zhang X, Dong Q. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-coated balloon. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:762391.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.

Recenze

**prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP Edin, doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.,
prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.**

Nediabetická hypoglykémia

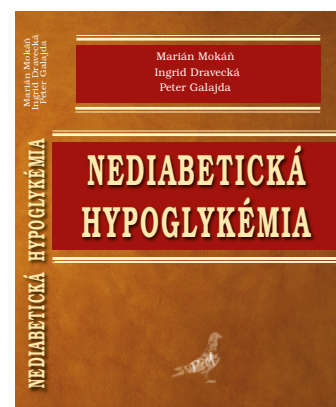
P+M Turany, 2024

179 stran

Na náš knižný trh sa dostáva celkom nová monografia: Nediabetická hypoglykémia od autorov profesora Mokáňa, docentky Draveckej a profesora Galajdu z JLFUK a UPJŠ. Tento vysoko erudovaný tím autorov si dal za úlohu rozobrať klinickú jednotku hypoglykémie z celkom iného pohľadu, ako tomu bolo v knižných publikáciách doposiaľ. Prítom diferenciálna diagnostika hypoglykémie má kruciálny význam v našej každodennej klinickej praxi. V tomto kontexte cennou spoluautorkou monografie bola profesorka I. Lazúrová, ktorá sa podieľala na diferenciálnej diagnostike rozboru kazuistik.

Predkladaná monografia textu je rozložená do 12. kapitol. Po laboratórnej diagnostike nasleduje deväť okruhov diferenciálnej diagnostiky mimo oblasti diabetológie. Dve posledné kapitoly sa napokon zaoberajú z hľadiska našej epidemiológie dôležitými hypoglykemizujúcimi faktormi - alkoholom a liekmi. Týmto je vyčerpaný celý diferenciálny diagnostický rozbor nediabetickej hypoglykémie. Monografia je preto logicky určená internistom, špecialistom v nadväzovacích odboroch,

praktickým lekárom, ale aj študentom medicíny. Autorskému kolektívu treba poďakovať za napísanie diela, ktoré poskytuje potrebné nové informácie pre klinickú prax, nemala by preto chýbať v knižnici každého lekára pracujúceho v našej klinickej praxi. Kniha predstavuje veľký prínos pre čitateľov a celú medicínsku obec a pri jej uvedení v podmienkach Slovenska jej želim veľmi úspešný štart a veľa spokojných čitateľov.



prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, FACP

Úprava terapie u hypertonika s orgánovým poškozením aneb aktivní přístup vede k účinné léčbě

Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Kardiovaskulární onemocnění jsou až z 80 % preventabilní (1). Zásadním a současně i velmi dobře kontrolovatelným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění je arteriální hypertenze. Základem pro úspěšné dosažení optimální kompenzace krevního tlaku pacienta je proaktivní přístup lékaře a navázání dobré spolupráce s pacientem. Časné zahájení léčby, správná volba antihypertenziv, kontrola vývoje onemocnění v čase a důsledná fortifikace terapie, podpora adherence pacienta díky sestavení co nejjednoduššího léčebného schématu za využití minimálního počtu tablet a současně kontrola dalších významných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (zejména hypercholesterolemie) – to jsou charakteristiky, na základě kterých jsme schopni redukovat kardiovaskulární riziko pacienta na minimum a významně zlepšit jeho prognózu.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, terapeutická inercie, adherence, fixní kombinace, polypill, ACE inhibitory.

Arterial hypertension – chronic disease which needs an active and dynamic approach

Cardiovascular diseases are 80 % preventable. One of the main risk factors of cardiovascular diseases which can be controlled easily is arterial hypertension. There are two main conditions which influences our chance to reach the therapeutic target – active role of a physician and a patient's adherence to the therapy. Early treatment, the proper choice of the drug, periodic check-up of results and fortification of the therapy if it's necessary, encouraging patient's adherence by a simple therapeutic schema with using a polypill and a control of other important cardiovascular risk factors as hypercholesterolaemia – these are characteristics which bring us the biggest cardiovascular risk reduction.

Key words: arterial hypertension, therapeutic inertia, adherence, fix combination, polypill, ACE inhibitors.

Úvod

Arteriální hypertenze je asi nejčastější diagnózou v klinické praxi, dominantně řešenou na poli primární péče a interních oborů. U některých pacientů tedy vede léčbu hypertenze primárně praktický lékař, u jiných pak specialista (internista kardiolog, diabetolog...), v jehož péči jsou pacienti dispenzarizováni. V situacích, kdy je pacient sledován ve specializované ambulanci, je důležitá souhra mezi primární péčí a specialistou, aby nedocházelo k unáhleným a často protichůdným změnám terapie, které nejsou ku prospěchu pacienta. Častým jevem v klinické praxi je to, že v případě pacientů dispenzarizovaných u specialistů interních oborů spoléhají praktičtí lékaři na to, že terapie arteriální hypertenze a kontrola dalších kardiovaskulárních rizikových

faktorů je vedena specialistou, a do takto nastavené terapie povětšinou nezasahují. Tento model má své racionální opodstatnění, nicméně je nutné zdůraznit, že tento přístup nelze aplikovat paušálně a je nutno k pacientům přistupovat individuálně. Automatické spoléhání se na to, že je terapie vedena kolegou, aniž bychom jeho postup podrobili kritické úvaze, tvoří v případě léčby hypertenze asi 8 % ze všech případů terapeutické inercie (2). V případě, že nacházíme rezervy v terapii pacienta, je zcela opodstatněné do situace vstoupit a aktivně konat.

Kazuistika

Na vstupní preventivní prohlídku k praktickému lékaři přichází 57letý muž, nekuřák, sledovaný v diabetologické ambulanci pro early onset

diabetes mellitus, diagnostikovaný před sedmi lety, t.č. s přítomnou mikroalbuminurií a retinopatií. Diabetes je uspokojivě kompenzovaný perorálními antidiabetiky, ve farmakologické anamnéze dále nacházíme atorvastatin 10 mg z indikace přítomné hypercholesterolemie.

Ve vstupním klinickém nálezů dominuje nadváha (85,5 kg při 177 cm, BMI 27,3) a přítomnost arteriální hypertenze – krevní tlak při vstupním vyšetření je opakovaně kolem hodnot 170/100 mm Hg. V donesené dokumentaci je navíc dohledatelná přítomnost arteriální hypertenze již v delším časovém úseku.

Základní vstupní laboratorní vyšetření je bez zásadních patologických nálezů vyjma hodnot cholesterolu, kdy na nastavené terapii pacient dosahuje hodnot LDL cholesterolu 3,6 mmol/l.

Vzhledem ke zjevně dlouhodobě přítomné arteriální hypertenzi je bez dalšího odkladu zahájena terapie arteriální hypertenze dvojkombinační terapií perindopril arginin 5 mg + amlodipin 5 mg a pacient je edukován o domácí monitoraci krevního tlaku. Pro neuspokojivé hodnoty lipidového spektra je dále navýšen atorvastatin na 20 mg.

Při kontrole po deseti dnech se krevní tlak pacienta dle domácího měření pohybuje kolem 150–155 mm Hg systoly, pacient léčbu toleruje dobře, na počátku terapie měl pocity ortostatické hypotenze, které však odezněly. Za další tři týdny pacient přichází ke kontrole po 24hodinové monitoraci krevního tlaku, která prokazuje uspokojivou kompenzaci tlaku (celkový průměr je 127/71 mm Hg, denní průměr 129/71 mm Hg a noční 122/70 mm Hg). Pacient terapii toleruje bez subjektivních obtíží, dále tedy pokračuje v terapii fixní kombinací perindopril arginin 5 mg/amlodipin 5 mg jednou denně. Během kontroly za další tři měsíce pacient díky změně životního stylu udává redukcii hmotnosti o 3 kg, hodnoty jeho krevního tlaku jsou stále uspokojivé, léčba je tedy ponechána. Hodnota LDL cholesterolu na 20 mg atorvastatinu poklesla na 2,7 mmol/l, dávka statinu je tedy opět navýšena, tentokrát na 40 mg denně.

Při kontrole rok po zahájení antihypertenzní terapie má pacient váhový příbytek 4 kg a jeho arteriální hypertenze je dle 24hodinové monitorace krevního tlaku neuspokojivě kontrolovaná (celkový i denní průměr jsou 145/79 mm Hg, noční pak 143/73 mm Hg). Hladina LDL-cholesterolu je 1,8 mmol/l. Při této kontrole je tedy současná antihypertenzní terapie eskalována o 5 mg perindoprilu ve fixní kombinaci perindopril arginin 10 mg/amlodipin 5 mg a k 40 mg atorvastatinu je přidán ezetimib v dávce 10 mg.

Po dalších dvou měsících se i při navýšené antihypertenzní medikaci hodnoty krevního tlaku pacienta při domácí monitoraci pohybují kolem 138/83 mm Hg, tlakový 24hodinový Holter prokazuje mírné zlepšení zejména nočních hodnot krevního tlaku, nicméně (ve shodě s domácí monitorací) nedosahuje optima (celkový průměr 141/78 mm Hg, denní 143/79 mm Hg a noční 127/68 mm Hg). Antihypertenzní terapie je tedy opět rozšířena, k současné dvojkombinaci perindopril amlodipin 10 mg/amlodipin 5 mg je přidán indapamid 2,5 mg denně.

Po navýšení terapie o indapamid došlo k dosažení optimálních hodnot krevního tlaku, při domácí monitoraci má pacient hodnoty tlaku mezi 125 a 130 mm Hg. Rozšíření terapie o diuretikum nebylo provázeno rozvojem minerálové dysbalance. Pro další léčbu pak byla terapie zjednodušena za využití fixní trojkombinace perindopril arginin 10 mg / in-

dapamid 2,5 mg / amlodipin 5 mg v dávce jednou denně a pacient je nadále sledován a terapie jeho arteriální hypertenze je vedena lékařem primární péče. Při užívání kombinace atorvastatin 40 mg a ezetimib 10 mg bylo dosaženo uspokojivé kompenzace hypercholesterolemie, hodnota LDL-cholesterolu pacienta klesla k hodnotě 1,4 mmol/l.

Diskuze

Uvedená kazuistika ukazuje poměrně běžný případ pacienta z klinické praxe – diabetik s arteriální hypertenzí a dyslipidemií. I přes to, že se nejedná o žádného raritního pacienta, můžeme na tomto klinickém případě vysledovat hned několik důležitých principů, které by měly být součástí každodenní klinické praxe, principů, které jsou reálnou aplikací hned několika doporučených postupů.

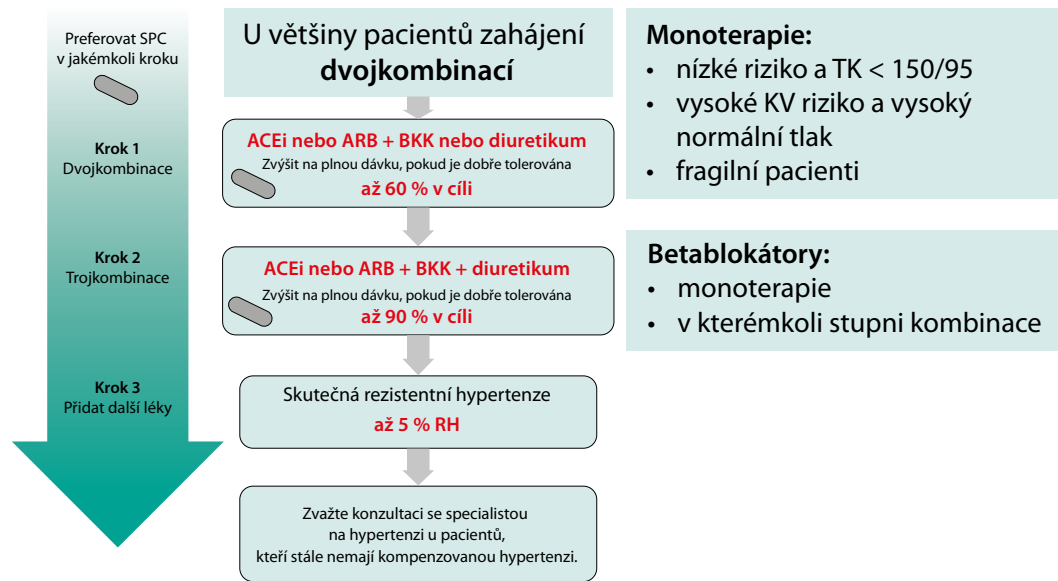
Překonání terapeutické inercie, ať již své či svých kolegů, je zcela zásadní. Aktivní vstup do nedostatečně vedené terapie, aktivní opakované kontroly výsledků námi nastavené terapie a kritické zamýšlení se nad dalšími možnostmi zlepšení jsou nedílnou součástí správného léčebného postupu. Popisovaný pacient dospěl po prvotním úspěšném nastavení léčby během prvních dvou let hned k několika dalším nezbytným úpravám medikace, bez nichž by nebylo dosaženo optimální kompenzace.

Moderní farmakoterapie arteriální hypertenze je založena na využití kombinační terapie (3). Základními antihypertenzivy jsou RAS blokátory, kalciové blokátory, diuretika a betablokátory (4). Protože cílem léčby arteriální hypertenze je redukce kardiovaskulárního rizika, volíme přednostně léky s prokázaným kardiovaskulárním benefitem (5, 6). Z RAS blokátorů jsou to ACE inhibitory, které, oproti santonům, disponují řadou klinických dat o svém kardiovaskulárním benefitu (7, 8). V souladu s doporučenými postupy pak byla u tohoto pacienta volena antihypertenzní terapie založená na využití ACE inhibitoru v kombinaci s kalciovým blokátorem (4, 6). Ze skupiny ACE inhibitorů byl zvolen perindopril arginin – molekula, která mezi ACE inhibitory disponuje asi největším množstvím dat o příznivém efektu na redukcii kardiovaskulárního rizika (9, 10). Perindopril má navíc 24hodinový klinický efekt a lze jej tedy velmi dobře využít ve fixních kombinacích s amlodipinem. Protože se v našem případě jednalo o diabetika s mikroalbuminurií a retinopatií, byl pro svůj organoprotektivní efekt v prvním kroku eskalace antihypertenzní terapie přednostně využit ACE inhibitor. V další léčbě pak byla terapie v souladu s doporučeními rozšířena z fixní dvojkombinace na fixní trojkombinaci za využití diuretika – indapamidu (Obr. 1) (4).

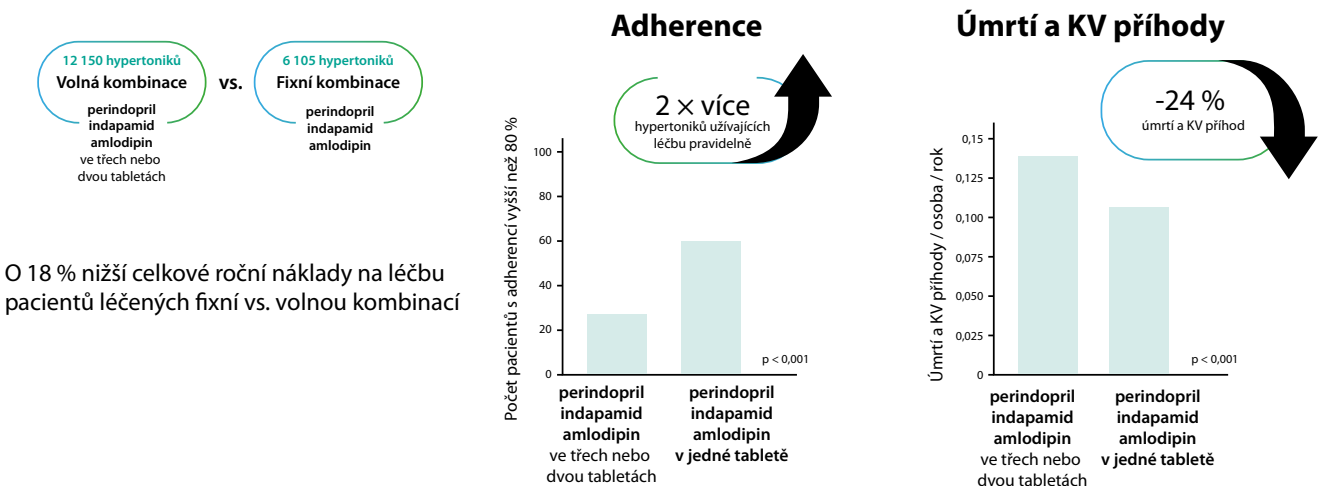
Adherence pacienta k terapii je zásadním faktorem, který předurčuje efekt námi doporučené terapie. Zejména u chronických onemocnění, která pacientům nepřinášejí diskomfort (například ve formě bolesti), jako je právě arteriální hypertenze, adherence s délkou terapie významně klesá (11). Ke zlepšení adherence kromě správné komunikace a navázání partnerského vztahu s pacientem významně přispějeme, pokud sestavíme jednoduché léčebné schéma využívající minimální množství tablet – ideálním schématem je jedna tableta jednou denně. Tento poznatek se ostatně promítl do evropských doporučených postupů pro léčbu hypertenze již v roce 2018 (6). Zjednodušením léčby arteriální hypertenze převodem pacienta na schéma s využitím polypill namísto volné kombinace totiž významně zvyšujeme jeho adherenci (12, 13, 14). V současné době již existují i důkazy, že využití fixních kombinací v léčbě arteriální hypertenze vede k finanční úspoře díky menšímu výskytu

Obr. 1. Jak postupovat při navyšování antihypertenzní terapie (ESH Guidelines 2023)

Předpokládaná úspěšnost léčby: Titrační schéma



ACEi – inhibitory ACE; ARB – blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin 2; BKK – blokátory kalciových kanálů

Obr. 2. Zvýšení účinnosti léčby po změně na fixní kombinaciItalský registr Národního institutu zdraví u 7 milionů pacientů, data z 2010–2020¹³

zdravotních komplikací u lépe adherujících a lépe kompenzovaných pacientů (Obr. 2) (15, 16). Na základě těchto poznatků bylo i v prezentované kazuistice využíváno v léčbě hypertenze fixních kombinací, kterých je dnes již k dispozici dostatečná škála ke snadné titraci a individualizaci terapie v závislosti na vývoji stavu pacienta.

Posledním poznatkem, který lze při pohledu na uvedenou kazuistiku zmínit, je pak nutnost komplexního pohledu na pacienta a intervence všech významných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. U každého hypertonika tedy aktivně pátráme po přítomnosti hypercholesterolemie, kterou intervenujeme současně s arteriální hypertenzí (17).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Vital Signs: Preventing 1 Million Heart Attacks and Strokes. [cit. 2023-02-17]. Available from <<https://www.cdc.gov/vitalsigns/million-hearts/index.html>>.
2. Dalia A. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2021;39(6):1238-1245.
3. Václavík J. Kombinační léčba jednou tabletou – budoucnost léčby hypertenze? *Inter ní Med*. 2014;16(6):228-230.
4. Widimský J, et al. Doporučení ČSH 2022. *Hypertenze a KV prevence*. 2022;12:1-25.
5. Widimský J, jr. Trojkombinace v léčbě hypertenze. *Kardiol Rev Int Med*. 2014;16(6):449-453.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
7. Gupta A, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-Legacy. *J Hypertens*. 2021;39 (e-Supplement 1).
8. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010;159(5):795-802.
9. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237-246.
10. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert rev. Cardiovasc Ther*. 2005;3:15-29.
11. Kulkarni S., Graggaber J. How to improve compliance to hypertension treatment. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2022;22:6-23.
12. Koval S, et al. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril-indapamide-amlodipine in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study. *Biomed Res Ther*. 2019;6(11):3501-3512.
13. Telejko E, et al. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:953-960.
14. Študentová K. Triplixam v ordinaci praktického lékaře. *Med. Praxi*. 2015;12(5):261-262.
15. Snyman JR, et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens*. 2024;42(1):136-142.
16. Gupta P, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042-1048.
17. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.



20.
interní medicína pro praxi

6.-7. 3. 2025
OLOMOUC



SAVE THE DATE

Průběžně aktualizovaný program a registrace:
www.kongresinterna.cz

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

- Komplikace imunoterapie u onkologického pacienta
- Racionální ATB terapie
- Alergologie
- Case Based Learning
- Blok ambulantních internistů
- Kardiovaskulární onemocnění
- Perspektivy medicíny

MÍSTO KONÁNÍ: **CLARION CONGRESS HOTEL OLOMOUC**
Jeremenkova 36



Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

Dana Ďuricová^{1,2}, Ivana Mikoviny Kajzrlíková³, Kateřina Košťálová^{4,5,6}, Lucie Zdrhová^{7,8}, Ondřej Urban⁹, Václav Šmíd¹⁰, Přemysl Falt⁹, Ilja Tachecí¹¹

¹Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE a.s., Praha

²Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Beskydské Gastrocentrum, Nemocnice ve Frýdku-Místku

⁴Interní klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

⁵Ústav gastrointestinální onkologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

⁶Univerzita obrany, Vojenská lékařská fakulta, Katedra vojenského vnitřního lékařství, Hradec Králové

⁷I. interní klinika, Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Fakultní nemocnice Plzeň

⁸Centrum pohybové medicíny Pavla Koláře, Praha

⁹II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc

¹⁰IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

¹¹III. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Gastroenterologie, digestivní endoskopie a hepatologie jsou dynamicky se rozvíjející obory, přinášející každoročně řadu zajímavých a klinicky důležitých novinek a poznatků. Cílem článku je podat jejich přehled. Diskutovaná témata zahrnují onemocnění jícnu (konkrétně léčbu eozinofilní ezofagitidy a refluxní nemoci jícnu) a dispenzarizaci pacientů s vysokým rizikem karcinomu pankreatu. V hepatologii se v posledních letech věnuje zvýšená pozornost jaterní steatóze asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD), která je jedním z nejčastějších chronických jaterních onemocnění. Závěr článku se bude věnovat aktualizovaným českým doporučením pro koloskopii.

Klíčová slova: gastroenterologie, hepatologie, digestivní endoskopie.

News in gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy

Gastroenterology, digestive endoscopy, and hepatology are dynamically developing fields that bring many interesting and clinically important innovations and findings every year. The aim of this article is to provide an overview of these developments. The discussed topics include oesophageal diseases (specifically the treatment of eosinophilic esophagitis and reflux oesophageal disease) and the surveillance of patients at high risk of pancreatic cancer. In hepatology, much attention has been paid in recent years to the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), which is one of the most common chronic liver diseases. The last part of the article will focus on the updated Czech guidelines for colonoscopy.

Key words: gastroenterology, hepatology, digestive endoscopy

MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE a. s., Praha
dana.duricova@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):318-325

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2024

Gastroenterologie

Eozinofilní ezofagitida

Eozinofilní ezofagitida (EoE) je chronický, progredující, imunitně podmíněný zánět sliznice jícnu, charakterizovaný klinicky symptomy jeho dysfunkce a histologicky lokální hypereozinofilii (náleží 15 a více eozinofilů/high power field). K diagnostice onemocnění je nutné vyloučení ostatních příčin hypereozinofilie. Onemocnění vede k remodelaci jícnu a jeho trvalým změnám. Vzhledem k tomu je nutné včasné zahájení léčby, s cílem dosažení a udržení remise. Dle aktuálních evropských doporučení je momentálně k dispozici několik terapeutických modalit, zahrnujících inhibitory protonové pumpy, topické kortikosteroidy, eliminační dietu a monoklonální protilátky proti interleukinu 4 a 13. Endoskopicky se řeší především extrakce impaktovaného sousta a dilatace symptomatických stenóz (1, 2).

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou v této indikaci jedním z možných léků první volby, podávají se v dávce ekvivalentní 40 mg omeprazolu/den. U 51 % léčených nemocných je prokázáno dosažení histologické remise a u 61 % pacientů úpravy symptomů (3). Kromě antisekretčního účinku mají PPI také účinek protizánětlivý, a to zejména díky blokádě exprese eotaxinu 3 (4).

Dalším možným lékem jsou lokálně aplikované topické kortikosteroidy, které mají vliv na genovou regulaci v epitelálních buňkách jícnu, spouští buněčnou apoptózu a působí proti fibrotizaci. Lze použít buď off-label flutikason inhaler k polykání nebo budesonid suspenzi, kterou je nutné připravovat magistraliter (5). V České republice je dále aktuálně dostupný také přípravek Jorveza®. Jedná se o první schválený topický kortikosteroid, přímo určený k léčbě EoE, zpracovaný ve formě orodispergovatelných tablet. V randomizované, placebem kontrolované klinické studii, vedlo podávání budesonidu (1 mg dvakrát denně po dobu 6 týdnů) ke kompletní klinicko-patologické remisi u 58 % pacientů. Prodloužení indukční léčby o dalších 6 týdnů zvýšilo počet pacientů s remisí na 85 % (6). Bezpečnostní profil tohoto léku je příznivý, u pacientů bylo zaznamenáno pouze nesignifikantní, ranní snížení kortizolu, nejčastějším nežádoucím účinkem je jícnová a orofaryngeální kandidóza (u 11–16 % pacientů). Tato komplikace probíhá většinou mírně a dobře reaguje na podání antimykotik (7). V běžné praxi lze preparát Jorveza® předepsat až po zdokumentovaném selhání PPI či eliminační diety (nebo pokud pacienti nejsou schopni dlouhodobě dietu dodržovat) a při výskytu nežádoucích účinků.

Eliminační dieta zahrnuje u EoE několik druhů, označovaných podle počtu vysazených potravin (1, 2). Největší efekt (u téměř 80 % pacientů) má Six Food Elimination Diet (SFED), kdy pacient vynechá mléko, obiloviny obsahující lepek, vejce, luštěniny, ořechy a mořské plody (1, 8). Plošné testování na potravinové alergie u všech pacientů s EoE není efektivní a vynechání konkrétních, přímo zjištěných potravin ve většině případů nevede k úpravě obtíží (1).

Novinkou pro pacienty, kteří nereagují na výše uvedené léčebné modalit, nebo se u nich vyskytly nežádoucí účinky léků, je dupilumab, plně humánní monoklonální protilátka, která blokuje společný receptor pro interleukin 4 a 13 (9). Dupilumab se využívá pro léčbu nemocí způsobených abnormální Th2 imunitní odpovědí, kam kromě EoE

patří i atopická dermatitida, chronická rinosinitida s nosními polypy, astma nebo prurigo nodularis. U EoE se podává v dávce 300 mg subkutánně jednou týdně, je schválen pro dospělé a děti od 12 let a 40 kg váhy. V tomto dávkovacím schématu je udáváno dosažení histologické remise ve 24. týdnu až u 60 % pacientů. Nejčastějším popisovaným nežádoucím účinkem této léčby byla kožní reakce v místě vpichu, dále pak konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes a eozinofilie (10). V České republice je momentálně nutné žádat o schválení léku pojišťovnu na § 16.

Obecně lze říci, že volba léčebného postupu by měla být u EoE individuální a zohledňovat preferenci pacienta a aktuální možnosti (či omezení) preskripce. Kontrola efektu by měla následovat po 8–12 týdnech léčby pomocí endoskopie s odběrem biopsií. Po dosažení remise je doporučena dlouhodobá udržovací léčba z důvodu vysokého rizika relapsu nemoci (1).

Refluxní choroba jícnu

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) představuje významný klinický problém, který postihuje značnou část populace (10). Klasické léčebné metody, jako jsou změny životního stylu, farmakoterapie a v omezených případech i chirurgické zákroky, někdy nemusí pacientům přinést plnou úlevu (11, 12). V České republice jsou v poslední době dostupné nové možnosti léčby, které mohou nabídnout doplňkové nebo alternativní řešení tohoto častého onemocnění.

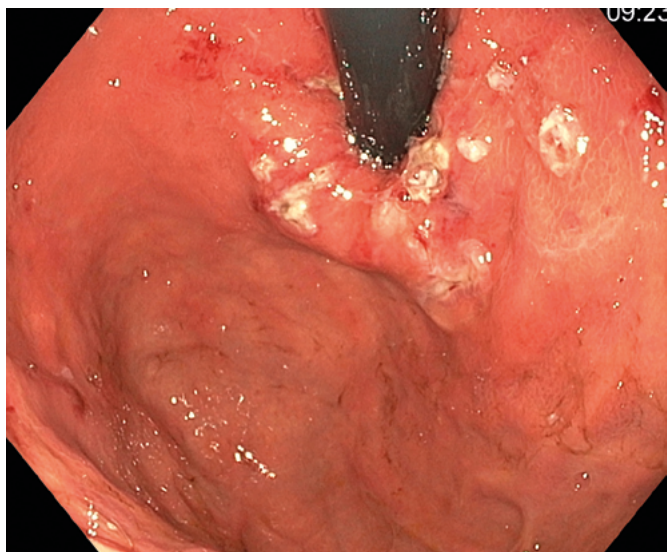
Endoskopická léčba a metoda Stretta

Endoskopická metoda Stretta využívá neablativní radiofrekvenční energii k modifikaci svalové tkáně v oblasti dolního jícnového svěrače (DJS) a vede k posílení antirefluxní bariéry (13). Jedná se o invazivní endoskopický výkon prováděný v hluboké analgosedaci či celkové anestezii. Zárok začíná standardní diagnostickou endoskopií k vyloučení kontraindikací a vyšetřením ezofagogastrické junkce (EGJ). Po nastavení generátoru radiofrekvenční energie je do jícnu zaveden speciální katétr (Obr. 1). Aplikace energie probíhá v několika cyklech a na různých úrovních EGJ (se současnou kontrolou tkáňové impedance a teploty). Po zákroku následuje kontrolní endoskopie (Obr. 2). Celková doba procedury je přibližně 45 minut a vyžaduje specifické odborné znalosti a zkušenosti s endoskopickými technikami. Stretta není dosud hrazena zdravotními pojišťovnami. Dostupnost je aktuálně v České republice zajištěna v rámci probíhající klinické randomizované studie v Ústřední vojenské nemocnici v Praze nebo prostřednictvím samoplátce také ve Fakultní nemocnici v Plzni.

Pro úspěch léčby je klíčový správný výběr pacientů. Ideálními kandidáty jsou nemocní s verifikovaným patologickým gastroezofageálním re-

Obr. 1. Stretta katétr



Obr. 2. Endoskopický pohled na kardii z retroverze po tzv. Stretta proceduře

fluxem, bez jasně prokázané hiátové hernie (hernie menší než 2 cm) (14, 15).

Výsledky klinických studií hodnotících účinnost této metody jsou rozporuplné. Dle některých výsledků může Stretta výrazně zlepšit kvalitu života pacientů a snížit jejich závislost na inhibitech protonové pumpy (PPI). Několik randomizovaných a observačních studií potvrdilo její účinnost po dobu 12 měsíců, s pokračujícím zlepšením až do deseti let po zákroku (16–18). Procedura není spojena se závažnějšími komplikacemi, většina pacientů ji toleruje a byly hlášeny pouze případy krátké trvajících bolestí na hrudi nebo přechodné dysfagie či gastroparéza (19). Ve srovnání s laparoskopickou fundoplikací ukazují některé studie srovnatelnou efektivitu v kontrole refluxních symptomů a snížení spotřeby PPI, jiné naznačují nižší efektivitu endoskopické metody Stretta (19).

Přestože pacienti cítí často po zákroku subjektivně zlepšení obtíží, objektivní ukazatele (zvýšení tlaku dolního jícnového svěrače, normalizace pH jícnu) při vyhodnocení randomizovaných studií často neukazují výraznější změny (20). Tato zjištění vedla k hypotéze, že Stretta procedura může způsobovat lokální hyposenzitivitu a tak vést k falešnému pocitu zlepšení symptomů refluxu. Navíc, poměrně recentně publikovaná sham-kontrolovaná, randomizovaná studie (62 pacientů) neprokázala žádnou účinnost Stretta metody při léčbě refrakterní RCHJ, pokud jde o úlevu od symptomů nebo spotřebu PPI (21). Stretta terapie tak může být účinná u specifické skupiny pacientů, avšak její celková efektivita a vhodnost jako standardní léčby RCHJ zůstává předmětem odborné debaty.

Fyzioterapie s návrvkem bráničního dýchání

Brániční dýchání je součástí respirační fyzioterapie, jejímž cílem je zlepšení expanzivity hrudníku, clearance dýchacích cest a posílení respiračních svalů (22, 23). Jedním z nejdůležitějších respiračních svalů je bránice, přičemž zejména její krurální část představuje významnou součást antirefluxní bariéry (24). Krurální bránice a dolní jícnový svěrač tvoří ezofagogastriickou junkci a společně s motilitou jícnu zabraňují dlouhodobému kontaktu žaludečního obsahu s jícnovou sliznicí. Aktivita bránice se promítá nejen do bazálního tonu EGJ, ale i do schopnosti

Obr. 3. Ukázka návrvku bráničního dýchání (tzv. 3měsíční pozice; nejčastější pozice pro návrvk s optimálním postavením trupu a zapojením bránice)

DJS se relaxovat. Její aktivita nepřímo ovlivňuje i jícnovou kontraktilitu a podílí se tak na jícnové clearance. Řada pacientů s RCHJ má prokázanou dekonkci bránice, proto zlepšení celkové fyzické zdatnosti (včetně funkcí bránice) by mělo být nedílnou součástí komplexního léčebného postupu u pacientů s RCHJ (25).

Respirační fyzioterapie může mít řadu podob. Využívá nejčastěji různých rehabilitačních technik vedoucích ke změně dechového stereotypu z hrudního na břišní typ dýchání. K tomu je většinou potřeba vedení specializovaným fyzioterapeutem, neboť značná část pacientů s RCHJ má vadné držení těla (nejčastěji tzv. syndrom přesýpacích hodin či syndrom otevřených nůžek) a korekce postavení trupu v úvodu návrvku je nezbytná ke správnému zapojení všech svalů a zajištění co největšího rozsahu pohybu bránice (Obr. 3). Respirační fyzioterapie zahrnuje i techniky viscerální manipulace s ovlivněním myofasciálních tkání a tím zlepšení funkce i ostatních součástí trávicí soustavy, jako například evakuace žaludku či střevní peristaltiky. Ke zvýšení funkce respiračních svalů lze cíleně používat také dechové trenažery.

Velké spektrum možných fyzioterapeutických technik vede k omezené možnosti systematické analýzy efektu bráničního dýchání na RCHJ a stanovení jednotného doporučeného postupu. Klinické studie, které byly v posledních 20 letech publikovány, prokázaly efekt fyzioterapie na zlepšení jak refluxních potíží, tak funkce antirefluxní bariéry (26). V současnosti probíhá první klinická studie i v České republice, která si klade za cíl přinést objektivní důkazy o efektu bráničního dýchání na přítomnost a tíži gastroezofageálního refluxu.

Surveillance karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem onemocnění

Karcinom pankreatu (CP) je onemocnění s vysokou mortalitou a narůstající incidencí. V USA se podílí 3 % na celkovém počtu karcinomů, 8 % na karcinomové mortalitě a předpokládá se, že se nejpozději v roce 2030 stane 2. nejčastější příčinou úmrtí na karcinom. V České republice onemocní ročně asi 2 400 osob.

Procento relativního pětiletého přežití se od 70. let minulého století velmi pozvolna zvyšuje a v letech 2016–2020 dosáhlo v USA 12,8 %. Procento případů podle stadií je uváděno 11 %, 30 % a 52 % pro lokalizované, regionální a pokročilé stadium, v 7 % není konkrétní stadium určeno. Korespondující pětileté relativní přežití je pro jednotlivá stadia uváděno ve 41,6 %, 14,6 %, 3 % a 6,5 % případů (27). Vzhledem k dia-



Nolpaza – ochrana žaludku ve dne i v noci

Vaše volba pro prevenci a léčbu refluxní choroby jícnu^{1, 2, 3}



Nolpaza[®]

20 mg, 40 mg enterosolventní tablety

pantoprazolum

NOLPAZA Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Nolpaza 20 mg, Nolpaza 40 mg, enterosolventní tablety. **Složení:** 1 enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg nebo 40 mg (ve formě pantoprazolum natrium sesquihydricum). **Indikace:** Nolpaza 20 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy. Dospělí: Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID. Nolpaza 40 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida. Dospělí: Eradikace H. pylori v kombinaci s adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy souvisejícími s H. pylori. Žaludeční a duodenální vředy. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece. **Dávkování: Nolpaza 20 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně. K ústupu potíží dochází obvykle během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, ústupu obtíží je zpravidla dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případně potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkovacím režimem 20 mg jednou denně podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvažovat přechod na souvislou léčbu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy: Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka 1 tableta přípravku denně. Pokud dojde k relapsu, zvyšuje se dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ je k dispozici přípravek Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg. Dospělí: Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně.

Nolpaza 40 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida: 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů. Dospělí: Eradikace H. pylori v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky: V závislosti na možné rezistenci je možné pro eradikaci H. pylori doporučit následující kombinace: a) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 500 mg klarithromycinu b) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)+2x denně 250–500 mg klarithromycinu c) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu). V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce H. pylori je třeba podat druhou tabletu přípravku Nolpaza 40 mg 1 hodinu před večeří. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 až 14 dní. Léčba žaludečního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Délka léčby 2–4 týdnů. Léčba duodenálního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety Nolpaza 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Léčba 2–4 týdnů. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece: V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Nolpaza 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovením měření sekrece žaludeční kyseliny. U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána 2x denně. Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti. Délka léčby není omezena. **Obě sily přípravku:** Podávání přípravku dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 20 mg pantoprazolu. Tablety se nesmí žvýkat nebo drtit, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapijí se trochou vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sorbitol nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se mají v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. Užívání přípravku k prevenci gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID se má omezovat na pacienty, u nichž je potřeba pokračovat v léčbě NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních

komplikací. Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu. Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako atazanavir se nedoporučuje. Pantoprazol může snížit absorpci vitamínu B12. Může se mírně zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí. U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypokalémie a/nebo hypokalemie spojené s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magneziem. IPP, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. S PPI jsou velmi vzácně spojeny případy subakutní kožní lupus erythematosus. Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Přípravek obsahuje sorbitol (18 mg v 1 tabletě Nolpaza 20 mg a 36 mg v 1 tabletě Nolpaza 40 mg). Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Přípravek obsahuje také sodík (méně než 23 mg v 1 tabletě, tzn. je v podstatě bez sodíku). **Interakce:** Pantoprazol může snižovat absorpci léků, jejichž biologická dostupnost závisí na pH (například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, erlotinib, atazanavir). Inhibitory HIV proteázy: Kumarinová antikoagulační methotrexát, fluvoxamin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Těhotenství a laktace:** Přípravek se v těhotenství nedoporučuje. V případě kojení je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. **Nežádoucí účinky:** Približně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Mezi časté patří polyppie ze žlázek fundu žaludku (benigní). **Balení: 20 mg:** 14 a 98 enterosolventních tablet. **40 mg:** 28 a 84 enterosolventních tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn proti vlhkosti.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.
Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Datum registrace: 11. 7. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Nolpaza 20 mg: 09/422/07-C, Nolpaza 40 mg: 09/423/07-C. Přípravek Nolpaza 20 mg v balení po 14 tabletách je vydáván bez lékařského předpisu a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Přípravky Nolpaza 20 mg v balení 98 tablet a Nolpaza 40 mg jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Nepřetřetí veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz

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

Sil. Med. 6/2024, Czech Republic, 20241-J-A-42

Literatura: 1. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev 2018; 13 (1): 6–15. 2. Leow AH, Lim YY et al. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. AP&T 2016; 43: 831–837. 3. SPC Nolpaza 20 mg a SPC Nolpaza 40 mg

gnostickému významu zobrazovacích metod je zásadní, že pětileté přežití je závislé rovněž na velikosti nádoru. V případech ca in situ je 84%, a dále se významně snižuje pro velikosti < 1 cm, 1,1–2 cm a > 2 cm na 40 %, 20 % a 13 % (28). Prognostický význam velikosti nádoru reflektuje rovněž TNM klasifikace.

V roce 2024 jsou pilířem diagnostiky CP zobrazovací metody, a to, seřazeno podle senzitivity, endoskopická ultrasonografie (EUS), magnetická rezonance (MR) a výpočetní tomografie (CT). Lineární EUS se v randomizované studii ukázala jako přesnější než radiální, pro MR jsou preferovány přístroje 3 T před 1,5 T. Diagnostika onemocnění je v přítomnosti symptomů většinou pozdní, chirurgická resektabilita je v těchto případech pouze 20 % a 3 roky přežije jen čtvrtina nemocných. Časná stadia onemocnění s lepší prognózou jsou v naprosté většině asymptomatická. Při současné absenci relevantního biologického markeru je jedinou šancí na zvýšení zachytu časných stadií CP použití EUS a/nebo MR v bezpříznakové populaci (CT je vzhledem k radiální zátěži nevhodné).

Z prostředí laiků často zaznívá požadavek na populační screening. Klasická WHO kritéria pro screening (Wilson a Jungner, 1968) však nejsou splněna. CP není častým onemocněním, celoživotní riziko v běžné populaci je 1,6 % a není k dispozici vhodný test. Na současné úrovni poznání je celosvětově akceptován názor, že rizika převažují nad benefity a populační screening proto nemůže být doporučen. Například U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) v roce 2019 vydala doporučení proti screeningu CP v běžné populaci (kategorie „D“, not helpful, potential for significant harm) (29).

Aktuálně je odborná pozornost soustředěna na stavy se zvýšeným rizikem CP. Teoreticky zajímavý je zejména koncept časně diagnostiky v populaci nově vzniklých diabetiků (New-Onset Diabetes, NOD). Je dlouhodobě známo, že CP je silně diabetogenní, jen 9 % nemocných má normální glykemii. U osob s NOD ve věku > 50 let bylo zjištěno, že je CP diagnostikován v 0,9 % případů v průběhu následujících 3 let (pro populaci stejného věku bez DM je toto riziko 0,11 %). Vzhledem k tomu byly vypracovány modely umožňující identifikaci diabetiků ohrožených CP (29, 30). Jeden z nich vyvinuli Sharma et al. v roce 2018 jako tzv. END-PAC skóre, zohledňující glykémii, věk a změnu hmotnosti (30). Stejný autorský kolektiv vypracoval koncept 3 fází metabolických a měkko-tkáňových změn, které předcházejí klinické manifestaci nádoru. Tyto patofyziologicky zajímavé poznatky je zatím obtížné prakticky využít, ale studie na toto téma stále probíhají. Například v letošním roce byly publikovány výsledky studie REGARD, která probíhala ve 3 státech USA. Autoři vyvinuli počítačový algoritmus, vyhledávající osoby s NOD v elektronické databázi zdravotnických dokumentací, a aplikovali ho v období 2018–2022. Celkem zařadili 18 944 osob, medián sledování byl 2,3 roku. CP diagnostikovali u 82 (0,43 %) osob (Chari et al, abstrakt DDW 2024). V této oblasti lze očekávat další objevy a je potěšitelné, že do zkoumání problematiky přispívají také čeští vědci (31).

Surveillance CP u osob s vysokým (> 5 %) rizikem je aktuálním tématem současné preventivní gastroenterologie. Například Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii (ASGE) doporučuje screening (v USA není běžně používán termín surveillance) osob s hereditárními syndromy a zárodečnými mutacemi (BRCA 2, ATM, BRCA1, PALB2, Lynchův syndrom v rodinách s PC, FAMMM (CDKN2), Peutzův-Jeghersův

syndrom (STK11) nebo rodinnou anamnézou CP u nejméně jednoho příbuzného 1. stupně a jednoho příbuzného 2. stupně. Doporučený protokol zahrnuje EUS a/nebo MR v jednorozhodných intervalech (32). Frekvence vyšetření vychází z modelů progresu CP, v případě nálezu podezřelé léze se interval zkracuje. Za průlomovou v této problematice lze považovat studii konsorcia CAPS (Cancer of Pancreas Screening), jejíž poslední výsledky prezentovali Dbouk et al. v roce 2022 (33). V celkem 8 centrech v USA sledovali 1 461 osob, u kterých byl CP diagnostikován v 9 případech, z toho 7 (78 %) bylo v I. stadiu a 8 bylo resektabilních. Medián přežití činil 9,5 roku (ve srovnání s 1,5 roku u osob mimo screening), pětileté přežití bylo 73,3 %. Diagnostická výtěžnost činila 1 na 160 paciento-roků (33). Ve studii realizované the Dutch Familial Pancreatic Cancer Surveillance Study Group byla resektabilita onemocnění pouze 60 %, což je vysvětlováno predominancí nositelů CDKN2A mutace v souboru, kteří mají agresivnější typ CP (34).

Je důležité si uvědomit, že surveillance nemá pouze přínosy, ale rovněž významná rizika. Hlavním problémem je nedostatečná specifita metod a z ní vyplývající fenomén „low-yield surgery“. Tento termín označuje „zbytečný“ operační zákrok, jehož výsledkem není odstranění CP ani high-grade prekursoru. Je udávána až ve 47 % s pooperační morbiditou 19,9 %. Dále se ukazuje, že i přes relativně krátký interval 1 roku, zachycený CP nemusí být vždy časný. Například v recentní metaanalýze Chhoda A et al. (zahrnující 13 studií sledujících celkem 2169 osob ve vysokém riziku) byly zachycené CP ve více než 50 % v pokročilém (> T1) stadiu (35). Diskutován je rovněž vliv na psychiku dispensarizovaných osob.

Problematikou nákladové efektivity se na mikrosimulačním modelu v podmínkách USA zabývali Peters MLB et al. Pro willingness-to-pay (WTP) 100 000 USD za jeden rok (quality-adjusted life year, QALY) prokázal nákladovou efektivitu v případě sledování mužů s RR 12,3 (CDKN2A) od věku 55 let a RR 22 (STK11) od 40 let. U žen to bylo pouze pro CDKN2 od věku 45 let (36).

V České republice organizuje Česká gastroenterologická společnost projekt HEPACAS (Hereditary PANcreatic ANcer Screening). Pracovní platformou jsou Centra vysoce specializované péče pro digestivní endoskopie, jejichž seznam je dostupný na webové stránce společnosti <https://www.cgs-cls.cz/>. Na stejné webové stránce je zveřejněn jednoduchý vstupní dotazník pro potenciální pacienty. Centra disponují potřebným personálem a technologickým vybavením a mají návaznost na ostatní odbornosti, především radiologii, chirurgii a onkologii. Zásadní je samozřejmě také role klinických genetiků. Stanovisko odborných společností k problematice surveillance vysokorizikových osob bylo v loňském roce publikováno v časopise Gastroenterologie a hepatologie, kde je možné najít indikační kritéria k zařazení do programu (37). Dalším tuzemským projektem je SCREPAN, realizovaný Masarykovým onkologickým ústavem v Brně.

Hepatologie

MASLD – nejčastější chronické jaterní onemocnění současnosti

V současné době čelíme významnému nárůstu incidence a prevalence jaterních chorob a přibývá také úmrtí v důsledku těchto onemoc-

nění (38). Mezi nejčastější chronické jaterní choroby patří jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD; z angl. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), alkoholová choroba jater a celosvětově také virové hepatitidy. Nelze opomíjet ani metabolická a autoimunitní jaterní onemocnění včetně cholestatických – primární sklerozující cholangoitidu (PSC) a primární biliární cholangoitidu (PBC).

MASLD postihuje více než 32 % dospělé populace ekonomicky vyspělých zemí (39). Původní název tohoto onemocnění byl NAFLD (z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Ten byl změněn v rámci tzv. komplexní změny nomenklatury jaterních chorob, která byla výsledkem jednání Delphi panelu v červnu roku 2023 (40). Jedním z hlavních důvodů pro tuto změnu byl velmi blízký vztah MASLD k metabolickému syndromu, zejména obezitě, inzulinové rezistenci a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Definice MASLD byla proto současně rozšířena o kardiometabolická kritéria, z nichž alespoň jedno musí být přítomno (obezita/nadváha, arteriální hypertenze, (pre)diabetes, dyslipidemie). Významným důvodem změny názvu bylo taktéž použití „matoucích termínů a potenciálně stigmatizujícího jazyka“, zejména ve vztahu k termínům „alcoholic“ a „fatty“ (40). To, že lze zkratku NAFLD změnit na MASLD, resp. je volně zaměnit, prokázala analýza evropského registru pacientů s NAFLD (LITMUS). Jeho zkoumáním bylo zjištěno, že 98 % stávající registrační kohorty pacientů s NAFLD splní také nová kritéria pro MASLD (steatóza + alespoň 1 kardiometabolické riziko) a tudíž lze pacienty s NAFLD pokrýt nově zvoleným termínem MASLD (41).

MASLD začíná jako prostá steatóza. U nemalé části pacientů však dochází k rozvoji progresivního zánětlivého stavu jaterního parenchymu označovaného jako steatohepatitida (MASH z angl. Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis). MASH je zatím diagnostikovatelná pouze histopatologickým vyšetřením (jaterní biopsií), a proto se její reálná prevalence obtížně odhaduje. Obvykle se udává kolem 30 % mezi pacienty s MASLD a je spojena se vznikem jaterní fibrózy a významným rizikem progresu onemocnění do jaterní cirhózy se všemi jejími závažnými komplikacemi. S narůstajícím výskytem DM2, obezity a metabolického syndromu nabývá na významu i MASLD, který vzhledem k absenci kauzální farmakoterapie představuje významný zdravotně-ekonomický problém. Prevalence jaterní steatózy se u diabetiků a obézních pohybuje kolem 70–75 %, nějaký stupeň jaterní fibrózy se vyskytuje u 20 % z nich (42). MASLD se tak celosvětově stává jednou z nejčastějších příčin jaterní cirhózy. Z pohledu indikací k transplantaci jater se již v některých zemích stal tou vůbec nejčastější. Pacienti s MASLD mají také zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních a onkologických onemocnění ve srovnání s pacienty s metabolickým syndromem bez MASLD. A toto platí již u pacientů s prostou steatózou. Z tohoto důvodu bychom měli být ve screeningu těchto onemocnění u pacientů s MASLD velmi pečliví.

V rámci diagnostiky jaterního poškození obecně je žádoucí, aby byly stanoveny vždy kompletní jaterní testy, albumin, INR a trombocyty. Je třeba mít na paměti, že ani normální hodnoty jaterních testů nevyklučují pokročilé chronické jaterní onemocnění (včetně jaterní cirhózy). Naproti tomu jakékoli zvýšení jaterní testů implikuje další vyšetření. Za klíčovou se v současné době považuje identifikace pacientů s MASLD, kteří jsou ohroženi progresí onemocnění do fibrózy. Nedávné důkazy ukazují, že

DM2 je nezávislý rizikový faktor pro vznik MASLD. Pro klinickou praxi (v rámci screeningu u pacientů s vysokou pravděpodobností přítomnosti MASLD: DM2, nadváha/obezita, dyslipidemie) je vhodné použití snadno a rychle dostupných neinvazivních skórovacích systémů, jako např. FIB-4 Score (věk, ALT, AST, trombocyty). Tento test je uveden jako první krok ve všech současně platných doporučených postupech (Evropské asociace pro studium jater EASL, Americké asociace pro studium jaterních chorob AASLD, či dokonce v doporučených postupech diabetologických společností) (43–45). Až v dalším kroku je u pacientů s vysokým FIB-4 skóre (většinou nad 2,6) indikováno provedení elastografie jater (46).

Léčbu MASLD významně komplikuje složitá patogeneze tohoto onemocnění (47). Základním a stále platným doporučeným léčebným postupem je změna životního stylu s cílem redukovat tělesnou hmotnost. Bohužel jsou tyto přístupy v běžné klinické praxi nedostatečně efektivní, a proto jsou nemalé prostředky investovány do vývoje farmakoterapie. Péče o pacienty s MASLD neodmyslitelně zahrnuje také léčbu přidružených komorbidit, které se zásadní měrou podílejí na zvýšené morbiditě a mortalitě těchto pacientů. Zahájení a způsob léčby DM2, dyslipidemie, obezity či arteriální hypertenze se u pacientů s MASLD významně neliší od léčby pacientů bez tohoto onemocnění. Použití statinů je bezpečné a mnohými autory je spojováno s dalšími příznivými účinky ve vztahu k vývoji choroby (48, 49). Léčba diabetu je klíčová a její správné vedení může významně zpomalit progresi MASLD ve smyslu oddálení vzniku MASH a jaterní fibrózy. U pacientů s DM2 je vhodná terapie preparáty vedoucími k redukci tělesné hmotnosti (zejména inhibitory SGLT2 a agonisty GLP-1) (50). Druhé jmenované jsou součástí řady klinických hodnocení, jejichž výsledky (fáze 3) očekáváme v nejbližší době (51). Jako velmi slibné se jeví také použití agonistů receptorů PPAR ($\alpha+\delta+\gamma$), duálních agonistů GLP-1 a GIP (glukózo-dependenční inzulinotropní polypeptid neboli gastrický inhibiční polypeptid). Pomyslnou „první vlašťovku“ je schválení americkou FDA („under accelerated approval“) pro preparát resmetirom. Jedná se o agonistu receptoru pro thyroïdní hormony (β) a schválení je výhradně pro necirhotické pacienty s MASH a jaterní fibrózou stupně F2 nebo F3 (52). Resmetirom současně prochází přezkumem v rámci příslušných institucí EU.

Digestivní endoskopie

Pokroky v digestivní endoskopii – doporučení pro koloskopii 2024

Koloskopie je v našem prostředí nejužívanější a populačně nejvýznamnější metodou digestivní endoskopie a je zlatým standardem diagnostiky onemocnění dolní části gastrointestinálního traktu (GIT). Koloskopie je také integrální součástí screeningu kolorektálního karcinomu (KRK), který je v naší zemi organizován od roku 2000 a je považován za hlavní příčinu významného poklesu incidence a mortality na KRK (53). Dle údajů Komise pro screening KRK MZ ČR bylo v roce 2022 provedeno 210 000 koloskopií, z toho 24 % z preventivní indikace, a endoskopická polypektomie je nejčastější metodou terapeutické endoskopie. Od posledních doporučených postupů České gastroenterologické společnosti z roku 2016 došlo v metodice diagnostické a terapeutické koloskopie

k významným změnám, které je nutno reflektovat v klinické praxi (54). Doporučený postup byl proto širokým autorským kolektivem doplněn, aktualizován a recentně publikován (55). V následujícím textu budou komentovány nejvýznamnější změny, ke kterým v současnosti došlo. Z praktických důvodů je problematika zjednodušena a rozdělena na tři části – indikace ke koloskopii, příprava ke koloskopii a terapeutická koloskopie.

Indikace ke koloskopii

Z pohledu indikace rozlišujeme koloskopie preventivní (u asymptomatických jedinců v rámci screeningu KRK po dosažení 50 let věku), dispenzární (po pozitivním nálezů preventivní koloskopie) a koloskopie u symptomatických nemocných. Hlavní změnou je posun v intervalech dispenzárních koloskopií. V současné době není po resekci 1–4 adenomů tračnicku < 10 mm s LGIN (low-grade intraepitelial neoplasia) indikována (bez ohledu na přítomnost vilózní složky) dispenzarizace a osoba vstupuje zpět do screeningového programu za 10 let. V případě resekce ≥ 5 adenomů, ≥ 10 mm nebo s HGIN (high-grade intraepitelial neoplasia) je indikována dispenzární koloskopie provedená v intervalu 3 let. Obdobná doporučení (ve smyslu počtu, velikosti a přítomnosti dysplazie) platí i pro tzv. pilovité léze tračnicku. Jako rizikové jsou v tomto případě identifikovány především sesilní pilovité léze s jakoukoliv dysplazií větší než 10 mm či nalezené v počtu ≥ 5. Pokud nedojde při první dispenzární koloskopii (po 3 letech) k nálezů vyžadujícímu další dispenzarizaci, je doporučena druhá dispenzární koloskopie za 5 let, a pokud při ní opět není zachycena léze vyžadující dispenzarizaci, vrací se nemocný do screeningového programu za 10 let (Obr. 4) (56). Důležité je také, že doporučení nově připouští v případě omezených kapacit programu navrácení nemocného do screeningu po první dispenzární koloskopii s nálezů nevyžadujícími dispenzarizaci až po 10 letech. Familiární KRK je nově definován přítomností KRK alespoň u dvou příbuzných 1. stupně nebo alespoň u jednoho příbuzného 1. stupně před dosažením věku 50 let a koloskopická dispenzarizace by měla být zahájena ve věku 40 let a dále prováděná v intervalu 5 let (57).

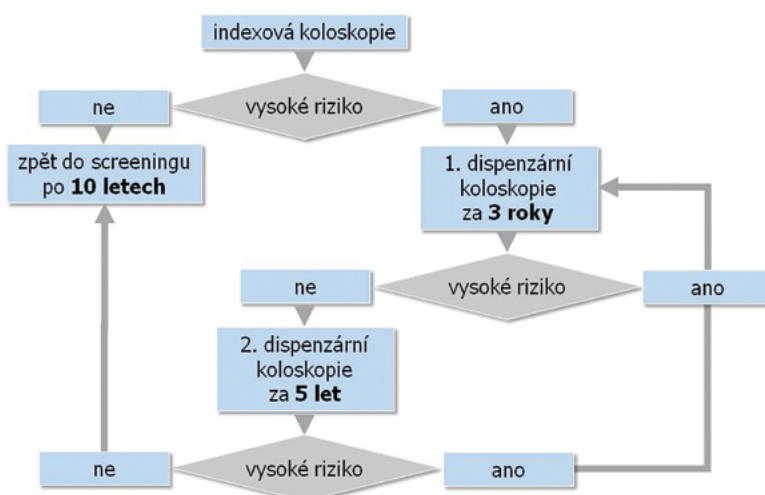
Příprava ke koloskopii

Standardem střevní očisty je rozdělené podání velko- nebo ma- loobjemových přípravků den před výkonem a ráno v den výkonu („split-dose“) nebo alternativně pro odpolední termíny podání celého objemu roztoku v den vyšetření („same-day“). Zahájení podávání poslední dávky přípravy je doporučeno 5 hodin a ukončení příjmu tekutin nejpozději 2 hodiny před začátkem vyšetření. Podání celé přípravy den před vyšetřením je nutno považovat za nedostatečné. Nově je ke střevní očistě doporučeno podání simetikonu (58). Kvalita střevní očisty by měla být rutinně sledována (nejlépe podle tzv. Bostonské škály) a pokud není dostatečná, je doporučeno časně opakování koloskopie – nejpozději však do 1 roku (59). K přípravě ke koloskopii patří i vedení antitrombotické léčby, ve kterém došlo v posledních letech k významným změnám. Příkladem je stratifikace terapeutických výkonů během koloskopie a provádění nízkorizikových intervencí bez vysazení antitrombotické léčby (u warfarinu při INR v terapeutickém rozmezí). Jedná se o diagnostickou koloskopii včetně biopsií a resekce lézí < 10 mm tzv. studenou kličkou, endoskopické hemostázy a značení tetovází. Dalším trendem je odkládání elektivních (nejčastěji resekčních) výkonů do doby s možnou bezpečnou redukcí antitrombotické léčby (typický příkladem je duální antiagregace po zavedení koronárních stentů nebo antikoagulace po tromboembolické příhodě), nepřemostování léčby warfarinem u nízkorizikových nemocných a těsná spolupráce s kardioangiologem a neurologem. O znovunasazení antitrombotické léčby po výkonech s vysokým rizikem krvácení individuálně rozhoduje terapeutický endoskopista dle hemoragického a tromboembolického rizika s tím, že terapeutické úrovně antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin po výkonu (60).

Terapeutická koloskopie

Endoskopická resekce lokalizovaných neoplastických lézí kolorekta je metodou volby, která prakticky nahradila jejich chirurgickou léčbu. V současné době je k dispozici celá paleta propracovaných resekčních technik, jako je endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a nejnověji

Obr. 4. Schéma endoskopické dispenzarizace osob zařazených v programu screeningu kolorektálního karcinomu



endoskopická transmurní resekce (FTR). Ploché a přisedlé léze < 10 mm mají být resekovány tzv. studenou kličkou („cold snare“), zatímco stopkaté léze a léze ≥ 10 mm s použitím elektrokoagulačního proudu („hot snare“). Většinu lézí ≤ 20 mm lze bezpečně odstranit v ambulantních podmínkách. Při nálezu tzv. obtížné léze (z pohledu velikosti, morfologie nebo lokalizace) má být před indikací chirurgické léčby konzultován expertní endoskopista. U resekce lézí ≥ 20 mm „po částech“ je doporučeno tepelné ošetření resekčních okrajů s cílem snížení rizika lokální reziduální neoplazie a v pravé části tračníku uzávěr spodiny po resekcii endoklipy nebo endosuturou s cílem snížení rizika opožděného krvácení. Při podezření na přítomnost invazivního karcinomu (minimálně postihujícího submukózu) je doporučeno usilovat o en bloc resekcii (snesení celé léze vcelku). U lézí ≤ 20 mm toho lze dosáhnout pomocí EMR nebo FTR, u lézí

≥ 20 mm by měla být zvážena ESD, která je ale v tlustém střevě (zejména mimo rektum) považována za vysoce expert-dependentní metodu a měla by být prováděna pouze v dedikovaných terciárních centrech. En bloc resekce následně umožňuje spolehlivý histopatologický staging T1 kolorektálního karcinomu. Tzv. „low-risk“ karcinom v resekatu (negativní resekční okraje, maximálně povrchová submukózní invaze do < 1 000 µm, grade1–2, absence vaskulární, lymfatické a perineurální invaze a pokročilých stupňů tzv. „buddingu“) je prováděn nízkým rizikem lymfatické diseminace a lokální endoskopickou léčbu lze (s podmínkou následné dispenzarizace) považovat za kurativní. V případě přítomnosti „high-risk“ karcinomu v endoskopickém resekatu je nutno individuálně (v rámci multidisciplinárního týmu) zvážit dodatečnou chirurgickou léčbu s lymfadenektomií (61, 62).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358. doi:10.1177/2050640616689525.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. Published online May 23, 2022;gutjnl-2022-327326. doi:10.1136/gutjnl-2022-327326.
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041.
- Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824-832. doi:10.1136/gutjnl-2012-302250.
- Menclová A, Hojný M, Dulavová M, et al. Nové možnosti léčby eozinofilní ezofagitidy pomocí magistraliter připravovaného léčiva. *Praktické lékařství*. 2016(12):26-28.
- Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.025.
- Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1672-1685.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.039
- Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-1648. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006.
- Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317-2330. doi:10.1056/NEJMoa2205982.
- Eusebi LH, Ratnakumar R, Yuan Y, Soleymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720-737. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
- Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD003243. doi:10.1002/14651858.CD003243.pub3.
- Utley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: A porcine model. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(1):81-86. doi:10.1067/mge.2000.105981.
- Kalapala R, Singla N, Reddy DN. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: Panacea for proton pump inhibitors dependent/refractory patients. *Dig Endosc*. 2022;34(4):687-699. doi:10.1111/den.14169.
- Lee DP, Chang KJ. Endoscopic Management of GERD. *Dig Dis Sci*. 2022;67(5):1455-1468. doi:10.1007/s10620-022-07390-2.
- Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency Energy Delivery to the Lower Esophageal Sphincter Reduces Esophageal Acid Exposure and Improves GERD Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(4):283-288. doi:10.1097/SLE.0b013e3182582e92.
- Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2017;31(12):4865-4882. doi:10.1007/s00464-017-5431-2.
- Noar M, Squires P, Noar E, Lee M. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc*. 2014;28(8):2323-2333. doi:10.1007/s00464-014-3461-6.
- Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(2):149-156. doi:10.1067/mge.2002.121227.
- Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(6):1058-1067. e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.10.013.
- Zerbib F, Sacher-Huvelin S, Coron E, et al. Randomised clinical trial: oesophageal radiofrequency energy delivery versus sham for PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):637-645. doi:10.1111/apt.15936.
- Bitnar P, Stovicek J, Andel R, et al. Leg raise increases pressure in lower and upper esophageal sphincter among patients with gastroesophageal reflux disease. *J Bodyw Mov Ther*. 2016;20(3):518-524. doi:10.1016/j.jbmt.2015.12.002.
- Mittal RK, Shaffer HA, Parollisi S, Baggett L. Influence of breathing pattern on the esophagogastric junction pressure and esophageal transit. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 1995;269(4):G577-G583. doi:10.1152/ajpgi.1995.269.4.G577.
- Kahrilas PJ, Mittal RK, Bor S, et al. Chicago Classification update (v4.0): Technical review of high-resolution manometry metrics for EGJ barrier function. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10):e14113. doi:10.1111/nmo.14113.
- Festi D, Scaioli E, Baldi F, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1690-1701. doi:10.3748/wjg.15.1690
- Zdrhova L, Bitnar P, Balihar K, et al. Breathing Exercises in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Dysphagia*. 2023;38(2):609-621. doi:10.1007/s00455-022-10494-6.
- National Cancer Institute. SEER Stat software. Bethesda, MD.
- Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, et al. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size: Positive Implications for Future Targeted Screening. *Pancreas*. 2016;45(7):1062-1066. doi:10.1097/MPA.0000000000000587.
- US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(5):438. doi:10.1001/jama.2019.10232.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

Společné stanovisko:

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České hepatologické společnosti ČLS JEP

České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

České hematologické společnosti ČLS JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

Prevence a léčba krvácení nebo trombózy je u pacientů s jaterní cirhózou spojena s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených stereotypů. V odborné veřejnosti přetrvává falešné paradigma, že změny hemostázy provázející jaterní cirhózu mají apriori krvácivý charakter. Ve skutečnosti se spolu s jaterním onemocněním vyvíjí nová hemostatická rovnováha. Problém je, že je křehká a snadno se vlivem vnitřních pohnutek nebo vnějších zásahů bortí. Výsledkem může být krvácení stejně jako trombóza. K těmto neblahým důsledkům mohou přispět i neadekvátní lékařské intervence vedené ve snaze upravit patologické výsledky koagulačních testů nebo trombocytopenii. Předložené doporučení pro klinickou praxi bylo vypracováno s cílem poskytnout praktické pokyny pro interpretaci výsledků laboratorních vyšetření hemostázy a počtu destiček, resp. shrnout současné názory na hemostázu u jaterní cirhózy, pravidla úpravy trombocytopenie a změn v koagulačním systému před invazivními výkony a pravidla tromboprophylaxe u hospitalizovaných pacientů. Hlavním východiskem je doporučení Evropské asociace pro studium jater „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“.

Klíčová slova: cirhóza, krvácení, hemostáza, onemocnění jater, trombocytopenie.

Periprocedural care, bleeding control and rules for the use of antithrombotics in patients with haemostatic disorders in liver disease

Prevention and treatment of bleeding or thrombosis in patients with liver cirrhosis is associated with a number of pitfalls, perceived ideas and established stereotypes. A false paradigm persists in the professional community that changes in haemostasis accompanying liver cirrhosis are a priori bleeding. In fact, a new haemostatic balance develops along with liver disease. The problem is that it is fragile and easily disrupted by internal drives or external interventions. The result can be bleeding as well as thrombosis. Inadequate medical interventions conducted in an attempt to correct pathological coagulation abnormalities or thrombocytopenia may contribute to these unfortunate consequences. The present guideline for clinical practice was developed to provide practical guidelines for the interpretation of the results of laboratory tests of haemostasis and platelet count, to summarize current views on haemostasis in liver cirrhosis, rules for the correction of thrombocytopenia and changes in the coagulation system before invasive procedures as well as rules for thromboprophylaxis in hospitalized patients. The main starting point is the recommendation of the European Association for the Study of the Liver „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“.

Key words: cirrhosis, haemorrhage, haemostasis, liver diseases, thrombocytopenia.

Úvod

Prevence a léčba krvácení a/nebo trombózy u pacientů s jaterním onemocněním je spojena s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených stereotypů, které ovlivňují rozhodování lékařů. Některé z těchto postupů se v klinické praxi široce uplatňují přes skutečnost, že jsou experty vnímané jako neužitečné.

Tyto pokyny vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“ (1). Byly vypracovány jako přehled 1) odpovědí na časté otázky z klinické praxe, 2) současných názorů na hemostázu u jaterních onemocnění, 3) kontroverzí ohledně nutnosti úpravy trombocytopenie a abnormalit koagulačního systému u pacientů podstupujících invazivní zákroky a 4) pravidel farmakologické tromboprotekce u pacientů s jaterním onemocněním.

Text koresponduje s doporučením Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu „Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH“ (2) i s propracovaným doporučeným postupem „Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP“ (3).

Obtížně stavitelné krvácení u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou je často součástí terminálních komplikací tohoto onemocnění. Pokud u těchto pacientů není možná jaterní transplantace, má diagnosticko-terapeutická rozvaha respektovat etický aspekt péče na konci života (end-of-life care).

V předložené podobě jde o společné stanovisko České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, České hepatologické společnosti ČLS JEP, České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, České internistické společnosti ČLS JEP a České angiologické společnosti ČLS JEP. Detailní informace jsou dostupné v originálním doporučení.

Význam laboratorního vyšetření pro predikci rizika periprocedurálního krvácení

Je u pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy – protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT), počet trombocytů, fibrinogen – indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky, plazmou nebo plazmatickými deriváty s cílem zabránit spontánnímu krvácení (viz tabulka číslo 1)?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) se nedoporučuje pokoušet se tyto testy korigovat podáváním transfuzních přípravků, plazmy nebo plazmatických derivátů s cílem zabránit spontánnímu krvácení.

Predikují základní testy hemostázy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) nebo viskoelastické metody krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým nebo vysokým rizikem krvácení (viz tabulka číslo 2)?

Stanovisko:

- PT ani APTT nepredikují post-procedurální krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky.
- Výsledky studií spolehlivě neprokazují souvislost mezi trombocytopenií, hypofibrinogenií nebo výsledky viskoelastických testů a rizikem krvácení po zákroku – přesto mohou existovat podskupiny pacientů, u kterých trombocytopenie souvisí s rizikem krvácení po zákroku a první dostupné důkazy naznačují, že viskoelastické testy by mohly pomoci tento problém řešit.

Tab. 1. Spontánní krvácivé příhody související s jaterní cirhózou podle závažnosti

Jiné než těžké krvácení
Kožní krvácení
■ Modřiny
■ Petechie nebo purpura
■ Ekchymózy
Slizniční krvácení
■ Krvácení z dásní
■ Epistaxe
■ Meno-metroragie
Krvácení ze zubních kořenů
Těžké krvácení
Rozsáhlé spontánní hluboké hematomy
Spontánní nitrolební krvácení
Spontánní hemoperitoneum
Krvácení do očnice

Tab. 2. Riziko hemoragických komplikací intervenčních výkonů u pacientů s cirhózou

Typ výkonu	Riziko krvácení (%)
Nízké riziko krvácení (< 1,5 %)	
Paracentéza	
■ 1 100 výkonů	0
■ 4 729 výkonů	0,2
Hrudní punkce	
■ 215 výkonů	0
Jícnová echokardiografie	
■ 24 výkonů	0
Perkutánní biopsie jater	
■ 68 276 výkonů	
■ 3 357 výkonů	0,06–0,69
Transjugulární biopsie jater	
■ 7 493 výkonů	0,07
Měření portosystémového tlakového gradientu (HVPG)	
■ 238 výkonů	0
Perkutánní ablace nádoru jater	
■ 1 843 výkonů	0,5
Vysoké riziko krvácení (≥ 1,5 %)	
Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie	
■ 2 620 endoskopických sfinkterotomií	3,5
■ 581 endoskopických balónkových dilatací striktur Vaterovy papily	1,9
Endoskopická polypektomie	
■ 814 výkonů	7,9 bezprostředních krvácení 1,2 opožděných krvácení
Endoskopické ligace jícnových varixů	
■ 886 procedur	2,8
Zubní extrakce	
■ 333 extrakcí	6,3 intraoperačních krvácení 6,3 postoperačních krvácení

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou nelze obecně indikovat použití základních koagulačních nebo viskoelastických testů k predikci rizika krvácení po výkonu – lze je použít k posouzení závažnosti onemocnění nebo stavu hemostázy jako vstupního měřítka pro vedení léčby v případě krvácení po výkonu.

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem krvácení není laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení indikováno.

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?

Stanovisko:

- Existují slabé důkazy o tom, že by mělo být indikováno vyšetření počtu destiček k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem periprocedurálního krvácení. Nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje pro vyšetření koncentrace fibrinogenu.
- Vzhledem k tomu, že důkazy podporující využívání viskoelastických vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení u pacientů s akutní dekompenzací jaterní cirhózy s nebo bez orgánového selhání jsou slabé, není možné je doporučovat ani od nich odrazovat.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem krvácení mohou výsledky laboratorního vyšetření hemostázy sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že významné krvácení nastane.

Význam úpravy patologických výsledků laboratorních testů pro snížení intenzity periprocedurálního krvácení

Snižuje korekce prodlouženého PT infuzí plazmy u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se korekce prodlouženého PT pomocí plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nedoporučuje.

Snižuje podávání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje rutinní podávání PCC ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava trombocytopenie transfuzí destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů trombopoetinového receptoru (TPO-R) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Stanovisko:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily, zda transfuze destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů TPO-R snižuje míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje transfuze destičkových přípravků nebo použití agonistů TPO-R, pokud je počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/l$ nebo pokud lze krvácení řešit lokální hemostázou.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček se pohybuje mezi $20-50 \times 10^9/l$, by se transfuze destičkových přípravků nebo podávání agonistů TPO-R neměly provádět rutinně, ale jejich podání zvažovat individuálně.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček je velmi nízký ($< 20 \times 10^9/l$), by mělo být individuálně zvažováno podání transfuze destičkových přípravků nebo agonistů TPO-R.

Snižuje úprava získané hypofibrinogenemie podáním koncentráту fibrinogenu u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní korekce nedostatku fibrinogenu s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava anémie u pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, míru klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou je třeba vyvinout veškeré úsilí k optimalizaci koncentrace hemoglobinu cílenou léčbou nedostatku

železa, kyseliny listové, vitamínu B₆ nebo vitamínu B₁₂, zejména u pacientů, kteří mají podstupovat invazivní zákroky.

- Při invazivních zákrocích se nedoporučuje podávat profylaktickou transfuzi erytrocytárních transfuzních přípravků s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení.

Snižuje podávání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová, u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní podávání kyseliny tranexamové ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Je u pacientů s jaterní cirhózou s abnormálními laboratorními testy – PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů – podstupujících profylaktickou ligaci jícnových varixů indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky nebo koncentráty koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení?

Doporučení:

- U pacientů kompenzovanou jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů), kteří podstupují profylaktickou ligaci jícnových varixů, se podávání transfuzních přípravků nebo koncentrátů koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení po ligaci nedoporučuje.

Význam dalších periprocedurálních opatření pro snížení hemoragických komplikací

Má být u pacientů s jaterní cirhózou před invazivními zákroky přerušena protidestičková nebo antikoagulační léčba s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou má být před invazivními výkony protidestičková nebo antikoagulační léčba upravována podle stejných pokynů jako u pacientů bez cirhózy jater.

Mají být u pacientů s jaterní cirhózou invazivní zákroky prováděny za specifických podmínek (např. zkušenými operatéry, s využitím zobrazovacích metod) s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou se pro jaterní biopsii, zavedení centrální žilní kanyly a jugulární punkci pro provedení transjugulárního intrahepatálního portosystémového zkratu (TIPS) doporučuje použití zobrazovacích metod.

Mají být pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky sledováni z hlediska krvácivých komplikací jinak než pacienti bez jaterní cirhózy?

Doporučení:

- Pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky by měli být sledováni z hlediska krvácivých komplikací stejně jako pacienti bez cirhózy.

Péče o pacienty s aktivním krvácením

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů kromě vazoaktivní léčby a endoskopické terapie k zastavení krvácení indikována úprava změn hemostázy?

Doporučení:

- Pokud je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů dosaženo hemostázy pomocí léků snižujících portální hypertenzi a endoskopické léčby, není úprava poruch hemostázy indikována.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.
- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů by se kyselina tranexamová neměla používat.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráty fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Stanovisko:

- Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící úpravu hemostázy u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale nikoli s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii).

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) by se krvácení mělo řešit opatřeními snižujícími portální hypertenzi.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení pomocí léků snižujících portální hypertenzi by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráty fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí je třeba krvácení nejprve řešit prostředky lokální hemostázy a/nebo intervenčními radiologickými postupy.
- U pacientů, u nichž lokální opatření nevedou k zastavení krvácení, může odstranění ostatních přítomných prokrvácivých faktorů (selhání ledvin, infekce nebo sepse a anémie) zmírnit krvácení a úprava hemostatických abnormalit má být zvažována individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí k zastavení krvácení indikováno podání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí se nedoporučuje rutinní používání antifibrinolytik.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením lepší strategií stavění krvácení řídit výsledky viskoelastických vyšetření nebo rutinních koagulačních testů?

Stanovisko:

- Existují první důkazy, že využívání viskoelastických vyšetření je spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu bez rozdílů v kontrole krvácení a úmrtnosti.

Doporučení:

- Vzhledem k výhodám snížení spotřeby transfuzních přípravků lze využívat viskoelastické testy, pokud jsou k dispozici – viz níže role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění.

Jsou pacienti s jaterní cirhózou ohroženi venózní tromboembolickou nemocí (VTE), tzn. hlubokou žilní trombózou (DVT) a/nebo plicní embolií (PE)?

Stanovisko:

- Na základě klinických pozorování a laboratorních nálezů lze konstatovat, že u pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy a u těch, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci. Tromboprolaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána (4).

Lze u pacientů s jaterní cirhózou používat klinické skórovací systémy pro predikci VTE (DVT/PE)?

Doporučení:

- Klinické skórovací systémy, jako jsou „Padua prediction score“ (> 3 nebo ≥ 4) 5 nebo „IMPROVE score“ (≥ 4) 6 lze i u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou používat k predikci vysokého rizika vzniku DVT a/nebo PE.

Lze výsledky viskoelastických vyšetření nebo jiných laboratorních testů u pacientů s cirhózou používat k posuzování rizika VTE (DVT/PE)?

Doporučení:

- Používání viskoelastických testů nebo jiných laboratorních testů k posuzování rizika VTE (DVT/PE) u pacientů s jaterní cirhózou se nedoporučuje.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a vysokým rizikem DVT (DVT/PE) indikována tromboprolaxe nízkomolekulárními hepariny (LMWH) nebo přímými antikoagulancii (DOAC)?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou s rizikem DVT/PE lze doporučit tromboprolaxi pomocí LMWH, protože má přiměřený bezpečnostní profil, ale účinnost je podle dostupných dat nejasná.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A a B s rizikem DVT/PE lze doporučit tromboprolaxi pomocí DOACs, protože DOACs mají u těchto pacientů přiměřený bezpečnostní profil, ale údaje o účinnosti jsou stále omezené – u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh C se DOACs nedoporučují – viz tabulky číslo 3 a 4.
- Při rozhodování o tromboprolaxi je vždy nutno zvážit i krvácivé riziko.

Lze při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou použít warfarin nebo LMWH?

Doporučení:

- Warfarin by měl být při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou používán s opatrností, protože tito pacienti mohou mít výchozí INR změněné a bezpečné terapeutické rozmezí INR u nich bývá nejisté.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A jsou LMWH a warfarin rozumnou volbou. Dokud nebude k dispozici více údajů, doporučuje se pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C LMWH.
- U podobných pacientů se současným selháním ledvin je léčbou volby nefrakcionovaný heparin (UFH).

Tab. 3. Úprava dávky přímých antikoagulancií (DOAC) při selhání ledvin nebo jater

	DOAC			
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
Cr Cl > 50 ml/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Cr Cl 30–50 ml/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl 15–30 ml/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl < 15 ml/minutu	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Funkce jater				
Child-Pugh A	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Child-Pugh B	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Kontraindikace léčby
Child-Pugh C	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby

Cr Cl = clearance kreatininu

Tab. 4. Významné lékové interakce s DOACs

Léky frekventně využívané v hepatologii	Mechanismus interakce	DOAC			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Karvediol/(propranolol)	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Simvastatin/atorvastatin	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Chybí data	Chybí data	Chybí data
Inhibitory protonové pumpy	Snížená gastrointestinální adsorpce	-30 %	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv
Cyklosporin/takrolimus	Inhibice P glykoproteinu a CYP3A4	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Sirolimus/everolimus	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Sorafenib/nivolumab/ramucirumab/atezolizumab/bevacizumab	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření

Všechny DOACs jsou substráty P glykoproteinu (P-gp), efluxního transportéru, který se nachází ve stěvních sliznicích a reguluje vstřebávání léčiv. Induktory P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace DOACs (zvyšují riziko trombózy) a inhibitory P-gp mohou zvyšovat plazmatické koncentrace DOAC (zvyšují riziko krvácení).

Lze DOACs použít v léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou?

Doporučení:

- Dostupná data pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou naznačují, že u pacientů s cirhózou Child-Pugh A neexistují žádné zásadní obavy ohledně bezpečnosti DOACs. Vzhledem k možnosti akumulace by DOACs měly být používány s opatrností u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a u pacientů s clearance kreatininu pod 30 mL/min. Použití DOACs u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou Child-Pugh C se nedoporučuje.

Dostupné kalkulatory skórovacích systémů citovaných v textu

Child-Pugh <https://www.mdcalc.com/calc/340/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>

Padua prediction score <https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>

IMPROVE score <https://www.mdcalc.com/calc/10349/improve-risk-score-venous-thromboembolism-vte>

Role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

ROTEM poskytuje komplexní odhad koagulace a fibrinolýzy in vitro (7). Využívání ROTEM je u pacientů s jaterní cirhózou s aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu ve srovnání s izolovaným využíváním konvenčních koagulačních testů spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů bez rozdílů v kontrole krvácení a letality (1, 8, 9). Většina zkušeností s využíváním viskoelastických metod včetně ROTEM pochází od pacientů podstupujících transplantaci jater (10, 11).

ROTEM podobně jako ostatní in vitro testy nemůže posuzovat poškození cév a endotelu. V té souvislosti je třeba mít na paměti, že většina krvácivých příhod se u pacientů s jaterním onemocněním objevuje v důsledku portální hypertenze a/nebo lokálního poškození cév (např.

hematom v místě paracentézy nebo krvácení po jaterní biopsii) spíše než díky primární nebo sekundární poruše koagulace/fibrinolýzy (7).

Stratifikace rizika krvácení před invazivními zákroky a doporučení přípravy k výkonu

V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen):

- U pacientů podstupujících výkony s nízkým rizikem krvácení (viz tabulka 2) není laboratorní vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení indikováno (1).
- U pacientů podstupujících výkony s vysokým rizikem krvácení (viz tabulka 2) není obecně doporučeno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení, nicméně výsledky mohou sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že závažné krvácení nastane (1).
- U pacientů s osobní anamnézou krvácivých komplikací různých intervenčních výkonů má být postupováno individuálně.

U pacientů podstupujících vysoce rizikové výkony bez možnosti lokální hemostázy a s počtem destiček pod $50 \times 10^9/l$ a/nebo s $A5_{EX} < 35$ mm nebo $MCF_{EX} < 40$ mm a současně $A5_{FIB} \geq 9$ mm by mělo

být individuálně zvažováno podání agonistů TPO-R (avatrombopag po dobu 5 dnů v dávce podle počtu destiček se zahájením 10–13 dnů před plánovaným invazivním výkonem, ostatní dostupné přípravky jsou v režimu of-label) (1, 12, 13). Chybí-li čas pro rozvoj efektu agonistů TPO-R, je možné podat transfuzi destičkových přípravků (1–2 TU podle počtu destiček a tělesné hmotnosti pacienta těsně před výkonem nebo během operace) (1, 14).

Rutinní podávání PCC a/nebo koncentrátů fibrinogenu ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení se nedoporučuje (1). Profylaktické podávání plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nebo erytrocytárních přípravků s cílem upravit anémii se nedoporučuje (zvyšují portální hypertenzi a podání plazmy a destičkových transfuzních přípravků riziko trombotických komplikací) (1, 14).

Monitorování aktivního krvácení

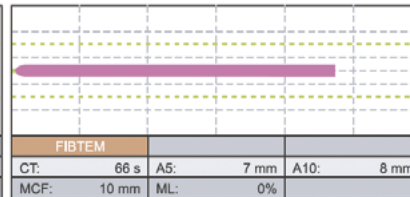
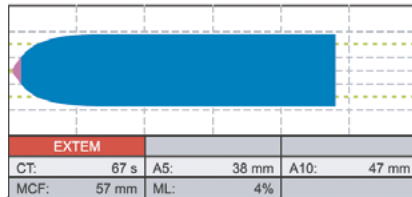
V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen) – výhodné je srovnání s výsledky vyšetření před krvácením/výkonem:

- V případech neúspěšné kontroly krvácení z varixů vazoaktivní léčbou a endoskopickou terapií.

Schéma 1. Vybrané charakteristické nálezy ROTEM

Fyziologický nálezy:

CT_{EX}	24–82 s
$A5_{EX}$	33–52 mm
MCF_{EX}	52–70 mm
ML_{EX} nebo ML_{FIB}	< 15 %
$LI60_{EX}$ nebo $LI60_{FIB}$	> 85 %
$A10_{FIB}$	7–23 mm
MCF_{FIB}	9–25 mm

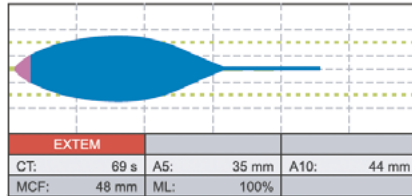


Terapie:

Tranexamová kyselina 0,5 g i.v.
U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?
Ne u krvácení z varixů
a individuálně u krvácení, které nesouvisí s portální hypertenzí.

Hyperfibrinolýza:

$ML_{EX} \geq 15$ % nebo $ML_{FIB} \geq 10$ % během 60 minut ($LI60_{EX} \leq 85$ %);
 $APTEM$ potvrzuje účinek kyseliny tranexamové;
FIBTEM má nejvyšší senzitivitu a specifitu k průkazu hyperfibrinolýzy

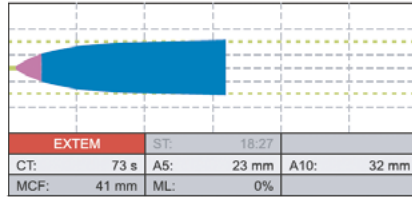


Terapie substitucí fibrinogenu:

Cíl: $A5_{FIB} \geq 10$ mm (14 mm)
 $A5/10_{FIB} 8-6$ mm = i.v. 2–4 g
 $A5/10_{FIB} 6-4$ mm = i.v. 4–6 g
 $A5/10_{FIB} \leq 3$ mm = i.v. 6 g nebo podle tabulky číslo 5
U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?

Porucha polymerace fibrinu (hypofibrinogenemie nebo deficit FXIII nebo infuze koloidů):

$A5_{EX} < 35$ mm
a
 $A5/10_{FIB} < 9$ mm

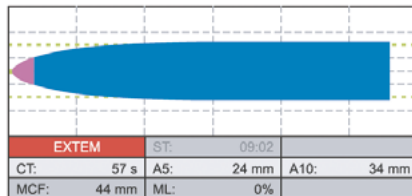


Terapie:

Při $A5_{EX} < 18$ mm a/nebo počtu destiček $20-50 \times 10^9/l$, resp. před výkonem bez možné lokální hemostázy a počtu destiček $< 20 \times 10^9/l$ je na zvážení transfuze 1–2 TU destičkového přípravku nebo včasné podání agonistů TPO-R

Trombocytopenie nebo těžká trombocytopenie:

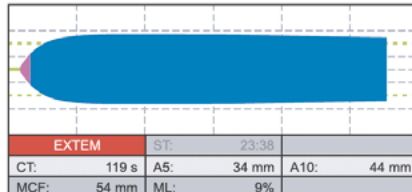
$A5_{EX} < 35$ mm nebo $MCF_{EX} < 40$ mm a $A5/10_{FIB} \geq 9$ mm



Terapie substitucí PCC:

$CT_{EX} > 81-100$ s = i.v. 7,5 IU/kg
 $CT_{EX} 101-120$ s = i.v. 15 IU/kg
 $CT_{EX} > 120$ s = i.v. 22,5 IU/kg
U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?

Deficit koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (cirhóza nebo warfarin): $CT_{EX} > 80$ s a/nebo $CT_{IN} < 240$ s



- V případech neúspěšné kontroly krvácení souvisejícího s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii).
- V případech neúspěšné kontroly krvácení nesouvisejícího s portální hypertenzí.

U pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění a krvácením z horní části gastrointestinálního traktu mimo jícnové varixy je užitečnější při stavění krvácení postupovat podle výsledků monitorování ROTEM v kombinaci se standardními testy spíše než podle izolovaného monitorování standardních testů (krevní obraz, PT, APTT a fibrinogen) (8, 9).

Na výsledky testování generace trombinu zatím nelze ve strategii stavění krvácení u pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění spoléhat (15–16).

Vybrané charakteristické nálezy ROTEM (1, 7, 10, 12, 13, 17–20) jsou uvedeny ve schématu 1 a odhad substituční dávky koncentráту fibrinogenu podle FIBTEM (10) v tabulce 5.

Panel autorů doporučeného postupu

Iniciátor a koordinátor: Gumulec J. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Česká hematologická společnost ČLS JEP), **Členové panelu v abecedním pořadí:** Brůha R. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Buliková A. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Buffa D. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Cyrany J. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Černý V. (Praha – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Češka

Tab. 5. Odhad substituční dávky koncentráту fibrinogenu podle FIBTEM

Cílové zvýšení A5/10FIBTEM v mm	Dávka fibrinogenu (mg/kg)	Koncentrát fibrinogenu (ml/kg)
2	12,5	0,6 (1 g na 80 kg)
4	25	1,2 (1 g na 80 kg)
6	37,5	1,9 (1 g na 80 kg)
8	50	2,5 (1 g na 80 kg)
10	62,5	3,1 (1 g na 80 kg)
12	75	3,8 (1 g na 80 kg)

Výpočet dávky fibrinogenu podle cílového zvýšení A5FIBTEM (A10FIBTEM) v mm – v případě závažného krvácení, vysokého plazmatického objemu (těhotenství, významná hemodiluce nebo objemové přetížení po transfuzích) a/nebo při nedostatku FXIII může být dosaženo zvýšení A5FIBTEM (A10FIBTEM) nižší než vypočtené navýšení.

R. (Praha – Česká internistická společnost ČLS JEP), Dulíček P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP a Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Fejfar T. (Hradec Králové – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Fraňková S. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Hirmerová J. (Plzeň – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Karetová D. (Praha – Česká angiologická společnost ČLS JEP), Malý R. (Hradec Králové – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Smejkal P. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Tachecí I. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Urbánek P. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Václavík J. (Ostrava – Česká internistická společnost ČLS JEP), Vaničková K. (Brno – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Žák P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP)

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76(5):1151-1184. e-pub ahead of print 20220315; doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
2. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, et al. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):39-47. e-pub ahead of print 20211108; doi: 10.1111/jth.15562.
3. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol.* 2017;71(2):105-116. doi: 10.14735/amgh2017105.
4. Roberts LN, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2237-2245. e-pub ahead of print 20220810; doi: 10.1111/jth.15829
5. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
6. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706-714. e-pub ahead of print 20110324; doi: 10.1378/chest.10-1944.
7. Premkumar M, Kulkarni AV, Kajal K, Divyaveer S. Principles, Interpretation, and Evidence-Based Role of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Assays in Cirrhosis and Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):533-543. e-pub ahead of print 20210508; doi: 10.1016/j.jceh.2021.05.001.
8. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology.* 2020;71(1):235-246. doi: 10.1002/hep.30794.
9. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2016;63(2):566-573. e-pub ahead of print 20151209; doi: 10.1002/hep.28148.
10. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(4):297-322. e-pub ahead of print 20190517; doi: 10.4097/kja.19169.
11. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):39. e-pub ahead of print 20170413; doi: 10.1186/s13049-017-0378-9.
12. Poordad F, Terrault NA, Alkhoury N, et al. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol.* 2020;2020:5421632. e-pub ahead of print 2020/02/13; doi: 10.1155/2020/5421632.
13. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155(3):705-718. e-pub ahead of print 2018/05/21; doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.025.
14. von Meijenfeldt FA, van den Boom BP, Adelmeijer J, et al. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3) 664-676. e-pub ahead of print 20201225; doi: 10.1111/jth.15185.
15. Zanetto A, Campello E, Bulato C, et al. Whole blood thrombin generation shows a significant hypocoagulable state in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2024;22(2):480-492. doi: 10.1016/j.jth.2023.10.008.
16. Lebreton A, Mandorfer M. Thrombin generation in cirrhosis: whole blood, whole truth? *J Thromb Haemost.* 2024;22(2):356-358. doi: 10.1016/j.jth.2023.11.001.

17. Hashir A, Singh SA, Krishnan G, Subramanian R, et al. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth.* 2019;63(1):21-25. doi: 10.4103/ija.IJA_334_18.

18. Giannini EG, Greco A, Marengo S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):899-902; quiz e109. e-pub ahead of print 2010/07/06; doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.018.

19. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000-1007. e-pub ahead of print 2008/04/25. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009.

20. Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy. *Haemostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1):S20-29.



2. kongres diabetologie pro praxi

12. 2. 2025
PARKHOTEL
PLZEŇ

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

■ DIABETES MELLITUS A TĚHOTENSTVÍ

Garanti: MUDr. Daniela Čechurová,
as. MUDr. Vladimír Korečko

■ DIABETES MELLITUS A CHIRURGIE

Garanti: prof. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.,
MUDr. Viktor Zlocha

■ DIABETES MELLITUS A POSUDKOVÁ ČINNOST

Garanti: MUDr. Bc. Petra Sládková, Ph.D.,
MUDr. Jan Brož, Ph.D.

■ KAZUISTIKY Z PRAXE

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2024: **700 Kč**
- při registraci do 6. 2. 2025: **900 Kč**
- při registraci od 7. 2. 2025: **1 100 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2025**



www.visitplzen.eu

MÍSTO KONÁNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň
- U Borského parku 31, Plzeň

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o.,
v odborné spolupráci
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Markéta Slezáková
slezakova@solen.cz
+420 721 135 146

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, Ph.D., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024
je 1 950 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024 je 116 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.
Oddelenie inej formy predaja
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
tel: 0800 188 826
e-mail: predplatne@mpkapa.eu
www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202**ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Lék.****Časopis je indexován v:**

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





RALBIOR

NOVĚ
HRAZENO
A DOSTUPNÉ

RAMIPRIL & BISOPROLOL



Unikátní fixní kombinace

Dostupná balení:

- 2,5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/2,5 mg x 30 tbl.
- 5 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/5 mg x 30 tbl.
- 10 mg/10 mg x 30 tbl.

Maximální doplatek*:

- 38 Kč pro
všechna balení



Zkrácené informace o přípravku

Název: Ralbior 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 1,25 mg bisoprolol-fumarátu/ 2,5 mg ramiprilu a 2,5 mg bisoprolol-fumarátu/ 5 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 5 mg bisoprolol-fumarátu/ 10 mg ramiprilu a 10 mg bisoprolol-fumarátu. Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy. **Indikace:** Ralbior je indikován jako substituční léčba hypertenze, hypertenze se současným chronickým koronárním syndromem; u pacienta s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a/nebo chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklé dávkování je jedna tobolka denně. Pacienti mají být stabilizováni ramiprilem a bisoprololem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Ralbior se užívá v jedné dávce jednou denně ráno před jídlem. Pro perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; akutní srdeční selhání; kardiogenní šok; druhý nebo třetí stupeň AV bloku; sick sinus syndrom; sinoatriální blok; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo závažná chronická obstrukční plicní choroba; závažné formy periferního onemocnění tepen nebo Raynaudova syndromu; nekontrolovaný feochromocytom; metabolická acidóza; anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACE inhibitory; angioedém; druhý nebo třetí trimestr těhotenství; současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren; současně použití se sakubitrilem/valsartanem; mimotělní léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; významná oboustranná stenóza renální tepny. **Zvláštní upozornění:** Zvýšené opatnosti je zapotřebí u pacientů s mimořádným rizikem hypotenze, tedy pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem; pacientů s přechodným nebo trvalým srdečním selháním po infarktu myokardu; pacientů ohrožených při akutní hypotenzi srdeční nebo mozkovou ischemií; u starších pacientů. Sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin. Beta-blokátory mají být podávány s opatností u pacientů s AV blokádou prvního stupně; u pacientů s diabetem; u pacientů, kteří mají přísný půst. **Interakce:** sakubitril/valsartan, cyklosporin, heparin, antihypertenziva, alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další, soli lithia, anti-diabetika, nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina acetylsalicylová, racecadotril, tricyklická antidepresiva, sympatomimetika, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika, kalcioví antagonisté typu verapamilu, kalcioví antagonisté typu dihydropyrimidinu, parasympatomimetika, lokálně působící beta-blokátory, digitalisové glykosidy, melflochin, inhibitory monoaminooxidázy. **Těhotenství a kojení:** Ralbior se nedoporučuje během prvního trimestru a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Ralbior není doporučen během kojení. **Nežádoucí účinky:** časté: hyperkalemie, bolest hlavy, závrať, synkopa, zhoršení srdečního selhání, hypotenze, pocit chladu nebo necitlivosti končetin, kašel, dušnost, bronchitida, sinusitida, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, svalové křeče, myalgie, astenie, únava, bolest na hrudi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bausch Health Ireland Limited, Dublin, Irsko **Registrační čísla:** 58/519/20-C; 58/520/20-C; 58/521/20-C; 58/522/20-C; 58/523/20-C; 58/524/20-C **Balení dostupná na trhu:** 30 tablet. **Datum první registrace:** 27. 4. 2023. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

* Údaje platné k 1.2.2024 na základě aktuální prodejní ceny, maximální možné přírůžky a stanovené úhrady.

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

BAUSCH Health

PharmaSwiss ČR, s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

E-mail: czech.info@bauschhealth.com

www.pharmaswiss.cz

Vnitřní lékařství

E-5

2024
ROČNÍK 70



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Pilotní analýza využití inzulinové pumpy (CSII) pro léčbu seniorů s diabetem v České republice

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Adrenálne incidentalómy

Poruchy sekrece rastového hormónu a ich vplyv na kostnú kvalitu

DOPORUČENÝ POSTUP

OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie

KOMENTÁŘ

Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaci |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Pilotní analýza využití inzulinové pumpy (CSII) pro léčbu seniorů s diabetem v České republice

Pilot Analysis of Insulin Pump (CSII) Utilization for the Treatment of Seniors with Diabetes in the Czech Republic

Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek, Iva Holmerová, Milan Kvapil - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Adrenálne incidentalómy

Adrenal incidentalomas

Ivana Ságová - - - - - E9

Poruchy sekrece rastového hormónu a ich vplyv na kostnú kvalitu

Growth hormone secretion disorders and their impact on bone quality

Juraj Payer, Peter Jackuliak, Peter Vaňuga, Martin Kužma - - - - - E16

DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE

OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie

outpatient parenteral antimicrobial therapy

Marek Štefan, Pavel Dlouhý - - - - - E21

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022

Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022

Arian Taniwall, Jan Brož, Michala Lustigová, Lucia Fačkovcová, Jana Urbanová - - - - - E27

ZE SPOLEČNOSTI / FROM THE SOCIETY

Profesor Kršek oslavil významné životní jubileum

Professor Kršek celebrated a significant life milestone

Richard Češka - - - - - E28

Pilotní analýza využití inzulinové pumpy (CSII) pro léčbu seniorů s diabetem v České republice

Martina Nováková¹, Klára Benešová^{2,3}, Jiří Jarkovský^{2,3}, Ladislav Dušek^{2,3}, Iva Holmerová⁴, Milan Kvapil¹

¹Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

³Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Katedra psychologie a věd o životě, Fakulta humanitních studií UK, Praha

Úvod: Těsná kompenzace diabetu je u většiny pacientů optimálním cílem terapie. CSII zlepšuje kompenzaci a nezvyšuje přitom riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. i 2. typu, u diabetiků 1. typu snižuje kardiovaskulární mortalitu.

Cíle práce: zhodnocení využívání CSII v terapii seniorů léčených inzulinem v České republice.

Metodika: Pro analýzu byl využit anonymizovaný soubor pacientů s DM z dat Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) v letech 2010–2021 (pacienti, u kterých byla v daném roce vykázána inzulinová pumpa, příslušenství nebo spotřební materiál).

Výsledky: V roce 2021 bylo léčeno pouze inzulinem (ATC A10) 84 345 pacientů, z nichž bylo 55,7% (46 969) starších 65 let. Prevalence terapie CSII se postupně zvyšuje, z 5 067 pacientů v roce 2010 na 7285 v roce 2021. U 685 nemocných starších 65 let byla v roce 2021 vykázána terapie CSII (9,4% ze všech léčených CSII; 1,5% ze všech léčených pouze inzulinem). 6 597 pacientů ve věku do 65 let je léčeno CSII (17,7% ze všech léčených inzulinem).

Závěr: U pacientů ve věku nad 65 let je prevalence využívání CSII významně nižší v porovnání s pacienty nižšího věku. Výsledky mohou napomoci směřování úsilí odborných společností, státní administrativy a vedení zdravotních pojišťoven k zlepšení podmínek pro poskytování terapie CSII a posílení odborné přípravy zdravotnického personálu mimo diabetologická centra.

Klíčová slova: CSII; léčba CSII pacientů nad 65 let.

Pilot analysis of insulin pump (CSII) utilization for the treatment of seniors with diabetes in the Czech Republic

Introduction: Good glucose control is the optimal goal of antidiabetic therapy in most patients. CSII improves results and does not increase the risk of hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus; it reduces cardiovascular mortality in type 1 diabetics.

Objectives: evaluation of the use of CSII in the therapy of elderly treated with insulin in the Czech Republic.

Methodology: An anonymized set of patients with DM from the data of the National Register of Paid Health Services (NRHZS) in the years 2010–2021 (patients for whom an insulin pump, accessories or consumables were reported in the given year) was used for the analysis.

Results: In 2021, 84,345 patients were treated with insulin alone (ATC A10), of which 55.7% (46,969) were older than 65 years. The prevalence of CSII therapy is gradually increasing, from 5067 patients in 2010 to 7285 in 2021. In 2021, CSII therapy was reported in 685 patients over 65 years of age (9.4% of all treated with CSII; 1.5% of all treated only insulin). 6597 patients under the age of 65 are treated with CSII (17.7% of all treated with insulin).

Conclusion: In patients over 65 years of age, the prevalence of CSII use is significantly lower compared to younger patients. The results can help guide the efforts of professional societies, state administrations and management of health insurance companies to improve the conditions for the provision of CSII therapy and to strengthen the professional training of medical personnel outside diabetes centers.

Key words: CSII; treatment of CSII patients over 65 years of age.

Úvod

Pacienti léčení inzulínem mají vyšší riziko hypoglykemie (1). Hypoglykemie ve vyšším věku jsou asociované se zvýšením morbidit, rizikem pádů, frakturami a dalšími komplikacemi (2). Nejméně jedna závažná hypoglykemie ročně se vyskytne u 16,1 % pacientů s diabetem 1. typu (DM1) starších 65 let (3, 4). V populaci České republiky (ČR) ve věku nad 65 let je každý třetí občan diabetikem (5). Absolutní počet nemocných léčených inzulínem roste s věkem (Obr. 1).

Těsná kompenzace diabetu, jako úhelný kámen prevence a terapie specifických komplikací, je u většiny pacientů optimálním cílem terapie. Implementace terapie „inzulínovou pumpou“ (CSII; kontinuální subkutánní infúze inzulínu) zlepšuje kompenzaci u pacientů s DM1 v porovnání s režimem mnohočetných injekcí (6). Akcelerující rozvoj technologií pro léčbu diabetes mellitus (DM), který využívá exponenciálně se zlepšujících možností techniky, umožnil běžnou aplikaci kontinuálního či intermitentního monitorování glykemie a uzavřeného okruhu, což dále superponuje vlastní přínos CSII. To zvyšuje jednoznačně bezpečnost terapie a snižuje riziko hypoglykemie (7).

Cílem práce bylo zhodnotit využívání CSII v terapii seniorů léčených inzulínem v České republice v porovnání s mladšími věkovými skupinami.

Metodika

Pro analýzu byl využit soubor pacientů s DM, kteří byli identifikováni jako diabetici v datech Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZZ) v letech 2010–2021 (8). Databáze NRHZZ zahrnuje anonymizovaná data všech pacientů pojištěných u zdravotních pojišťoven (ZP) a všech výkonů hrazených ZP. Slouží jako podkladový zdroj informací pro Národní diabetologický registr. Data o výkonech a preskripci se vztahují k individuálně specifickému anonymnímu identifikátoru každého pojištěnce. Identifikace pacientů s DM v datech NRHZZ byla provedena podle vykázaných diagnóz, výkonů, lékové terapie a prostředků zdra-

votnické techniky vztahujících se k DM. Prevalence je vyjádřena počtem a podílem pacientů užívajících inzulín (ATC A10A) s inzulínovou pumpou (všechny registrované typy hrazené zdravotními pojišťovnami) v letech 2010–2021 (pacienti, u kterých byla v daném roce vykázána inzulínová pumpa, příslušenství nebo spotřební materiál). Incidence je vyjádřena počtem nově zavedených inzulínových pump v letech 2010–2021 (včetně opakovaných vykázaní inzulínových pump, zpravidla po 4 letech).

Přibližně třetině nemocných, léčených pouze inzulínem, je v databázi NRHZZ přiřknuta diagnóza DM 2. i 1. typu. Vysvětlení může být přehodnocení diagnózy podle vývoje nemoci, nepřesný zápis diagnózy při vyšetření pacienta na nespécializovaném pracovišti, přiřknutí diagnózy DM 1. typu automaticky všem, kteří jsou léčení inzulínem. Nicméně pro naši analýzu považujeme za rozhodující terapii pouze inzulínem (A10), neboť k této léčbě se váží hlavní rizika nežádoucích účinků a důsledků hypoglykemie. U pacientů vyššího věku se k léčbě inzulínem vztahuje také nejvyšší riziko úmrtí (9).

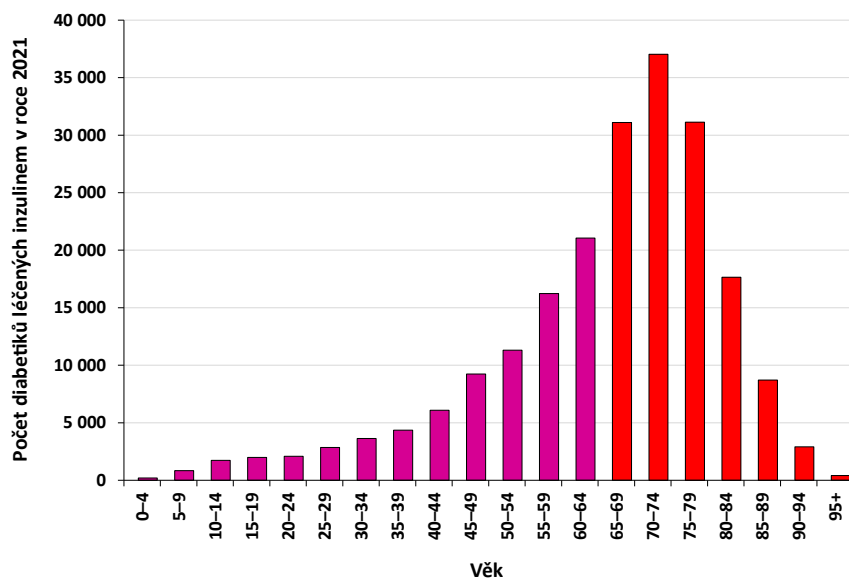
Výsledky

V roce 2021 bylo léčeno inzulínem v monoterapii či v kombinaci s jakýmkoliv neinzulínovým antidiabetikem celkem 210 542 pacientů. Ve věku nad 65 let bylo léčeno inzulínem (monoterapie či kombinace) celkem 128 942 pacientů (= 61,3 %). Pouze inzulínem (ATC A10) bylo léčeno 84 345 pacientů, z nichž bylo 55,7 % (46 969) starších 65 let.

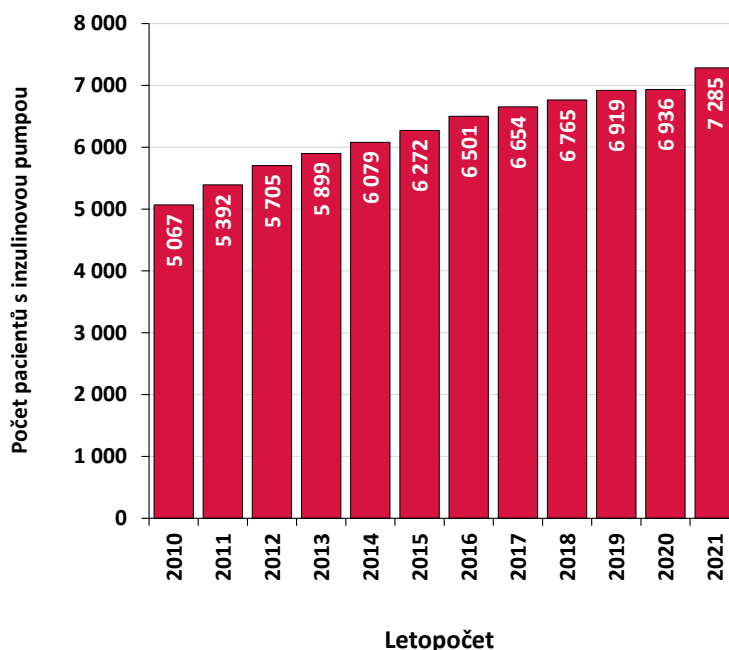
Prevalence terapie CSII se postupně zvyšuje z 5 067 pacientů v roce 2010 na 7285 v roce 2021 (Obr. 2). Nově nasazovaných pacientů přibývá méně (Obr. 3), a to zejména vezmeme-li v potaz, že jsou zaneseny všechny nově předepsané inzulínové pumpy, tedy i ty, které jsou vlastně pokračováním terapie.

Pouze u 685 nemocných starších 65 let byla v roce 2021 vykázána terapie inzulínovou pumpou (CSII), což je pouze 9,4 % ze všech léčených CSII. A je to pouze 1,5 % ze všech léčených pouze inzulínem. Proti tomu je léčeno 6597 pacientů CSII ve věku do 65 let, což je 17,7 % ze všech

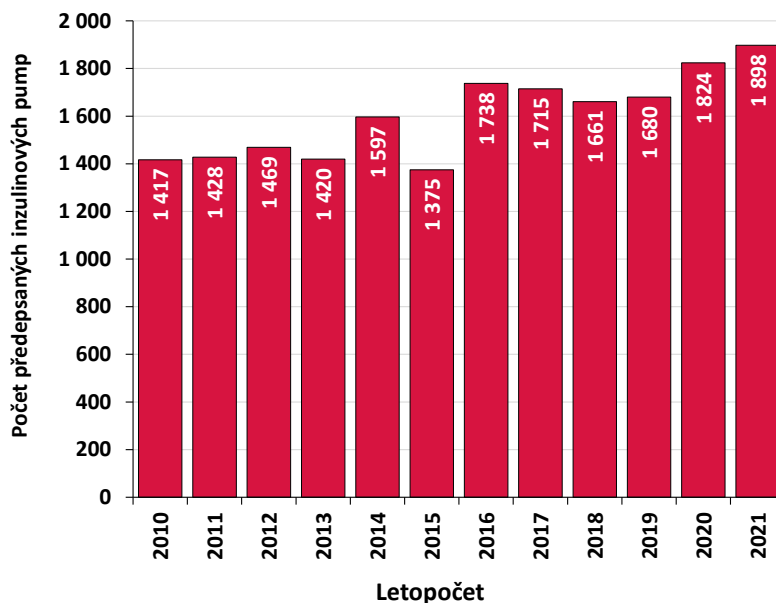
Obr. 1. Distribuce počtu pacientů, kteří mají v terapii inzulín samostatně či v kombinaci, podle věku. V roce 2021 bylo léčeno inzulínem 210 542 pacientů. Ve věku nad 65 let bylo léčeno inzulínem celkem 128 942 pacientů (= 61,3%). (Zdroj: NRHZZ 2010–2021)



Obr. 2. Prevalence – počet osob s inzulínovou pumpou v letech 2010–2021: pacienti, u kterých byla v daném roce vykázána inzulínová pumpa, příslušenství nebo spotřební materiál. Zdroj: NRHZS 2010–2021



Obr. 3. Incidence – počet nově zavedených inzulínových pump v letech 2010–2021: včetně opakovaných vykázáni inzulínových pump, zpravidla po 4 letech. Zdroj: NRHZS 2010–2021

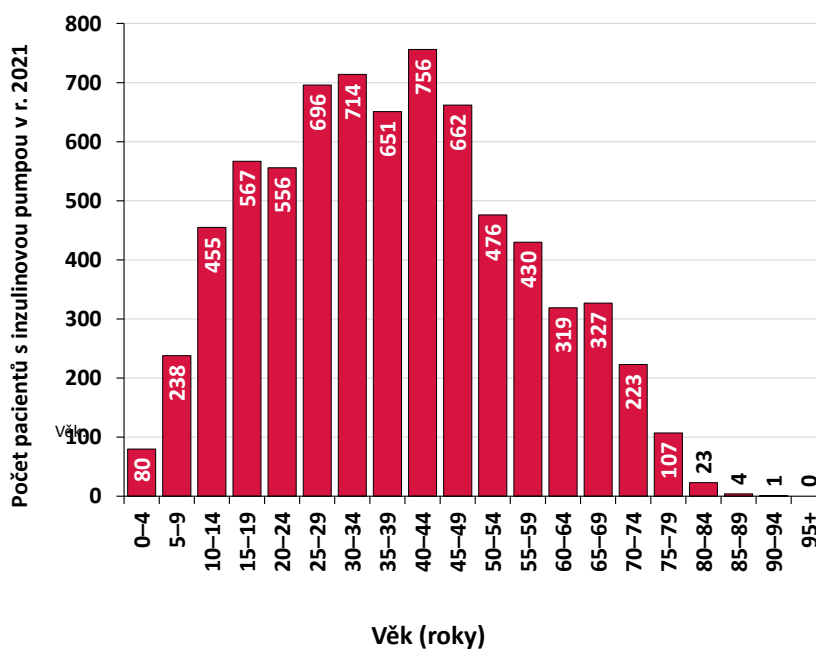
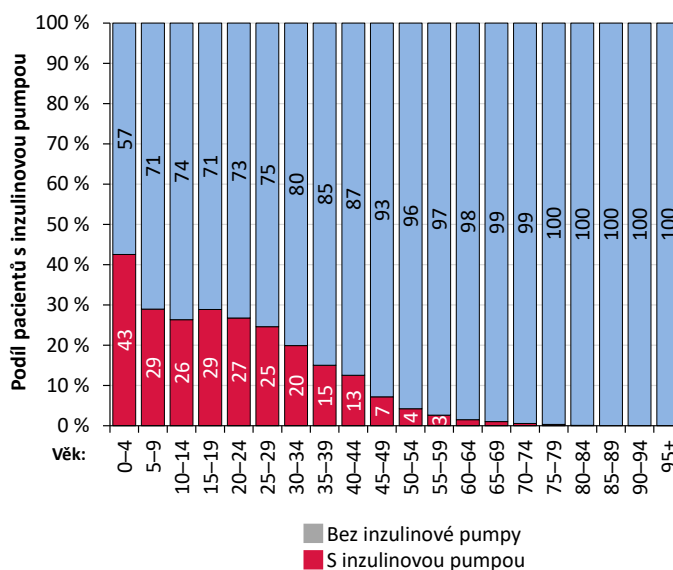


lěčených inzulínem. Ve věku do 25 bylo léčeno CSII 1941 pacientů, což činí 26,7 % ze všech léčených CSII a 29,4 % ze všech léčených pouze inzulínem. Prevalence léčby CSII v jednotlivých věkových dekádách vyjádřená procentuálně ze všech léčených v dané dekádě inzulínem je zobrazena na obrázku 5.

Diskuze

Naše práce prokázala, že u pacientů ve věku nad 65 let je prevalence využívání možnosti terapie CSII, jako základního předpokladu imple-

mentace kontinuálního či intermitentního monitorování glykemie a uzavřeného okruhu, které zásadním způsobem zvyšují bezpečnost léčby inzulínem, významně nižší v porovnání s prevalencí využívání CSII u pacientů nižšího věku. Tento nálezn pilotní analýzy považujeme za příznak nedostatečného využívání přínosu CSII. Analýza dat Švédského registru, která zahrnuje 2 441 osob na CSII, zhodnotila kardiovaskulární mortalitu během mediánu sledování 6,8 let v porovnání s pacienty léčenými mnohočetnými dávkami inzulínu (10). Výsledek této observační studie potvrdil, že léčba CSII jednoznačně snižuje riziko smrti z kardiovaskulárních příčin

Obr. 4. Věkově specifická prevalence – počet pacientů užívajících inzulin (ATC A10A) s inzulinovou pumpou v letech 2010–2021 (pacienti, u kterých byla v daném roce vykázaná inzulinová pumpa, příslušenství nebo spotřební materiál). Zdroj: NRHZS 2010–2021**Obr. 5.** Věkově specifická prevalence – podíl pacientů užívajících inzulin (ATC A10A) s inzulinovou pumpou v letech 2010–2021 (pacienti, u kterých byla v daném roce vykázaná inzulinová pumpa, příslušenství nebo spotřební materiál). Zdroj: NRHZS 2010–2021

u DM1. Úmrtí v důsledku hypoglykemie není nejčastější příčinou smrti, nicméně se odhaduje, že každý desátý pacient s DM1 zemře v důsledku právě hypoglykemie (11). Metaanalýzy prokazují zlepšení kompenzace při nezvýšeném riziku hypoglykemie při terapii CSII (6).

Ve světové literatuře nejsou běžně publikována data o věkové struktuře pacientů léčených CSII. Jistou podrobnější informací přináší analýza Dánského registru hodnotící efekt nově nasazené terapie CSII (12). Podle této práce analyzující soubor 38 823 osob je medián věku 38 let; ve věku 18–24 let bylo 27,1 %, ve věku 25–44 let 34,6 %, ve věku 45–64 let 32,1 % a ve věku nad 65 let pouze 6,2 %.

Překážkou pro využití možností terapie CSII může být obava seniorů ze složitosti celého systému. Výhledy vývoje a jeho rychlost však v blízké budoucnosti učiní tyto obavy lichými (13).

Limitem naší práce může být sjednocení diagnóz DM 1. a 2. typu, přestože CSII zlepšuje prokazatelně kompenzaci diabetu v porovnání s léčbou mnohočetnými injekcemi i u DM2 (14). Léčba inzulinem sama osobě je asociována s vysokým rizikem úmrtí, a to napříč věkovými skupinami v porovnání s kombinovanou terapií, či pouze terapií neinzulinovými antidiabetiky. V obecné rovině koreluje mortalita s délkou průběhu diabetu. Proto je zřejmé, že u nemocných s DM1 manifesta-

ným ve středním věku se věku přináležející riziko navyšuje ještě o dopad dlouhodobého průběhu diabetu. To může být rozdíl proti pacientům s diabetes mellitus 2. typu (DM2), u nichž se diabetes manifestoval kupříkladu 68 letech. Lze však oprávněně předpokládat, že ve věkové skupině nad 65 let léčené pouze inzulínem je zastoupení nemocných s plně zachovalou sekrecí inzulínu či hyperinzulinemií v naprosté minoritě. Limitem naší práce je nemožnost aktuálně hodnotit sekreci inzulínu (C peptid), neboť výsledky laboratorních vyšetření budou z databáze NRHZS dostupné až koncem roku 2024.

Mimo vlastní výsledek považujeme za přínos naší pilotní analýzy iniciaci dalšího podrobného mapování vztahů mezi léčbou CSII, kontinuálním či intermitentním monitorováním glykemie a uzavřeného okruhu, které lze v databázi NRHZS jednoznačně identifikovat. Bude možné i posoudit vliv na kompenzaci diabetu (hodnocenou glykovaným hemoglobinem HbA_{1c}) a vztah k incidenci komplikací. Toto vše může posloužit podrobným farmakoekonomickým analýzám.

V České republice jsou k dispozici výsledky registru pacientů léčených CSII, který byl iniciován prof. Rušavým a jehož výsledky byly publikovány (15). Jakmile budu k dispozici laboratorní nálezy, mohou starší data z citovaného registru velmi dobře posloužit k porovnání vývoje efektivity. První komplexnější pohled na terapii CSII v České republice přinesla analýza dat Všeobecné zdravotní pojišťovny (16). V době zpracování výsledků bylo u VZP registrováno přibližně 65 % pojištěnců. Věková struktura pacientů léčených CSII je uvedena v tabulce 1. Prevalence terapie CSII v jednotlivých věkových skupinách v našem souboru se výrazně nezměnila.

Se zlepšujícími se možnostmi léčby diabetu, která snižuje riziko vzniku a progresu pozdních komplikací, se zvyšuje naděje dožití v celé populaci pacientů s diabetem. Přesto i ve vyšších věkových skupinách se nemocní liší celkovým zdravotním stavem, úrovní kognitivních schopností a současně rizikem vyplývajícím z hypoglykemie. Proto je přijat obecný konsenzus o nezbytnosti individuálního/personalizovaného přístupu ke stanovení cílů léčby diabetu u všech pacientů a u seniorů zejména. Při rozvaze o indikaci léčby CSII je nutné zohlednit kromě obecně platných kritérií zejména také jeho sociálně-ekonomickou situaci, schopnosti efektivně využívat potenciálu léčby CSII a navrhnout cílové hodnoty glykohemoglobinu s ohledem na poměr rizika a přínosu těsné kompenzace diabetu. Rozbor indikace k léčbě CSII u seniorů by měl být završen rozvahou o reálném přínosu této terapie.

S ohledem na skutečnost, že léčba CSII je v České republice využívána již desetiletí, lze očekávat, že postupně bude přibývat počet nemocných,

Tab. 1. Pacienti s diabetem léčení inzulínovou pumpou v roce 2014 v datech VZP a jejich věková distribuce. Nově léčení pacienti s diabetem inzulínovou pumpou v roce 2014 (incidence pro rok 2014): N = 247. Všichni pacienti s diabetem léčení inzulínovou pumpou v roce 2014 (prevalence pro rok 2014): N = 3794. Se svolením autorů podle citace Vnitř Lék. 2015 Nov;61(11 Suppl 3):3539-43.

Věková kategorie pacienta	Nově léčení pacienti inzul. pumpou v roce 2014	Všichni pacienti léčení inzul. pumpou v roce 2014
	N (%)	N (%)
0–9 let	18 (7,3 %)	67 (1,8 %)
10–19 let	41 (16,6 %)	459 (12,1 %)
20–29 let	63 (25,5 %)	782 (20,6 %)
30–39 let	58 (23,5 %)	913 (24,1 %)
40–49 let	23 (9,3 %)	592 (15,6 %)
50–59 let	21 (8,5 %)	457 (12,0 %)
60–69 let	20 (8,1 %)	409 (10,8 %)
70–79 let	3 (1,2 %)	102 (2,7 %)
80–89 let	0 (0,0 %)	13 (0,3 %)
90 a více let	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Celkem	247 (100 %)	3794 (100 %)

kteří jsou takto léčení v mladším věku, budou přecházet se zvyšujícím se věkem mezi seniory. V takovémto případě by jistě mělo být průběžně zvažováno její pokračování, a to právě s ohledem na možnou změnu zdravotního stavu, změnu cílových hodnot kompenzace, a případnou deterioraci kognitivních funkcí. Příležitost k revizi nabízí vždy nový předpis k úhradě inzulínové pumpy z prostředků zdravotního pojištění po uplynutí její životnosti co 4 roky, který je schvalován revizním lékařem.

Závěr

CSII je základní předpoklad implementace kontinuálního či intermitentního monitorování glykemie a uzavřeného okruhu, které zásadním způsobem zvyšují bezpečnost léčby inzulínem. U pacientů ve věku nad 65 let je prevalence využívání CSII významně nižší v porovnání s pacienty nižšího věku. Indikace k této terapii u seniorů by měla být přísně individuální s cílem pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie, resp. reálných možností využití terapie seniorem. S prodlužujícím se věkem pacientů budou jistě přibývat ti, kteří se zařadí mezi seniory prostým zestárnutím. Výsledky naší práce však mohou napomoci iniciaci směřování úsilí odborných společností, státní administrativy a vedení zdravotních pojišťoven k zlepšení podmínek pro poskytování terapie CSII a posílení odborné přípravy zdravotnického personálu mimo diabetologická centra.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Kolektiv autorů práce (jmenovitě: Milan Kvapil, Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek, Iva Holmerová) prohlašuje, že práce i přílohy jsou původní a práce nebyla doposud publikována ani souběžně nabídnuta k publikaci v jiném periodiku.
Sřet zájmů: Kolektiv autorů práce (jmenovitě: Milan Kvapil, Martina Nováková, Klára Benešová, Jiří Jarkovský, Ladislav Dušek, Iva Holmerová) prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.
Financování: Práce byla podpořena Diabetickou asociací ČR. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):963-970.
2. Schütt M, Fach EM, Seufert J, et al. Multiple complications and frequent severe hypoglycaemia in 'elderly' and 'old' patients with type 1 diabetes: age group-dependent characterization of patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29:e176-9.
3. Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, et al. Risk factors associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:603-10.
4. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3411-9.
5. Kvapil M, ed. *Diabetologie 2023*. Triton, Praha.
6. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019 Sep;56(9):973-980.
7. Lucidi P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention and Management of Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness: Incorporating Sensor Technology. *Curr Diab Rep*. 2018 Aug 18;18(10):83.
8. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-registr-hrazenych-zdravotnich-služeb> (23. 12. 2023)
9. Freeman NLB, Muthukkumar R, Weinstock RS, Wickerhauser MV, Kahkoska AR. Use of machine learning to identify characteristics associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a post-hoc analysis of a case-control study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024 Feb 27;12(1):e003748.
10. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015 Jun 22;350:h3234.
11. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):963-970.
12. Madsen KP, Olsen KR, Rytter K, et al. Effects of initiating insulin pump therapy in the real world: A nationwide, register-based study of adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Feb;196:110225.
13. Daly A, Hovorka R. Technology in the management of type 2 diabetes: Present status and future prospects. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Aug;23(8):1722-1732.
14. Chatziraveli V, Lambrou GI, Samartzi A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections in Type-2 Diabetes. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 10;59(1):141.
15. Jankovec Z, Hahn M, Grunder S, et al. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87(2):219-23.
16. Rušavý Z, Honěk P, Dušek L, et al. Monitorování kompenzace diabetu u pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice [Monitoring of diabetes compensation in patients treated with an insulin pump in the Czech Republic]. *Vnitř Lek*. 2015 Nov;61(11 Suppl 3):3S39-43.

KNIŽNÍ NOVINKA



Kuriozity v medicíně

Antonín Doležal, Eduard Hábl, Jan Lomíček

Odedávna jsou lidé přitahováni událostmi vymykajícími se každodennostem. V našich životech neustále probíhají události všední, které jsou konfrontovány s událostmi mimořádnými. Povolání hasiče, letce, potápěče, pyrotechnika, krotitele šelem či kriminalisty budí již pouhou svojí existencí zvědavost i respekt. Řadový lékař na resuscitačním či traumatologickém oddělení prožije za sobotu a neděli situace, které běžné smrtelníky často nepotkají za celý život. Samotné lékařské povolání nabízí koncentraci životních příhod, které jsou většinou populaci nedostupné. Zlomenina čelisti, porod císařským řezem či popáleniny jsou pro jedince, kteří to prodělali, mimořádnými událostmi. Běžné populaci nedostupné pitevy anatomické, patologicko anatomické, soudně lékařské a pitevy dětské stávají se banalitami již pro mediky. Je obvyklé, že navečer po lékařské konferenci se účastníci scházejí na večírku a při šampaňském a kaviáru (jiné se tam ani nekonzumuje) se vzájemně trumfují, sdělují si příhody, případy nevšední, ojedinělé i pro znalce. Jsou to takzvané „rarity na kvadrát“.

Publikace se zabývá mimořádnými kuriozitami v lékařských oborech, zejména v anatomii, největší kuriozitou je však sama existence laskavého čtenáře. Život vznikl na Zemi zhruba před 4100 miliony let, již dlouho nevzniká, jen se udržuje a předává, což je neuvěřitelná kuriozita s ničím nesrovnatelná...

Praha: Galén, 2024, 247 s. První vydání

155×225 mm, vázané, barevně

400 Kč

ISBN 978-80-7492-704-1

Adrenálně incidentální nádory

Ivana Ságová^{1,2}

¹Endokrinologické oddělení, Národní endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochna

²1. interná klinika UN a JLF UK Martin

Adrenálně incidentální nádory (AI) zahrňují všechny léze nadobliček s průměrem ≥ 1 cm zistené náhodne počas zobrazovacích vyšetření indikovaných z inej indikácie ako podozrenie na patológiu nadobliček. Na základe hormonálnej aktivity sa AI rozdeľujú na hormonálne afunkčné a hormonálne funkčné. Afunkčné AI a adenómy s miernou hormonálnou produkciou môžu byť klinicky asymptomatické. Avšak AI, ktoré vykazujú významnú hormonálnu aktivitu, sa často prejavujú charakteristickými príznakmi Cushingovho syndrómu, primárneho hyperaldosteronizmu alebo hyperandrogenizmu. Hodnotenie AI nadobliček si vyžaduje komplexný prístup zahňujúci hormonálne a zobrazovacie vyšetrenia na presné určenie povahy nádoru. Najčastejšie sú AI afunkčné adenómy kôry nadobliček, ale môžu to byť aj karcinómy kôry nadobliček, feochromocytóm, metastatické a infekčné lézie, atď. Terapeutický manažment AI (adrenalektómia / klinické pozorovanie) závisí najmä od charakteru lézie a prípadnej hormonálnej aktivity. Nasledujúci článok je zhrnutím etiológie, klinických prejavov, diagnostických a terapeutických postupov AI s ohľadom na aktuálne odporúčania Európskej endokrinologickej spoločnosti (ESE) z roku 2023.

Kľúčové slová: adrenálně incidentální nádory, etiológia, klinická symptomatológia, diagnostika, liečba.

Adrenal incidentalomas

Adrenal incidentalomas (AI) include all adrenal lesions ≥ 1 cm in diameter found incidentally during radiological examinations indicated for other than adrenal pathologies. Based on hormonal activity, AI are divided into hormonally non-functional and hormone active (functional). Nonfunctional AI and those with mild hormonal secretion can remain asymptomatic. However, AI that exhibit significant hormonal activity often present with characteristic symptoms of Cushing syndrome, primary hyperaldosteronism, or hyperandrogenism. Evaluation of AI requires a comprehensive approach involving hormonal examinations as well as imaging examinations to accurately determine the nature of the tumour. The most common etiology of AI is hormonally inactive adenoma of the adrenal cortex, but others can also be carcinoma of the adrenal cortex, pheochromocytoma, metastatic and infectious lesions, etc. Therapeutic management of AI (adrenalectomy/clinical observation) depends mainly on the nature of the lesion as well as its hormonal activity. The following article is a summary of etiology, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic procedures of AI according to revised 2023 European Society of Endocrinology (ESE) guideline.

Key words: adrenal incidentalomas, clinical symptomatology, diagnosis, etiology, treatment.

Úvod

Nadobličky sú párové endokrinné žľazy umiestnené retroperitoneálne na hornom póle obličiek. Ich anatómiu prvýkrát opísal Bartholomeo Eustacius v roku 1563 a ich činnosť Thomas Addison v roku 1855 (1). V devätnástom storočí Charles-Édouard Brown Séquard po výskume na malých zvieratách uviedol, že nadobličky

sú nevyhnutným orgánom na celý život (1). Skladajú sa z dvoch častí: kortikálnej (80 – 90 % hmotnosti žľazy) a dreňovej (10 – 20 % hmotnosti žľazy), ktoré sa líšia nielen histologickou štruktúrou, ale aj hormonálnou aktivitou (2). Napriek svojej malej veľkosti (10 – 18 g) zohrávajú nadobličky mimoriadne dôležitú úlohu pri regulácii homeostázy ľudského organizmu (2). Kôra nadobliček produkuje steroidné

MUDr. Ivana Ságová, PhD., MPH

Endokrinologické oddělení, Národní endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochna

ivana.sagova1@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):E9-E15

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2024

Článek přijat po recenzích: 17. 6. 2024

hormóny – mineralokortikoidy (aldosterón), glukokortikoidy (kortizol) a malé množstvo androgénov (dehydroepiandrosterón – DHEA, dehydroepiandrosterón sulfát – DHEAS, androstendión). Dreň nadobličiek je zodpovedná za uvoľňovanie najmä adrenálnu a v menšej miere noradrenálnu. Vzhľadom na významnú hormonálnu produkciu môže viesť patológia tohto orgánu k rozvoju mnohých ochorení s účinkami na celý organizmus. Jednou z takýchto patologických zmien nadobličiek je incidentalóm – adrenálny tumor (3). Detekcia AI je čoraz častejšia v dôsledku neustáleho vývoja zobrazovacích vyšetrovacích metód – v súčasnosti sa v USA vykonáva vyše 80 miliónov CT vyšetrení a približne 5 miliónov vo Veľkej Británii (1). Z tohto dôvodu sa o nich hovorí ako o „chorobách moderných technológií“ (3). Vzhľadom na riziko hormonálnej aktivity AI, karcinómu kôry nadobličiek a feochromocytómu je nutné vykonať komplexnú diferenciálnu diagnostiku lézie, berúc do úvahy jej vzhľad a vplyv na hormonálnu funkciu nadobličiek (1, 4).

Definícia a epidemiológia

AI sú tumory nadobličiek s priemerom ≥ 1 cm objavené náhodne počas zobrazovacích vyšetrení (USG, CT, MR) indikovaných z iného dôvodu ako adrenálnej patológie. Incidencia AI sa dramaticky zvýšila v posledných rokoch v dôsledku rozšíreného používania zobrazovacích vyšetrení. Prevalencia AI je najvyššia u osôb starších ako 65 rokov a najnižšia u detí (v detstve a v priebehu dospievania sa vyskytujú vzácne) (5). V rádiologických štúdiách sa ich prevalencia odhaduje u populácie nad 50 rokov do 3 % a u populácie nad 80 rokov do 10 % (4). Obojstranné AI sa vyskytujú v 10 – 15 %, jednostranné adenómy tvoria 85 % všetkých AI (3). Vyššia incidencia AI je u obéznych pacientov s DM a artériovou hypertenziou (4, 6). V súčasnosti väčšina feochromocytómov je diagnostikovaná skôr ako AI.

Etiológia

Prevažná väčšina lézií typu AI u dospelých sú hormonálne neaktívne benígne adenómy (40 – 70 %). Adenómy so zjavným Cushingovým syndrómom tvoria 1 – 4 % a adenómy s miernou autonómnou se-

kréciou kortizolu (MACS) tvoria 20 – 50 % všetkých hormonálne aktívnych adenómov, adenómy s produkciou aldosterónu sú prítomné v priemere v 2 – 5 % (5). Feochromocytómy (FEO) tvoria približne 1 – 5 % všetkých AI (3). Karcinóm kôry nadobličiek (ACC) postihuje 0,4 – 4 % prípadov a metastatické lézie (pľúca, prsník, obličky, melanóm, lymfóm) sa vyskytujú v 3 – 7 % (3). V dôsledku rôzneho charakteru štúdií hodnotiacich prevalenciu lézií typu AI je veľmi pravdepodobné skreslenie výberu (študované populácie, ktoré neodrážajú náhodnú vzorku všetkých pacientov s AI), čo s najväčšou pravdepodobnosťou vedie k nadhodnoteniu frekvencie výskytu niektorých nádorových entít (najmä FEO a ACC).

Etiológia adrenálnych tumorov prezentovaných ako AI je uvedená v Tab.1.

Klasifikácia adrenálnych tumorov

1. podľa hormonálnej aktivity: hormonálne aktívne a hormonálne neaktívne (afunkčné)
2. podľa charakteru: benígne a malígne

Klinická symptomatológia

V prípade hormonálne aktívnych adrenálnych tumorov je klinická symptomatológia závislá od produkcie konkrétneho hormónu (kortizol, aldosterón, metanefrín, androgény, atď.). Prítomnosť viscerálnej obezity, diabetes mellitus (DM)/prediabetes, artériovej hypertenzie (AH), osteoporózy naznačuje MACS/Cushingov syndróm (CS) (7). Menej často sa AI prejavujú vo forme zjavného Cushingovho syndrómu s „byvolím krkom“, svalovou atrofiou a kožnými zmenami (8). U pacientov s MACS je štúdiami potvrdený vyšší výskyt kardiovaskulárnych rizikových faktorov (7). V štúdiách bola potvrdená vyššia prevalencia DM, AH, dyslipidémie, osteopénie/ostoporózy a fraktúr u pacientov s MACS v porovnaní s afunkčnými AI, bez signifikantných odlišností v kvalite života, avšak úmrtnosť u pacientov s MACS bola vyššia (7, 9). Prítomnosť náhle alebo silnej bolesti hlavy, strata hmotnosti, záchvaty úzkosti, potenie, srdcové arytmie, palpitácie zvyšujú suspekciu smerom k feochromocytómu (FEO). Naopak, prítomnosť AH, retencie tekutín alebo anamnéza hypokaliémie radia diagnózu smerom k hyperaldosteronizmu. Vo väčšine prípadov bývajú AI hormonálne inaktívne. Klinicky sa veľká adrenálna masa môže prejavovať lokálnymi príznakmi, ako sú bolesti brucha alebo bolesti v lumbálnej oblasti. Náhle vzniknutá bolesť môže byť spôsobená zakrvácaním do tumoru (8). Adrenálne metastázy sa okrem charakteristického bilaterálneho prejavu môžu prejavovať aj príznakmi adrenálnej insuficiencie, ako je únava, anorexia, nevoľnosť a vracanie, ortostatická hypotenzia, hyponatriémia a hyperkaliémia (1). V prípade adrenálnych metastáz alebo lymfómu môžu klinicky dominovať prejavy základného onkologického ochorenia. Fyzikálne vyšetrenie by malo byť založené na meraní krvného tlaku a periférneho pulzu, ako aj na hľadaní vyššie uvedených znakov. Avšak väčšina prípadov AI sa prejavuje bez zjavných klinických symptómov, čo ďalej komplikuje diferenciálnu diagnostiku a vyžaduje dôkladné laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia.

Tab. 1. Etiológia adrenálnych tumorov prezentovaných ako adrenálne incidentalómy (3)

Etiológia	Prevalencia
Adrenokortikálny adenóm resp. makronodulárna bilaterálna hyperplázia nadobličky	80 – 85 %
■ Afunkčný	40 – 70 %
■ Mierna autonómna sekrécia kortizolu (MACS)	20 – 50 %
■ Primárny hyperaldosteronizmus	2 – 5 %
■ Zrejmy Cushingov syndróm	1 – 4 %
Iné benígne masy	
■ Myelolipóm	3 – 6 %
■ Cysty a pseudocysty	1 %
■ Ganglioneuróm	1 %
■ Schwannóm	< 1 %
■ Krvácanie	< 1 %
Feochromocytóm	1 – 5 %
Adrenokortikálny karcinóm	0,4 – 4 %
Iná malígna masa (väčšinou metastázy nadobličiek)	3 – 7 %

Diagnostika

Morfologická diagnostika

Počítačová tomografia (CT)

Najspolahlivejším zobrazovacím vyšetrením adrenálnych tumorov je natívne vyšetrenie pomocou CT. Súčasné CT skeny zobrazia nodulárne lézie už od veľkosti 3 – 5 mm. Základným cieľom pri CT vyšetrení je odlíšiť benígne lézie od malígnych. Veľkosť a vzhľad tumoru sú charakteristiky, ktoré môžu pomôcť pri diferenciacii. Nádory menšie ako 3 cm sú zvyčajne benígne, zatiaľ čo nádory väčšie ako 6 cm sú častejšie malígne (5,10). Špecifickejším parametrom na odlíšenie benígnych a malígnych lézií je denzita vyjadrená v Hounsfieldových jednotkách (HU). Väčšina AI má benígnu zobrazovací fenotyp, t. j. majú hladké okraje a sú charakterizované nízkou hustotou, kde denzita ≤ 10 HU indikuje adenóm alebo cystu, kým denzita $\leq (-) 50$ HU poukazuje na myelolipóm (senzitivita 71 %, špecificita 98 %) (10).

Viac ako 90 % homogénnych adrenálnych tumorov s denzitou 10 – 20 HU je benígnych pri absencii extraadrenálnej malignity (3). Suspektné malígne adrenálne tumory môžu mať homogénny vzhľad s CT denzitou > 20 HU, alebo heterogénny vzhľad s veľkosťou nad 4 cm, ako aj rýchlu progresiu veľkosti (> 20 % a ≥ 5 mm) (3).

Avšak lézie s hladkými okrajmi (okružle a oválne) môže byť aj malígne, napr. malé metastázy do nadobličiek. Hoci kalcifikácie sú najčastejšie pri karcinóme kôry nadobličiek, môžu sa objaviť aj v prípade FEO, pri tuberkulózných léziách a neuroblastómoch (10). Heterogénna štruktúra a veľká veľkosť môžu tiež predstavovať znaky adenómu nadobličiek po zakrvácaní alebo veľmi veľký myelolipóm.

Asi 30 % všetkých adenómov nadobličiek je chudobných na lipidy (s hustotou medzi 10 – 30 HU). Často v týchto prípadoch je jednofázové CT nadobličiek nedostatočné a definitívna diagnóza týkajúca sa charakteru nádoru (adenóm alebo neadenóm) si vyžaduje doplnenie dvojfázového vyšetrenia s hodnotením hustoty lézií pred a po podaní jódovej kontrastnej látky (8, 11). Hoci nové guidelines sú k tomuto typu vyšetrenia vzhľadom na nejednotnosť metodiky a absenciu štandardizovaných prác skôr rezervované, možno vďaka tejto metóde charakterizovať nádor na základe dodatočného parametra, t. j. absolútneho a relatívneho vyplavenia kontrastu rozpustného vo

vode – washout (WSC). Washout pri adrenálnych adenómoch býva viac ako 50 % za 10 – 15 minút. Washout pri adrenálnych karcinómoch je pomalší a zvyčajne menej ako 40 % (8, 11).

Magnetická rezonancia (MR)

MR vyšetrenie má nižšiu senzitivitu ako CT vyšetrenie a sú s ním menšie skúsenosti v porovnaní s CT. Použitie MR vyšetrenia je preferované u mladých pacientov a tehotných žien. Môže byť nápomocné pri rozlíšení benígnych lézií od malígnych. Veľké množstvo lipidov naznačuje benígnu léziu. Malígne lézie majú vyššiu intenzitu signálu ako benígne z dôvodu vyššieho obsahu vody a teda dávajú jasnejší obraz pri T2 váženom zobrazení (8). MR obraz pri FEO má zvýšenú intenzitu signálu vo vzťahu k pečeni a slezine a dáva tzv. zjasnenie (brightness) v T2 váženom obraze (12). Rádiologické vlastnosti rôznych typov nádorov nadobličiek sú uvedené v Tab.2.

PET/CT vyšetrenie

PET/CT s 18-fluorodeoxyglukózou má význam pri diferenciacii benígnych lézií od malígnych (senzitivita a špecificita 92 %) (8). Je indikované u pacientov so známou súčasnou malignitou prípadne maligným ochorením v anamnéze a zároveň pri CT suspekcii na non-adenóm resp. možný malígny tumor nadobličky.

Aspiračná biopsia tenkou ihlou za pomoci CT kontroly je indikovaná len v situáciách, v ktorých jej výsledok môže nejakým spôsobom zmeniť ďalší postup. Jej základnou limitáciou je predovšetkým to, že je na jednej strane nediagnostická a na strane druhej má veľké riziko potenciálnych komplikácií. Jej najväčší prínos je pri podozrení na metastatické postihnutie nadobličiek neznámeho primárneho origa, lymfóm, alebo tuberkulózu nadobličiek. Pred realizáciou aspiračnej biopsie je nutné vylúčenie FEO. Pri podozrení na FEO je kontraindikovaná (riziko hemodynamickej nestability) ako aj pri adrenálnom karcinóme (riziko šírenia) (5). Diagnóza mnohých malígnych lézií je stanovená až v čase chirurgickej resekcie na základe histopatologického vyšetrenia.

Biochemická diagnostika

Každý pacient s AI by mal mať realizované klinické vyšetrenie na zhodnotenie príznakov a prejavov hormonálnej nadprodukcie.

Tab. 2. Rádiologické vlastnosti rôznych typov nádorov nadobličiek (13, 14)

Znaky	Adenóm	Karcinóm	Fechromocytóm	Metastázy
Tvar	okružly/oválny	nepriavidelný	okružly/oválny	nepriavidelný/gulatý
Ohraničenie	ostré	neostré/ostre	ostré	neostré/ostre
Štruktúra	homogénna	nekrózy, kalcifikácie	homogénne (menšie nádory), heterogénne (väčšie nádory) FEO: časté nekrózy, hemorágie v centre, v 10 % prítomné kalcifikácie	
Denzita	< 10 HU	> 10 HU (> 30 HU)		
„Washout“ (vyplavenie kontrastnej látky)	≥ 50 % za 10 minút	zvyčajne < 50 % za 10 minút FEO: v 1/3 môže byť washout podobný ako pri adenóme, avšak majú tendenciu k väčšiemu zosilneniu v arteriálnej a viac v portálnej venóznjej kontrastnej fáze		
Obsah lipidov (MR)	vysoký	neprítomný/malý FEO: MR v T1: mierne hypointenzívny, v T2 hyperintenzívny		
Progresia lézie	žiadny alebo pomalý rast	rýchly alebo veľmi rýchly rast	pomalý rast, rýchlejší ako pri adenómoch	zvyčajne rýchly rast

FEO – fechromocytóm; HU – Hounsfieldove jednotky; MR – magnetická rezonancia

Posúdenie glukokortikoidnej sekrécie

Diagnostika klinického CS aj miernej autonómnej nadprodukcie kortizolu (MACS) sa zakladá na zhodnotení klinického obrazu pacienta s vyslovením suspekcie na nadprodukcii kortizolu. U všetkých pacientov s AI je indikovaná realizácia 1 mg nočného dexametazónového supresného testu (DST) na vylúčenie nadprodukcie kortizolu. 1 mg DST je užitočný ambulantný skrínigový test, pri ktorom sa o 23:00 hod. podáva 1 mg dexametazónu. Normálnou odpoveďou (vylučujúcou CS) je hladina kortizolu v plazme nižšia ako 50 nmol/l medzi 8. a 9. hodinou ráno nasledujúceho dňa. Podľa usmernení ESE z roku 2023 nemusí byť realizácia DST nutná u chorých pacientov s obmedzenou dĺžkou života, vychádza to z niektorých dôkazov o zvyšovaní hladín kortizolu v sére po DST v súvislosti s narastajúcim vekom a znižovaním klinického významu MACS u pacientov nad 65 rokov (3). Hodnotenie výsledkov DST je odporúčané skôr ako hodnotenie kontinuálnej premennej než ako kategorické hodnotenie áno/nie.

Pacienti s hladinou kortizolu v sére po 1 mg DST nad 50 nmol/l predstavujú pacientov s MACS bez potreby ďalšej stratifikácie podľa stupňa post-dexametazónovej hladiny kortizolu. U týchto pacientov je odporúčané potvrdenie nezávislosti od produkcie ACTH, a to preukázaním suprimovanej rannej plazmatickej hladiny ACTH alebo hladiny ACTH na dolnej hranici normy a zopakovaním DST na potvrdenie MACS. Pre klinický manažment je však hlavným faktorom pri rozhodovaní prítomnosť komorbidít potenciálne spojených s hyperkortizolizmom (AH, obezita, poruchy glukózového metabolizmu, dyslipidémia, osteoporóza), vek a preferencie pacienta (3). U pacienta s MACS s unilaterálnym adrenálnym tumorom je odporúčané diskutovať o možnosti chirurgického riešenia s pacientom, s ohľadom na posúdenie prípadných prítomných komorbidít. Zváženými faktormi pri rozhodovaní sa o chirurgickej liečbe by mali byť vek, pohlavie, zdravotný stav pacienta, nesupresibilita v DST, závažnosť komorbidít a preferencie pacienta (3). Vo všetkých prípadoch má byť indikácia na chirurgickú liečbu stanovená na základe diskusie v multidisciplinárnom tíme (3).

Posúdenie katecholamínovej sekrécie

Diagnostika FEO sa zakladá na vyšetrení voľných plazmatických metanefrínov alebo frakcionovaných močových metanefrínov. Výhodou stanovenia plazmatických metanefrínov je ich lepšia špecifita v porovnaní s močovými. Drobné FEO ale nemusia vykazovať 2 – 3násobné zvýšenie metanefrínov voči norme. Smernica ESE z roku 2023 neodporúča meranie voľných plazmatických alebo močových frakcionovaných metanefrínov u pacientov s AI s ≤ 10 HU na nekontrastnom CT vyšetrení (3).

Posúdenie aldosterónovej sekrécie

U pacientov s artériovou hypertenziou alebo nevysvetliteľnou hypokaliémiou by mal byť vylúčený primárny hyperaldosteronizmus a to stanovením pomeru aldosterón/renín (ARR) v plazme. Podrobnosti sú uvedené v odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti (13).

Posúdenie androgénovej sekrécie

Vyšetrenie nadobličkových androgénov je indikované u pacientov, u ktorých je na základe zobrazovacích alebo klinických charakteristík podozrenie na ACC. Vyšetrujú sa nadobličkové androgény a to najmä DHEA a DHEAS. Prídavnú hodnotu v rozlíšení ACC od ostatných lézií môže priniesť aj stanovenie spektra steroidných hormónov vrátane ich prekursorov pomocou hmotnostnej spektrometrie s kvapalinovou chromatografiou, bohužiaľ toto vyšetrenie je k dispozícii iba v niektorých centrách.

Komplexný vývojový diagram s podrobnosťami o manažmente pacientov AI (podľa usmernení ESE 2023) je znázornený na Obr. 1.

Liečba

Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je indikovaná pri suspektne malígnych tumoroch, ako aj pri hormonálne aktívnych adrenálnych tumoroch (14). Kritérium pre voľbu operačného prístupu je morfológické hladisko. Rozhodnutie o operačnom prístupe závisí najmä na skúsenostiach daného pracoviska. Chirurgická liečba sa najčastejšie vykonáva pomocou laparoskopie z bočného alebo zadného prístupu (85 % výkonov) (1,4). Indikáciou otvorenej adrenalectómie sú: invazívny karcinóm nadobličiek (riziko diseminácie) a reoperácia nadobličiek (4). Realizovať minimálne invazívnu adrenalectómiu je odporúčané u pacientov s jednostranným adrenálnym tumorom s rádiologickou suspekciou malignity a veľkosťou tumoru ≤ 6 cm a zároveň bez preukázania invázie (3). Adrenalectómia by mala byť vykonaná skúseným špecializovaným chirurgom s veľkým počtom prevedených výkonov. U pacientov nespádajúcich do uvedených kategórií je odporúčaná diskusia so skúseným špecializovaným chirurgom v rámci multidisciplinárneho tímu.

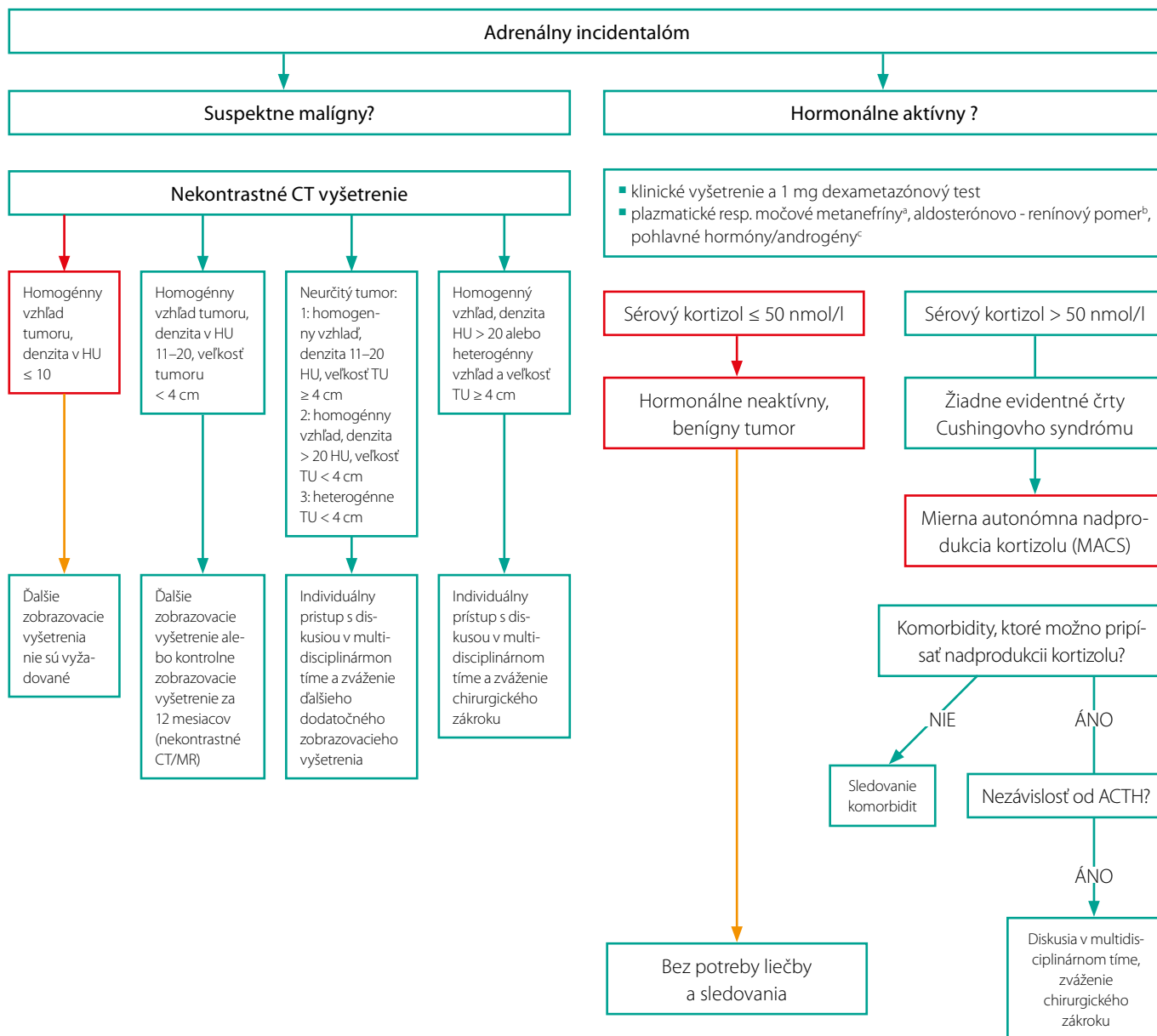
V prípade realizácie operačného výkonu u pacientov s MACS by títo pacienti mali byť perioperačne prekrytí záťažovou dávkou glukokortikoidov (rovnako ako v prípade pacientov s CS) a mali by byť sledovaní endokrinológom až do obnovenia osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky (3). Pacientov s FEO je nutné predoperačne zaistiť alfablokátormi (a prípadne podľa potreby aj betablokátormi) (14). Títo pacienti by mali byť operovaní len v centrách, ktoré majú dostatočné skúsenosti s operáciami týchto tumorov.

Ďalší postup u pacientov s AI

Benígne adrenálne tumory sú charakterizované homogénnym vzhľadom a denzitou ≤ 10 HU na nekontrastnom CT bez ohľadu na ich veľkosť. V usmerneniach ESE z roku 2023 bolo kritérium veľkosti (< 4 cm) odstránené (3). V prípade splnenia vyššie uvedených charakteristík adrenálneho tumoru sa neodporúča vykonávať ďalšie zobrazovacie vyšetrenia. Dôkazy naznačujú, že denzita tumoru ≤ 10 HU je prítomná iba pri benígnych adrenálnych tumoroch (3).

Hormonálne inaktívne adrenálne tumory s homogénnym vzhľadom, s denzitou 11 až 20 HU na nekontrastnom CT a veľkosťou < 4 cm vyžadujú okamžité dodatočné zobrazovacie vyšetrenie (3). Ak dodatočné zobrazenie potvrdí benígny adrenálny tumor, ďalšie sledovanie sa neodporúča. Realizácia následného nekontrastného CT vyšetrenia

Obr. 1. Manažment pacientov s incidentálomami nadobličiek (15)



ACTH – adrenokortikotropný hormón, CT – počítačová tomografia, HU – Hounsfieldova jednotka, MR – magnetická rezonancia, TU – tumor

a) Len pri TU nadobličiek s > 10 HU na nekontrastnej počítačovej tomografii (CT); b) len u pacientov s artériovou hypertenziou alebo hypokaliémiou; c) len u pacientov s nálezmi suspektnými pre adrenokortikálny karcinóm

o 12 mesiacov neskôr by mohla byť alternatívnym prístupom (3). Dôkazy naznačujú, že viac ako 90 % homogénnych adrenálnych tumorov je pri absencii extraadrenálnej malignity benígnych, ak je ich denzita nižšia ako 20 HU. Optimálne zobrazovacie metódy druhej línie na určenie malignity však neboli objasnené. Preto sú potrebné ďalšie štúdie na identifikáciu ďalších zobrazovacích metód, ktoré sa majú začleniť do rozhodovacieho procesu.

Neurčité adrenálne tumory

Neurčitý adrenálny tumor je charakterizovaný ako:

1. tumor s homogénnym vzhľadom, denzitou 11 až 20 HU na nekontrastnom CT a veľkosťou $\geq 4 \text{ cm}$,
2. tumor s homogénnym vzhľadom, denzitou > 20 HU a veľkosťou $< 4 \text{ cm}$,
3. heterogénny tumor s veľkosťou $< 4 \text{ cm}$.

3. heterogénny tumor s veľkosťou $< 4 \text{ cm}$.

Usmernenie ESE z roku 2023 navrhuje individualizáciu prístupu k pacientovi s neurčitým adrenálnym tumorom zahŕňajúcu diskusiu v multidisciplinárnom tíme s uprednostnením realizácie okamžitého ďalšieho zobrazovacieho vyšetrenia (3). To odráža snahu vykonávať presnejšie počiatočné hodnotenia s následným zvážením chirurgickej liečby.

Vhodnou alternatívou, ak sa pacient rozhodne nepodstúpiť adrenalectómiu, je jedenkrát zopakovať nekontrastné CT alebo MR vyšetrenie s odstupom 6 až 12 mesiacov. Chirurgická liečba prichádza do úvahy, ak sa adrenálny tumor v tomto období výrazne zväčší. Rast adrenálneho tumoru naznačujúci malignitu je charakterizovaný podľa usmernení ESE 2023 zväčšením maximálneho priemeru tumoru o $> 20\%$ a $\geq 5 \text{ mm}$ (3).

Ak adrenálne tumory rastú pod touto prahovou hodnotou, môže sa vykonať ďalšie zobrazovanie s odstupom 6 až 12 mesiacov.

Tumory suspektné z malignity

Adrenálne tumory s homogénnym vzhľadom s CT denzitou > 20 HU alebo s heterogénnym vzhľadom a veľkosťou nad 4 cm predstavujú suspektné malígne adrenálne tumory. Preto je v týchto prípadoch odporučená diskusia v multidisciplinárnom tíme (3). Vo väčšine prípadov je riešením bezprostredná chirurgická liečba, ale u niektorých prípadov môže byť alternatívou kontrolné zobrazovacie vyšetrenie. Pred chirurgickým výkonom je odporučená realizácia kompletného stagingu vrátane doplnenia minimálne CT vyšetrenia hrudníka a/alebo 18-FDG-PET/CT vyšetrenia (3). Pokiaľ nie je chirurgické riešenie realizované, je odporučené ďalšie zobrazovacie vyšetrenie v intervale 6 až 12 mesiacov.

Špeciálne okolnosti

Bilaterálne adrenálne incidentalómy

U pacientov s bilaterálnymi AI je odporučená realizácia rovnakých klinických a hormonálnych vyšetrení ako u pacientov s jednostrannými AI. Tento nový prístup pri bilaterálnych ochoreniach je navrhnutý v usmernení ESE 2023 v prípadoch s nasledujúcimi rádiologickými a hormonálnymi výsledkami:

1. bilaterálna (makronodulárna) hyperplázia,
2. bilaterálne adenómy nadobličiek,
3. dva morfológicky podobné, ale neadenómové nadobličkové tumory,
4. dva morfológicky odlišné tumory nadobličiek.

U pacientov, ktorí nepatria ani do jednej z uvedených kategórií, je potrebný individualizovaný prístup a postup (3).

U pacientov s bilaterálnou adrenálnou hyperpláziou bez autonómnej sekrécie kortizolu je navrhované stanovenie plazmatických hladín 17-hydroxyprogesterónu na vylúčenie kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH) v dôsledku deficitu 21-hydroxylázy.

U pacientov s bilaterálnou makronodulárnou hyperpláziou alebo s bilaterálnymi adenómami je odporučené zhodnotenie komorbidít s potenciálnym vzťahom k MACS.

U pacientov s bilaterálnymi metastázami, lymfómami, infiltratívnymi zápalovými ochoreniami a hemorágiami je odporučené vylúčenie adrenokortikálnej insuficencie (3).

Adrenálne incidentalómy u mladých a starších pacientov

U tehotných žien, u dospelých pacientov < 40 rokov je odporučené urgentné vyšetrenie nadobličiek z dôvodu vyššej pravdepodobnosti malignity a klinicky významnej hormonálnej nadprodukcie. U detí, dospievajúcich a tehotných žien je vhodnejšie použitie MR namiesto CT vyšetrenia. U pacientov s adrenálnymi tumormi neurčitej povahy u detí, adolescentov, tehotných žien a dospelých pacientov < 40 rokov je odporučená chirurgická liečba (3). U mladých pacientov na rozdiel od pacientov s AI > 50 rokov by sa malo zväžiť 1 kontrolné zobrazovacie vyšetrenie po 12 mesiacoch aj pri pravdepodobne benígnom tumore nadobličiek (3).

Na druhej strane, menší AI u staršieho pacienta bez anamnézy extraadrenálnej malignity možno predpokladať ako nízko rizikový z hľadiska malignity. Vyšetrenie u starších pacientov je potrebné urýchliť len vtedy, ak existujú jasné známky podozrenia na malignitu. Rozsah hormonálneho a zobrazovacieho vyšetrenia by sa mal zväžiť v pomere ku klinickému stavu pacienta a očakávanému prospechu ďalšieho vyšetrenia (3). Vyšetrenia a ďalší celkový manažment pacientov so zlým celkovým zdravotným stavom by mal byť úmerný potenciálnemu klinickému benefitu.

Adrenálne tumory neurčitej povahy s extraadrenálnym malígnym ochorením v anamnéze

U pacientov s adrenálnymi tumormi neurčitej povahy a extraadrenálnym malígnym ochorením v anamnéze, u ktorých by prípadný dôkaz malígnej povahy tumoru ovplyvnil ďalší klinický postup, je navrhovaná realizácia 18FDG-PET/CT, chirurgická resekcia alebo biopsia (3).

Záver

Adrenálne incidentalómy predstavujú v súčasnosti bežnú endokrinnú diagnózu. Manažment AI výrazne pokročil v priebehu rokov s aktualizovanými usmerneniami zameranými na optimalizáciu diagnostických procesov a terapeutických postupov. Najmä usmernenie ESE z roku 2023 zdôrazňuje potrebu individualizovaných prístupov pred štandardizovanými, pričom sa zavádzajú kľúčové modifikácie hormonálnych hodnotení, hodnotenia rizika malignity a chirurgickej liečby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** Ne.

LITERATÚRA

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020;41(6):775-820. Available from DOI: 10.1210/edrv/bnaa008.
2. Alexandraki A, Grossman A. Adrenal Incidentalomas: „The Rule of Four“. *Clin Med.* 2008;8:201-204. Available from DOI: 10.7861/clinmedicine.8-2-201.
3. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189:G1-42. Available from DOI: 10.1093/ajendo/lvad066.
4. Ceccato F, Barbot M, Scaroni C, et al. Frequently asked questions and answers (if any) in patients with adrenal incidentaloma. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(12):2749-2763. Available from DOI: 10.1007/s40618-021-01615-3.
5. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(11):894-902. Available from DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4
6. Reimondo G, Castellano E, Grosso M, et al. Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz284. Available from doi:10.1210/clinem/dgz284
7. Pelsma ICM, Fassnacht M, Tsagarakis S, et al. Comorbidities in mild autonomous cortisol secretion and the effect of treatment: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2023; 189(4):S88-S101. Available from DOI: 10.1093/ajendo/lvad134
8. Lazúrová I, Payer J, Páleníková P. Adrenálne incidentalómy: štandardný postup. *MZ SR* 2020.

9. Zavatta G, Vicennati V, Altieri P, et al. Mild autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and risk of fragility fractures: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2023; 188(4):343-352. Available from DOI: 10.1093/ejendo/lvad038.

10. Elbanan MG, Javadi S, Ganeshan D, et al. Adrenal cortical adenoma: current update, imaging features, atypical findings, and mimics. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(4):905-916. Available from DOI: 10.1007/s00261-019-02215-9.

11. Lanoix J, Djelouah M, Chocardelle L, et al. Differentiation between heterogeneous adrenal adenoma and non-adenoma adrenal lesion with CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2022; 47(3):1098-1111. Available from DOI: 10.1007/s00261-022-03409-4.

12. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med*. 2021; 62(8):1033-1042. Available from DOI: 10.2967/jnumed.120.259689.

13. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the working group on endocrine hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020; 38(10): 1919-1928. Available from DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510.

14. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, et al. *Williams Textbook of endocrinology*. 14th edition. Elsevier 2020; ISBN 978-0-323-55596-8.

15. Park SS, Kim JH. Recent Updates on the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023;38(4):373-380. Available from DOI: 10.3803/EnM.2023.1779.

VZDĚLÁVEJTE SE ON-LINE a získejte kredity

- získejte 2–12 kreditů za kurz
- vyberte si z různých medicínských specializací
- vzdělávejte se dle svých časových možností

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



www.solen.cz



On-line
vzdělávání

Poruchy sekrece rastového hormonu a ich vplyv na kostnú kvalitu

Juraj Payer¹, Peter Jackuliak¹, Peter Vaňuga^{1,2}, Martin Kužma¹

¹V. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava

²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

V tomto článku sa venujeme endokrinne sprostredkovanej osteoporóze spôsobenej poruchami sekrece rastového hormonu (RH); nedostatku rastového hormonu u dospelých a akromegálii. RH a inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1) stimulujú lineárny rast kostí prostredníctvom komplexných hormonálnych interakcií a aktivujú epifyzové prechondrocyty. GH prostredníctvom receptorového aktivátora jadrového faktora-kappaB (RANK), jeho ligandu (RANK-L) a osteoprotegerínového systému stimuluje produkciu osteoprotegerínu a jeho akumuláciu v kostnej matrici. Nesprávna funkcia tohto mechanizmu môže viesť k špecifickému poškodeniu kostí. Primárnym problémom kostného postihnutia pri poruchách sekrece rastového hormonu je riziko osteoporotických fraktúr, preto je dôležité posúdiť kvalitu kosti, ktorá lepšie odráža skutočnú predispozíciu pacienta na fraktúru. Metódou odhadu kvality kostí z DXA skenov bedrovej chrbtice je trabekulárne kostné skóre (TBS). Pri akromegálii TBS lepšie definuje riziko zlomeniny, pretože BMD je normálna alebo dokonca zvýšená. TBS pomáha sledovať efekt liečby rastovým hormónom a vitamínom D. Napriek týmto zisteniam by sa TBS nemal používať samostatne, ale je potrebné komplexné zváženie všetkých rizikových faktorov zlomenín, BMD a markerov kostného obratu.

Kľúčové slová: rastový hormón, inzulínu podobný rastový faktor-1, kosť, mikroštruktúra kosti, trabekulárne kostné skóre.

Growth hormone secretion disorders and their impact on bone quality

In this article, we address endocrine-mediated osteoporosis caused by disorders of growth hormone (GH) secretion; growth hormone deficiency in adults and acromegaly. GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) stimulate linear bone growth through complex hormonal interactions and activate epiphyseal prechondrocytes. GH stimulates the production of osteoprotegerin and its accumulation in the bone matrix through the receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), its ligand (RANK-L) and the osteoprotegerin system. Incorrect function of this mechanism can lead to specific bone damage. The primary problem of bone involvement in disorders of GH secretion is the risk of osteoporotic fractures, so it is important to assess the quality of the bone, which better reflects the actual predisposition of the patient to fracture. The method for estimating bone quality from DXA scans of the lumbar spine is the trabecular bone score (TBS). In acromegaly, TBS better defines fracture risk because BMD is normal or even elevated. TBS helps to monitor the effect of treatment with growth hormone and vitamin D. Despite these findings, TBS should not be used alone, but a comprehensive consideration of all fracture risk factors, BMD and markers of bone turnover is required.

Key words: growth hormone, insulin-like growth factor-1, bone, bone microstructure, trabecular bone score.

Sekundárna endokrinne podmienená osteoporóza

Osteoporóza je charakterizovaná nízkou kostnou hmotou a zhoršením mikroarchitektúry kosti, čo vedie ku krehkosti kostí a predispo-

zícii k zlomeninám. Sekundárna osteoporóza je definovaná ako nízka kostná hmotu s mikroarchitektonickými zmenami v kosti, ktoré vedú k fraktúram v dôsledku iného základného ochorenia alebo liečby. V populácii s osteoporózou má 30 % žien a až 80 % mužov sekun-

dárnu príčinu osteoporózy. U všetkých pacientov je dôležité vylúčiť sekundárnu osteoporózu, pretože manažment ochorenia sa môže líšiť (1). Najčastejšie endokrinné ochorenia spojené s osteoporózou sú: osteoporóza vyvolaná glukokortikoidmi, hypertyreóza, hypogonadizmus, hyperparatyreóza, diabetes mellitus, deficit rastového hormónu a akromegália. V tomto prehľade sú uvedené posledné dva stavy a ich vplyv na kosť, najmä kostnú mikroarchitektúru.

Deficit rastového hormónu u dospelých

RH pôsobí na cieľové tkanivá priamo alebo prostredníctvom inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1), ktorý je produkovaný väčšinou hepatocytmi. Liečba rastovým hormónom u dospelých s deficitom RH zvyšuje kostnú minerálnu hustotu (BMD) a pravdepodobne znižuje riziko osteoporotických zlomenín (6-14). Chýba však jasné vysvetlenie osteopénie vyvolanej deficitom RH, účinkov tohto nedostatku na kvalitu/architektúru kostí a ako môže liečba RH ovplyvniť BMD a kostnú architektúru (15). RH stimuluje lineárny rast kostí prostredníctvom komplexných hormonálnych interakcií a aktivuje epifyzové prechondrocyty. RH prostredníctvom receptorového aktivátora jadrového faktora-kappaB (RANK), jeho ligandu (RANK-L) a osteoprotegerínového systému stimuluje produkciu osteoprotegerínu a jeho akumuláciu v kostnej matrici. IGF-1 a RH ovplyvňujú reguláciu prestavby kostí počas celého života. Anabolické účinky RH sú dôležité na dosiahnutie maximálnej kostnej hmoty a na dosiahnutie vhodnej mikroarchitektúry trabekulárnej kosti počas neskorej adolescencie a ranej dospelosti, ktorá ovplyvňuje riziko zlomenín počas života. Predchádzajúce štúdie preukazujú pozitívny účinok substitúcie RH na BMD, markery kostného obratu a riziko zlomenín (7, 9-11, 16-22). V našej predchádzajúcej multicentrickej prospektívnej štúdií (23) u 147 dospelých (priemerný vek 35 rokov) s deficitom RH počas 24-mesačnej substitučnej liečby rekombinantným ľudským RH (rhGH) sa hodnotil účinok rhGH na markery kostného obratu, BMD a TBS. Počas celej liečby boli hladiny IGF-1 v referenčnom rozsahu. Kostné markery sa významne zvýšili po 2 rokoch liečby. Nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v markeroch kostného obratu medzi pohlaviami a nástupom GHD. Významné zvýšenie BMD bedrovej chrbtice (L-chrbtica) bolo pozorované v 24. mesiaci liečby (0,88 g/cm² vs. 1,02 g/cm²; zvýšenie o 14 %, p<0,0001). Toto zvýšenie bolo signifikantne vyššie u mužov v porovnaní so ženami (+15 % u mužov vs. 10 % u žien, p=0,037). U mužských pacientov sa zaznamenal počiatočný pokles BMD. Celková BMD stehennej kosti (TF) po 2 rokoch vzrástla o 6,7 % (0,86 g/cm² vs. 0,93, p=0,05) (pozri obrázok 2). Skenovanie BMD lumbálnej chrbtice sa analyzovalo v podskupine (N=32, 19 mužov, 15 AO-GHD) pacientov, aby sa získal TBS. Po dvoch rokoch liečby rhGH sa pozoroval nárast o 4 % (p=0,02).

Predpokladá sa, že existuje potenciálny vzťah nedostatku vitamínu D s deficitom RH a je známe, že IGF-1 stimuluje renálnu 1 α -hydroxylázu a môže týmto mechanizmom ovplyvňovať kostný metabolizmus (24). Túto skutočnosť podporuje analýza detí s rachitídou, u ktorých sa po liečbe vitamínom D výrazne zvýšil sérový IGF-1 (25, 26). Asociácie medzi hladinami 25(OH)D a IGF-1 boli nájdené u zdravých jedincov (27, 28) a pacientov s aktívnou akromegáliou (29). V jednej retrospektívnej analýze (30) sa zistilo, že jedinci s deficitom RH s hladinami 25(OH)D pod

15 ng/ml majú významne nižšie hladiny IGF-1 ako tí, ktorých 25(OH)D bolo nad 15 ng/ml. Vzhľadom na to je pravdepodobné, že vitamín D ovplyvňuje kostnú odpoveď na substitúciu rhGH. Naša ďalšia štúdia (31) s 57 pacientmi s AO-GHD (29 mužov/28 žien, priemerný vek 34,4 rokov) liečených rhGH počas 24 mesiacov ukázala potenciálne priaznivé účinky dostatočných hladín 25(OH)D3 na mikroarchitektúru kostí, meranej pomocou TBS. Všetci pacienti dostávali rhGH v štandardnom IGF 1-normalizujúcom rhGH substitučnom režime a boli rozdelení podľa hladín 25(OH)D do dvoch skupín s limitom definovaným ako 50. percentil v každom časovom bode sledovania. 25(OH)D3 sa merali na začiatku a v 12. a 24. mesiaci liečby. Hladina 25(OH)D3 v sére bola hodnotená chromatografickým stanovením na jednoduchom izokratickom HPLC systéme s UV detekciou. Aby sa predišlo zjavnému nedostatku vitamínu D a nežiaducemu účinku sekundárnej hyperparatyreózy, pacienti s nedostatkom vitamínu D na začiatku, definovaným ako hladina cirkulujúceho 25(OH)D < 50 nmol/l, dostávali cholekalciferol 800 IU a vápnik 1000 mg denne podľa odporúčania Medzinárodnej spoločnosti pre osteoporózu (IOF).

V celej populácii štúdie po 24 mesiacoch hradenia RH sa LS BMD zvýšila o 7,6 % a TH BMD sa zvýšila o 4,5 % (obe p < 0,05), nebol pozorovaný žiadny významný vplyv na TBS. Medzi TH nebol žiadny rozdiel. Podľa hladiny 25(OH)D nebol žiadny rozdiel medzi TH a LS BMD zmenou po 24 mesiacoch. Pozoroval sa však významný rozdiel v zmene TBS oproti východiskovej hodnote na základe stavu vitamínu D. Subjekty nad 50. percentilom 25(OH)D mali zvýšenie TBS o +1,39 \pm 3,6 % (priemerná hodnota TBS 1,37 \pm 0,13) v porovnaní s poklesom TBS o -1,36 \pm 5,6 % (priemerná TBS 1,29 \pm 0,15) u subjektov, ktorých 25(OH)D bolo pod 50. percentilom (p<0,05). Obmedzením práce je nevyužitie takzvaná stratégia „treat to target“ na suplementáciu vitamínu D. Je pravdepodobné, že napriek poskytovaniu bežne odporúčanej dennej dávky cholekalciferolu mnohí z našich účastníkov s nedostatkom vitamínu D pravdepodobne nedosiahli optimálne hladiny 25(OH)D. Je možné, že skupina s nízkym obsahom 25(OH)D mala nedostatok vitamínu D napriek suplementácii, čo viedlo k poklesu TBS napriek dennej suplementácii. Avšak rozdielny účinok RH na TBS bol pozorovaný so zvýšením TBS iba v kohorte s 25(OH)D nad 50. percentilom. Preto je možné, že optimálny účinok liečby RH na zlepšenie kvality kostí, reprezentovaný TBS, sa u dospelých s GHD dosiahne len u tých, ktorí majú dostatočné hladiny 25(OH)D. Na vyriešenie tohto problému sú potrebné ďalšie štúdie.

Akromegália

Na rozdiel od deficitu RH nie je prekvapujúce, že v minulosti sa predpokladali pozitívne účinky hypersekrécie RH na kosť (32-34). Neskôr, niekoľko štúdií zistilo zvýšenú prevalenciu asymptomatických zlomenín stavcov u pacientov s akromegáliou, bez ohľadu na kostnú minerálnu BMD alebo aktivitu ochorenia (35-37). Pacienti s akromegáliou majú zvýšené markery kostného obratu (38-40), ale BMD nemusí adekvátne odhadnúť riziko zlomeniny (41). Niekoľko kvantitatívnych štúdií počítačovej tomografie u pacientov s akromegáliou zistilo v porovnaní so zdravými kontrolami horšie parametre trabekulárnej kosti, ako vyššia separácia trabekulárnej kosti, znížený počet trabekulárnej kosti a objem kosti na objem tkaniva (42). Tieto závery podporujú štúdie s tzv.

mikroidentáciou kostí (43) a TBS (44, 45). Nakoniec, kostná histomorfometria u pacientov s akromegáliou s VF ukázala zhoršené parametre trabekulárnej kosti (znížená hrúbka trabekulárnej trabekuly a zvýšená trabekulárna separácia) a tiež zvýšenú hrúbku kôry a pórovitosť medzi subjektmi s akromegáliou v porovnaní so zdravými dospelými zodpovedajúceho veku (46).

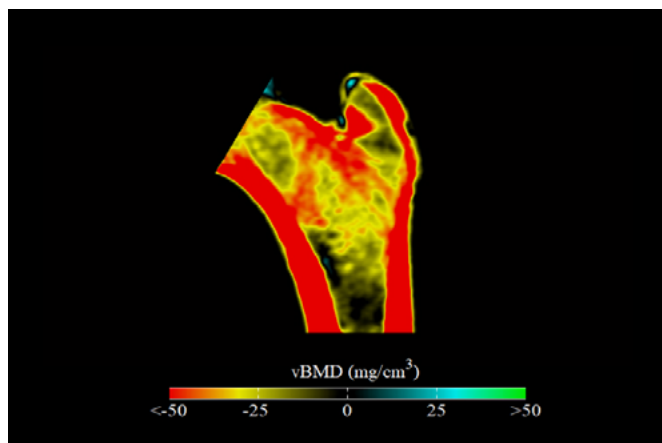
V našej prierezovej štúdií sa porovnávali kostné parametre merané denzitometricky a odvodené od plošných scanov BMD, trabekulárne kostné skóre (TBS) a 3D-DXA u pacientov s akromegáliou (47).

3D-DXA je metódou, ktorá využíva 3D štatistický model tvaru a hustoty proximálneho femuru zostavený z databázy QCT skenov kaukazských mužov a žien. Tento 3D štatistický model sa aplikuje do skenu DXA bedra, aby sa získal 3D QCT špecifický model proximálneho femuru pre pacienta. Z uvedenej analýzy je možné získať informáciu o volumetrickej BMD trabekulárnej kosti, hrúbke kortikális ako aj povrchovej BMDv oblasti proximálneho femuru.

Do štúdie s akromegáliou bolo zaradených 106 pacientov (priemerný vek 56,6 rokov, BMI 30,2 kg/m²) a 104 kontrolných jedincov (priemerný vek 54,06 rokov, 28,4 BMI kg/m²). Pacienti s akromegáliou boli ťažší, mali vyššie hladiny IGF-1 a P1NP, ale nižšie hladiny LH, FSH, TSH, ACTH (všetky $p < 0,05$). Pokiaľ ide o plošné parametre kostí DXA, pacienti s akromegáliou mali významne nižšie ($p < 0,05$) aBMD a TBS bedrovej chrbtice v porovnaní s kontrolami, zatiaľ čo pri aBMD v krčku stehennej kosti a v celom bedrovom kĺbe neboli pozorované žiadne rozdiely. Použitím prístupu 3D modelovania mali pacienti s akromegáliou silnejšiu hrúbku kortikális (Cth) na krčku stehennej kosti ($p < 0,05$) aj TH ($p \leq 0,001$), ale významne nižšiu trabekulárnu volumetrickú (v) BMD na oboch miestach [krk ($p < 0,05$) a TH ($p < 0,001$)]. Po úprave na hmotnosť zostali LS aBMD, TBS a TH Trabekulárna vBMD významne nižšie ($p = 0,0048$, $< 0,0001$ a $< 0,0001$ v uvedenom poradí) u pacientov s akromegáliou v porovnaní so zdravými kontrolami. Na rozdiel od toho, Cth (na TH a krku) zostala významne hrubšia ($p = 0,006$) u pacientov s akromegáliou ako u kontrol.

Ak vezmeme do úvahy iba kostné parametre (2D a 3D), najlepším multivariačným modelom, ktorý rozlišuje pacientov s akromegáliou a bez nej, zahŕňal parametre TBS, trabekulárnu vBMD a hrúbku kortikális, zatiaľ čo aBMD LS a hmotnosť boli z modelu vylúčené. Táto štúdia ukazuje, že pacienti s akromegáliou po multivariačnej analýze majú nižšiu TBS, trabekulárnu vBMD a vyššiu Cth, merané novou metódou 3D-DXA, v porovnaní so zdravými kontrolami. TBS vykazovalo najlepšiu citlivosť na rozlíšenie medzi subjektmi s akromegáliou a bez nej, čo dokazuje vhodnosť TBS ako markera kostnej mikroarchitektúry pri tejto forme sekundárnej osteoporózy. V celom súbore akromegalikov bolo rozpoznávaných 22 vertebrálnych fraktúr (VF) (13 subjektov s akromegáliou). U týchto subjektov po úprave podľa veku zostali práve parametre kortikálnej kosti (viď obrázok 1) významne asociované s rizikom VF (OR= 2,69 [1,07-6,78], 2,84 [1,24-6,51] a 2,38 [1,11-5,10] pre neck aBMD, kortikálnu povrchovú a volumetrickú BMD v oblasti proximálneho femuru, v danom poradí. Na základe uvedenej práce ako aj viacerých novších prác sa domnievame že kortikálna kosť takisto môže zohrávať dôležitú úlohu pri predikcii VF u akromegalikov.

Obr. 1. Zmeny volumetrickej BMD v oblasti proximálneho femuru u pacientov s akromegáliou a VF merané pomocou 3D-DXA. Najvýraznejšia redukcia je viditeľná pri kortikális; zdroj: archív autora



V ďalšej práci (48) sme prospektívne sledovali tohto súboru pacientov, pričom v sledovaní zostalo 70 pacientov s akromegáliou. Každý subjekt mal zmeranú aBMD L1-4 chrbtice, krčka stehennej kosti a celého bedra (TH) pomocou DXA a tiež sa meranie TBS a 3D-DXA. Výsledky štúdie sa hodnotili v dvoch časových bodoch – východiskový stav a 24. mesiac. U trinástich pacientov, z ktorých deväť s kontrolovaným ochorením, bola pozorovaná VF bez ohľadu na časové obdobie štúdie. Zároveň sme pozorovali zníženie TBS, sBMD, krčnej trabekulárnej vBMD, TH a krčnej kortikálnej vBMD u pacientov s VF v porovnaní bez VF ($p < 0,05$). Multivariantná analýza predikcie zlomeniny ukázala kortikálnu vBMD ako najlepší parameter predikcie zlomeniny. Zároveň, sme zistili že TBS bolo negatívne asociované s glykémiou nalačno a glykovaným hemoglobínom v každom časovom bode počas sledovania. Ako jedna z mála prác, táto štúdia preukázala, že VF pri akromegálii sú asociované so zmenami v kortikálnom kompartmente kosti, ako sme dokázali pomocou 3D-DXA. Navyše, zaujímavým zistením bolo, že TBS bolo silne negatívne asociované s metabolizmom glukózy, čo naznačuje, že diabetes by mohol viesť k poškodeniu trabekulárnej kosti.

Záver

Liečba deficitu RH pomocou rhGH vedie k zvýšeniu BMD na všetkých miestach. RhGH má dvojfázový účinok na kosť; reprezentovaná počiatočnou fázou spojenou so zvýšením kostnej resorpcie a poklesom BMD a druhou fázou charakterizovanou zvýšením tvorby kostí a BMD, zvyčajne po 6–12 mesiacoch liečby. V našich štúdiách sa pozoroval pozitívny vplyv na BMD a mikroštruktúru kostí, ako bolo hodnotené pomocou TBS. Iná štúdia ukazuje, že pozitívny účinok GH na TBS je zachovaný len vtedy, keď sa dosiahnu dostatočné hladiny vitamínu D. Akromegália je spojená so zvýšenou prestavbou kostí a výrazne vyššou prevalenciou vertebrálnych fraktúr. Možnosť použiť TBS na rozlíšenie pacientov s akromegáliou, ktorí sú ohrození vertebrálnymi zlomeninami, je ďalším nástrojom do bežnej klinickej praxe. Podľa výsledkov štúdií sa TBS javí ako vhodná náhrada kostnej mikroštruktúry a tým aj rizika fraktúr u pacientov s poruchami sekrece rastového hormónu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** Ne. **Projednáni etickou komisí:** Ano.

LITERATÚRA

- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(3):R131-51.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9.
- Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013;57(1):232-6.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(1):77-85.
- McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-8.
- Rosen T, Wires L, Wilhelmsen L, et al. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *ClinEndocrinol(Oxf)*. 1994;40(1):111-6.
- Arwert LI, Deijen JB, Muller M, et al. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. *HormBehav*. 2005;47(3):343-9.
- Touskova V, Klouckova J, Durovcova V, et al. The possible role of mRNA expression changes of GH/IGF-1/insulin axis components in subcutaneous adipose tissue in metabolic disturbances of patients with acromegaly. *Physiological research*. 2016;65(3):493-503.
- Conway GS, Szarras-Czapnik M, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *EurJ Endocrinol*. 2009;160(6):899-907.
- Elbornsson M, Gotherstrom G, Franco C, et al. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *EurJ Endocrinol*. 2012;166(2):181-9.
- Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L, et al. Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. *J EndocrinolInvest*. 2008;31(2):94-102.
- Krantz E, Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K. Effect of Growth Hormone Treatment on Fractures and Quality of Life in Postmenopausal Osteoporosis: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3251-9.
- Mo D, Fleseriu M, Qi R, Jia N, et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):331-8.
- Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA, et al. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with growth hormone deficiency (GHD): the Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):727-35.
- Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):852-60.
- Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J ClinEndocrinolMetab*. 1993;77(6):1671-6.
- Degerblad M, Bengtsson BA, Brannert M, et al. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone (GH) deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. *EurJ Endocrinol*. 1995;133(2):180-8.
- Jorgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Horml-GFRes*. 2011;21(2):69-75.
- Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *EurJ Endocrinol*. 2012;166(5):787-95.
- Davidson P, Milne R, Chase D, et al. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *ClinEndocrinol(Oxf)*. 2004;60(1):92-8.
- Clanget C, Seck T, Hinke V, et al. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. *ClinEndocrinol(Oxf)*. 2001;55(1):93-9.
- Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, et al. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. *J ClinEndocrinol-Metab*. 2001;86(7):3079-85.
- Kuzma M, Kuzmova Z, Zelinkova Z, et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2014;24(1):22-8.
- Joseph F, Ahmad AM, Ul-Haq M, et al. Effects of growth hormone administration on bone mineral metabolism, PTH sensitivity and PTH secretory rhythm in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(5):721-9.
- Bereket A, Cesur Y, Ozkan B, et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) is not regulated by parathyroid hormone and vitamin D in vivo: evidence from children with rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(1):17-20.
- Soliman AT, Al Khalaf F, Alhemaiddi N, et al. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism*. 2008;57(1):95-102.
- Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, et al. Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2004;36(1):48-53.
- Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(8):e200-3.
- Halupczok-Zyla J, Jawiarczyk-Przybylowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6:89.
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(6):767-72.
- Kuzma M, Binkley N, Bednarova A, et al. Trabecular Bone Score Change Differs with Regard to 25(OH)D Levels in Patients Treated for Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(8):951-8.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly--a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(2):155-9.
- Riggs BL, Randall RV, Wahner HW, et al. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1972;34(6):911-8.
- Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997;7(3):226-30.
- Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(10):1837-44.
- Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(8):3402-10.
- Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4808-15.
- Ueland T, Bollerslev J, Godang K, et al. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis. *European journal of endocrinology*. 2001;145(6):685-90.
- Stepan J, Marek J, Havranek T, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in acromegaly. *Clínica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1979;93(3):355-63.
- Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, et al. Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1997;12(10):1729-36.
- Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):384-94.
- Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, et al. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016;54(2):532-42.
- Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, et al. Bone material strength index as measured by impact microindentation is low in patients with fractures irrespective of fracture

site. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2017.

44. Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, et al. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. European journal of endocrinology. 2016;175(2):155-64.

45. Hong AR, Kim JH, Kim SW, et al. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. Osteoporosis international : a journal established as result of coo-

peration between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016;27(3):1123-9.

46. Carbonare LD, Micheletti V, Cosaro E, et al. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. Pituitary. 2018;21(1):56-64.

47. Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, et al. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. European journal of endocrinology. 2019;180(3):201-11.

48. Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, et al. Vertebral Fractures Occur Despite Control of Acromegaly and Are Predicted by Cortical Volumetric Bone Mineral Density. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(12):e5088-e96.

TABULKY PRO PŘEDPLATITELE

Od roku 2023 najdete na webu Vnitřního lékařství přehledné tabulky pro vaši praxi – s každým číslem přidáváme nejméně jeden soubor ke stažení.

Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si Vnitřní lékařství**
- 2 registrovat se na webu www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**
- 3 přihlásit se jako registrovaný předplatitel – v záložce vlevo se vám objeví tlačítko Tabulky pro předplatitele**

PREVZATO Z: Incidentalomy štítné žlázy
Vnitřní lékařství 2022;95(8):465-474
<https://doi.org/10.36290/vnit.2022.098>

Management tyreoidálních uzlů

Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Časová expozice	
Časová délka štítné žlázy v rodním nebo v anamnéze	
Signifikantně zvýšený bazální kalcitonin (bazilika Rebersteinova nebo s cut-off... < 4, MEN2 syndrom)	
Příznaky nález na krku a/nebo příznaky spojené s malignitou	
Čísloleté vyšetření: TR3 a více	
Ústřední struma? na dlouhodobě reaktivní tyrotoxikózu	
Věk	
Čísloletých předpokladů s malignitou	

U diferenciálních tyreoidálních nálezů (nodulárních) se klinicky signifikantní maligní charakter uzlu manifestuje častěji v metastatické fázi (40-45 let), nospok v starší věku (za 60 let) se většinou přísluší diferenciovaný mikrokarcinom neprogredující do klinicky signifikantního onemocnění

Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ÚLS JP

	Benigni	Vělní nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Charakteristika uzlu	Pravidelný cystoid bez vnitřní struktury	Spongiformní uzlík (bez dalších rizikových faktorů)	Solidní nebo solidně-cystický (bez nebo hypochogenní uzlí) bez dalších rizikových faktorů	Solidní hypochogenní uzlí s dalšími rizikovými faktory	Solidní hypochogenní uzlí s dalšími rizikovými faktory
Riziko malignity	< 1 %	< 3 %	3-10 %	10-20 %	20-90 %
FNAB	Ne (pouze jako symptomatologický zjištění)	Ne (zvaž > 2 cm)	> 1,5 cm	> 1,0 cm	> 1,0 cm (zvaž > 0,5 cm)
Sledování UZ	bežně vidět, tak > 1 cm, uká se dříve než za 2 roky	> 0,5 cm za 1-2 roky, pak za 3-5 let	Za 1/2-1 rok, pak za 1-2 roky		

UZ: ultrazvuk; FNAB: špičková štítná žláza směr jehly; ATA: American Thyroid Association; ČES ÚLS JP: Česká endokrinologická společnost; ÚLS JP: Ústřední lékařská společnost pro endokrinologii a diabetes mellitus; FNAB: finánsní nukleární biopsie; TR: tracheální rezonance; TR3: tracheální rezonance 3. stupně; TR4: tracheální rezonance 4. stupně; TR5: tracheální rezonance 5. stupně

Skórovací systém podle ACR-TIRADS

Kompozice	Echogenita	Teur	Okraj	Echogení ložiska (obrázky 9)
Cystický nebo téměř kompletně cystický uzlí	0 bodů	Anechogenní	0 bodů	Solidní nebo arhefaktý ocsu
Spongiformní	0 bodů	Hyperechogenní	1 bod	Teur
Smlíšený cysticko-solidní	1 bod	Hypochogenní	2 body	Ložiska kalcifikace
Solidní nebo téměř kompletně solidní	2 body	Sliné hypochogenní	3 body	Tečková echogení ložiska (nebo s mléčnými arhefaktý ocsu)

0 bodů → TR 1 (benigni) 2 body → TR 2 (neuspokojní) 3 body → TR 3 (nízká suspekce) 4-6 bodů → TR 4 (středně suspekce) > 7 bodů → TR 5 (vysoká suspekce)

ACR: American College of Radiology; TRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

DĚKEM PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie

Marek Štefan, Pavel Dlouhý

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17. 5. 2023)

Ambulantní parenterální antimikrobiální terapie (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy, dále OPAT) je moderní způsob protinfekční léčby, který snižuje potřebu hospitalizací, zvyšuje komfort pacienta a snižuje náklady, a to při zachování vysoké účinnosti a bezpečnosti. OPAT se používá

- u pacientů, kteří byli hospitalizováni a po stabilizaci stavu mohou být dále léčeni ambulantně,
- u pacientů, jejichž zdravotní stav umožňuje ambulantní léčbu od počátku.

OPAT je možné podávat za pravidelných (obvykle denních) návštěv v infuzním místě ve zdravotnickém zařízení. Další možností je aplikace antibiotika v domácím prostředí pacienta.

Indikací k OPAT jsou tyto situace:

- neexistuje perorální forma indikovaného antibiotika
- perorální forma antibiotika má horší biologickou dostupnost, nevýhodné PK/PD parametry, interakci s jinými perorálními léčivými
- perorální podání by bylo méně účinné nebo dosud nevedlo k úspěchu
- parenterální forma je nutná vzhledem k neutropenii či jiné formě imunosuprese nebo vzhledem k diagnóze (např. infekční endokarditida)
- perorální podání není možné vzhledem k achlorhydrii či jiné gastrointestinální dysfunkci nebo pacient perorální formu netoleruje
- je potřebná kontrola compliance pacienta jako ekvivalent DOT (daily observed therapy)

Diagnózy vhodné k OPAT

Postup je vhodný pro řadu infekčních diagnóz, jako jsou například: lymeská borelióza, infekce kůže a měkkých částí včetně syndromu diabetické nohy, infekce kloubů a kostí, infekční endokarditida, infekce močových cest, ORL infekce, abscesy v orgánech a tkáních či mykotické infekce.

Podmínky na straně pacienta

Ambulantní parenterální podávání antibiotik je možné u pacienta splňujícího tyto podmínky:

- stabilní klinický stav, který nevyžaduje hospitalizaci

- přítomnost infekce, u které je potřebné parenterální podávání antibiotika
- pro danou infekci je k dispozici parenterální forma antibiotika vhodná k ambulantnímu podávání
- pacient s ambulantní léčbou souhlasí a je schopen ji podstoupit (dojíždět do infuzního centra, má vhodné podmínky doma apod.)

Antibiotika vhodná pro OPAT

V případě podávání antibiotika v infuzním místě zdravotnického zařízení jsou použitelné přípravky s dlouhým eliminačním poločasem, které umožňují aplikaci jednou denně (Tab. 1). U pacientů s renální insuficiencí je možné využít díky prodloužené době eliminace i jiná antibiotika, než jsou uvedena v tabulce 1.

Pokud jsou antibiotika podávána parenterálně v domácím prostředí pacienta, je podmínkou dostatečná stabilita (Tab. 2), která umožní několikadenní skladování naředěného přípravku (většinou v lednici) a následně jednorázovou nebo kontinuální (12–24)hodinovou aplikaci pacientovi při pokojové teplotě. Pro kontinuální podání se volí zejména antibiotika s účinkem závislým na čase. Preferují se léčivé přípravky s dobrou snášenlivostí, resp. bezpečnostním profilem.

Formy aplikací při OPAT

Parenterální aplikace antibiotik je možná nitrosvalově (i. m.), krátkým nitrožilním bolusem (i. v., v minutách), ve formě krátké infuze (i. v., obvykle 20–60 minut) nebo kontinuální infuzí s využitím v lékárně předplněného elastomerního infuzoru.

OPAT je vhodný jak pro několikadenní antibiotickou léčbu (obvykle 5–10 dnů), tak k prodlouženým kúram v trvání 2–4–6 týdnů (hluboké abscesy, infekční endokarditida, infekce kostí a kloubů apod.).

OPAT tým

Pro poskytování OPAT je třeba vytvořit potřebné personální a materiální podmínky. Zdravotnické zařízení ustanoví OPAT tým, který zahrnuje lékaře se specializací či zájmem o léčbu infekcí (nejčastěji se jedná o infektologa, ale může jít o lékaře akutního příjmu / emergency, internistu, chirurga, ortopeda, pediatra apod.). V týmu jsou dále zdravotní sestry (pracující v infuzním

Tab. 1. Antibiotika pro ambulantní injekční podávání

Antibiotikum	Obvyklá dávka	Délka aplikace	Frekvence	Poznámka
Amikacin 500 mg, 1 g	15 mg/kg	30–60 min	1x denně	hladina před podáním < 3–5 mg/l
Azithromycin 500 mg	500 mg 1,5 g	60 minut 180 minut	1x denně 1x	
Ceftriaxon 1 g, 2 g	2–4 g	30–60 min	1x denně	
Dalbavancin	1. dávka 1 g 2. dávka 500 mg		1. den za týden	**
Daptomycin 350 mg, 500 mg	4–6 mg/kg#	30 min	1x denně	** #10 mg/kg u bakteremie
Ertapenem 1 g	1–(2) g	30 min	1x denně	
Gentamicin 80 mg, 240 mg	3–5 mg/kg	30 min	1x denně	hladina před podáním do < 2 mg/l
Lentocilin 2,4 MIO	2,4 MIU	i. m.	1x za 2 týdny	
Prokain penicilin 1,5 MIO	1,5 MIU	i. m.	1x denně	
Levofloxacin 500 mg	0,5–1 g	500 mg/60 min	1x denně	
Teikoplanin 400 mg	6–12# mg/kg	30 min	každých 12 hodin první 3 (až 5 ^a) dávek, dále 1x za 24 h	hladina před podáním 40–60 mg/l ** #u infekcí kostí, kloubů a endokarditidy
Flukonazol 200 mg, 400 mg	100–400 mg	30 min	1x denně	
Anidulafungin 100 mg	1. den 200 mg, další dny 100 mg	90 min	1x denně	
Caspofungin 50 mg, 70 mg	1. den 70 mg, dále 50 mg	60 min	1x denně	
Micafungin 100 mg	100–200 mg	60 min	1x denně	

** Při přípravě dalbavancinu, daptomycinu a teikoplaninu se nesmí protřepávat základní roztok, protože se účinná látka při tvorbě pěny usadí na vzduchové bublinky a není pak aplikována pacientovi. Pokud už k vytvoření pěny dojde, nechá se roztok 15 minut stát, dokud se pěna zcela nerozpustí.

Pozn.: V tabulce uvedená antibiotika lze s výjimkou dalbavancinu vykázat při ambulantním podání pojišťovně jako ZUM/ZULP, v souladu s indikačním omezením SÚKL je vyžadováno předchozí schválení Antibiotickým střediskem založené v dokumentaci pacienta:

Specializace předepisujícího lékaře: antibiotické středisko (vydává doporučení k předepsání a použití antimikrobiálních léčivých přípravků).

Vykazovací limit A: Přípravek, který lékař vzhledem k jeho charakteru podává při výkonu ambulantní péče, se označí v rozhodnutí symbolem „A“. Takový přípravek se účtuje zdravotní pojišťovně spolu s příslušným výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek. Je-li to s ohledem na účinnost a bezpečnost přípravku nebo s ohledem na veřejný zájem účelné, vykazování přípravku se symbolem „A“ se omezí na lékaře se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v rozhodnutí.

místě zdravotnického zařízení nebo v agentuře domácí péče), které musejí být řádně proškoleny (včetně praktických dovedností při venepunkci, kanylaci a péči o nitrožilní vstupy, řešení alergických a jiných nežádoucích reakcí, v edukaci pacienta). Vhodná je spolupráce s klinickým mikrobiologem, klinickým farmaceutem, lékárníkem. OPAT tým je v úzkém kontaktu s lékaři, kteří identifikují pacienty vhodné k OPAT (infekce kůže a měkkých tkání včetně diabetické nohy, ortopedie apod.). Lékaři OPAT týmu aktivně vyhledávají vhodné pacienty například v rámci antibiotických konzultací.

Poskytování OPAT dospělým a dětským pacientům se v zásadě neliší. U dětí je vždy nutné získat souhlas rodičů a jejich spolupráci při léčbě.

Členové týmu mají OPAT jako část svých pracovních povinností s vyčleněným časem pro tuto činnost. V čele týmu je vedoucí/zodpovědný lékař, u členů týmu musejí být jasně stanoveny pravomoci a zodpovědnosti. OPAT tým se řídí vlastní metodikou vycházející z tohoto doporučeného postupu, který je rozšířen zejména o logistiku poskytované služby, případně obvyklé postupy u typických diagnóz či skupin pacientů zpracované s ohledem na lokální situaci (výskyt rezistence, dostupnost léčivých přípravků apod.). Základními cíli jsou klinická účinnost, bezpečnost pacienta, nákladová efektivita a standardizace postupů.

U každého pacienta musí být stanoveno, který lékař je za jeho léčbu zodpovědný, řeší případné komplikace a léčbu ukončuje a vyhodnocuje. OPAT tým musí mít zajištěnu nepřetržitou dostupnost (a zastupitelnost) lékaře pro řešení nežádoucích reakcí. Pacient či jeho příbuzní a agentura domácí péče musejí mít k dispozici telefonní číslo k potřebným konzultacím s nepřetržitou dostupností.

Součástí postupu je edukace a poučení pacienta o přínosech a rizicích OPAT, potenciálních komplikacích a vedlejších nežádoucích účincích léčby, získání informovaného souhlasu.

Lékař indikující OPAT stanoví léčebný plán (cíl, formu a délku léčby) a termíny kontrol. Pacient léčený OPAT by měl být vyšetřen lékařem zpravidla jednou týdně, v tomto intervalu se také doporučuje provedení laboratorních testů (krevní obraz s rozpočtem leukocytů, C-reaktivní protein, renální a jaterní testy).

Velmi důležité je precizní vedení zdravotnické dokumentace a komunikace s lékařem, který pacienta OPAT týmu odeslal, s praktickým lékařem a agenturou domácí péče.

OPAT tým by měl pravidelně vyhodnocovat kvalitu poskytované služby, dosaženou míru vyléčení, výskyt nežádoucích lékových reakcí, komplikací spojených s nitrožilními vstupy, podíl infekcí spojených s poskytováním zdravotní péče (např. bakteremií, klostridiových infekcí), potřebu neplánované změny antiinfektiva, zhoršení léčené infekce, podíl rehospitalizací, spokojenost pacientů (formou dotazníku).

OPAT jako součást antibiotického stewardshipu

Dodržují se standardní pravidla antiinfekční léčby: antibiotika se nenasazují, pokud nejsou nutná, volí se přípravky cílené a s úzkým spektrem účinnosti, případně se na ně deeskaluje. Při zvažování indikace OPAT je nutné dávat přednost orální formě, pokud je k dispozici a je pro pacienta vhodná. Také v průběhu OPAT se opakovaně vyhodnocuje stav pacienta a zvažuje se možnost převedení z OPAT na orální formu.

Tab. 2. Stabilita antibiotik za rozdílných teplot

Molekula	Diluent**	Koncentrace	Pokožová teplota (25°C) dny	Lednice (5°C) dny	Forma podání při OPAT
aciklovir	FR, 5%G	1–10 mg/ml	4	—	kontinuálně
amikacin	FR, 5%G	0,25–20 mg/ml	2	28	jednorázově
benzylpenicilin	FR, 5%G	100K U/ml	1	10	kontinuálně
benzylpenicilin	5%G	20K–60K U/ml	1	7	kontinuálně
cefazolin	5%G	10–40 mg/ml	4	17	kontinuálně
cefazolin	FR	5 mg/ml; 40 mg/ml	1	10	kontinuálně
cefepim	5%G	1–5 mg/ml	2	—***	kontinuálně
cefepim	FR	1–5 mg/ml	3	—***	kontinuálně
cefepim	FR, 5%G	1–60 mg/ml	1	—***	kontinuálně
cefoperazon	FR, 5%G	2–50 mg/ml	1	10	kontinuálně
cefotaxim	FR	40 mg/ml	1	10	kontinuálně
ceftazidim	5%G	5–40 mg/ml	1	5	kontinuálně
ceftazidim	FR	5–40 mg/ml	1	7	kontinuálně
ceftriaxon	FR, 5%G	5–40 mg/ml	1	21	jednorázově
cefuroxim	5%G	15–30 mg/ml	15h	7	kontinuálně
ciprofloxacín	FR, 5%G	0,5–6 mg/ml	14	90	kontinuálně
klindamycin	5%G	12 mg/ml	1	10	kontinuálně
kolistinmethat	FR	12,5–37,5 kIU /ml	2	30	kontinuálně
foskarnet	FR, 5%G	12 mg/ml	10	16	kontinuálně
fosfomycin	FR, 5%G	16 mg/ml	1,25	10	kontinuálně
ganciklovir	FR, 5%G	1–6 mg/ml	3	28	jednorázově / kontinuálně
gentamicin	FR, 5%G	0,5–5,0 mg/ml	1	10	jednorázově
oxacilin	FR, 5%G	10–80 mg/ml	1	10	kontinuálně
piperacilin/tazobaktam	FR, 5%G	10–80 / 1,25–10 mg/ml	1	7	kontinuálně
vankomycin	FR, 5%G	10–20 mg/ml	1	10	kontinuálně

* Informace jsou platné pouze při použití infuzorů/elastomerů, na kterých bylo prováděno testování – viz StabForum (dostupné zde: <https://www.baxterglobal.com/StabForum/>)

** Zkratky: FR = fyziologický roztok, 5%G = 5% glukóza, WFI = voda pro injekce (water for injections)

*** V mrazničce při teplotě -20 st. C stabilní 63 dnů

Součástí léčebného postupu je chirurgické či intervenčně-radiologické vyřešení infekčního ložiska, pokud je to potřebné a možné.

Postup při OPAT v infuzním místě zdravotnického zařízení

Vstupní procedura (pacient od počátku léčen ambulantně)

Při první návštěvě je provedena registrace pacienta v informačním systému. Lékař provede vstupní vyšetření, o kterém vyhotoví lékařskou zprávu. Důležitou součástí je alergická anamnéza. Zpráva obsahuje indikaci k ambulantnímu podávání antibiotika s uvedením zvoleného přípravku, určené dávky a způsobu ředění (typ a množství nosného roztoku), délky aplikace jednotlivé dávky, frekvence (obvykle jednou denně, v jaký čas) a délky podávání (počet dnů). Zároveň stanoví, kdy je potřebná nejbližší / následná kontrola lékařem.

Pacient je poučen a poté podepisuje informovaný souhlas.

Sestra změří a zaznamená teplotu, krevní tlak a pulz. Sestra dle ordinace připraví léčivo. Při intramuskulárním podáním lék aplikuje a klient počká v čekárně 15–20 minut, během této doby je pravidelně kontrolován sestrou. Po domluvě se sestrou poté odchází.

Aplikace intravenózních léků se provádí na polohovacím křesle nebo lehátku v aplikační místnosti. Pacientovi je zavedena a zafixována intravenózní kanylka nebo se použije nitrožilní vstup, který má pacient již zaveden. Následně je podána připravená dávka léku v předepsaném nosném roztoku.

Během aplikace, která trvá dle určení lékaře, je pacient pravidelně sestrou kontrolován. Po dokapání infuze je kanylka zrušena a vpich sterilně kryt, případně se postupuje dle typu nitrožilního vstupu, který má pacient již zaveden. Sestra zkontroluje stav pacienta, který může po 15–20 minutách opustit infuzní místo. Sestra zapíše aplikaci do dokumentace, vykáže výkony a léky v informačním systému.

Následná aplikace se opakuje v infuzním místě ve stanovením intervalu (obvykle následující den) nebo může navázat podávání v domácím prostředí pacienta.

Další aplikace v infuzním místě

Další aplikaci antibiotika provede sestra obdobným způsobem v souladu se vstupními ordinacemi lékaře. Před každým podáním zjišťuje sestra dotazem u pacienta, zda nedošlo k reakci na podané léčivo či změně jeho zdravotního stavu (například zda neměl průjem, vyrážku, horečku apod.). Zkontroluje místa předchozích aplikací se zaměřením na případnou flebitidu a kůži pacienta k vyloučení toxoalergického exantému.

Pokud dojde ke změně zdravotního stavu pacienta nebo reakci na podávané léčivo, proběhne mimořádné vyšetření lékařem. Ten je na pracovišti k dispozici nepřetržitě.

Závěrečná kontrola

Při závěrečném vyšetření lékař zhodnotí zdravotní stav pacienta a efekt léčby a stanoví další postup včetně potřebných vyšetření a kon-

trol, resp. předání pacienta do další péče praktického lékaře či jiného zdravotnického zařízení, případně doporučí pokračování antimikrobiální terapie v domácím prostředí.

Postup při OPAT v domácím prostředí

Vstupní procedura před terapií OPAT v domácím prostředí

OPAT v domácím prostředí navazuje na léčbu za hospitalizace nebo mu předchází prvotní ambulantní vyšetření ve zdravotnickém zařízení. Při této první návštěvě je provedena registrace pacienta v informačním systému. Lékař provede vstupní vyšetření, o kterém vyhotoví lékařskou zprávu. Důležitou součástí je alergická anamnéza. Zpráva obsahuje indikaci k podávání antibiotika v domácím prostředí s uvedením zvoleného přípravku, určené dávky a způsobu ředění (typ a množství nosného roztoku), délky aplikace jednotlivé dávky, frekvence (obvykle jednou či dvakrát denně, v jaký čas) a délky podávání (počet dnů). Zároveň stanoví, kdy je potřebná nejbližší/následná kontrola lékařem.

Pacient je poučen a poté podepisuje informovaný souhlas.

Zahajovací dávka antimikrobiální terapie je podána v ambulanci, resp. infuzním místě zdravotnického zařízení. To umožňuje vyhodnotit případnou nežádoucí reakci pacienta na zvolenou terapii.

Další aplikace jsou prováděny v domácím prostředí pacienta s využitím jednorázového elastomerního infuzoru za asistence domácí péče. Náplň elastomerního infuzoru je prováděna za sterilních kautel v lékárně dle předpisu lékaře. Léčivý přípravek vyzvedává v lékárně pacient, rodinný příslušník nebo pracovník agentury domácí péče.

Aplikace v domácím prostředí

Za pacientem dochází sestra domácí péče dle frekvence určené lékařem.

Před následujícím podáním antibiotika zjišťuje sestra dotazem u pacienta, zda nedošlo k reakci na podané léčivo či změně jeho zdravotního stavu (například zda neměl průjem, vyrážku, horečku apod.). Pohledem a dotazem vyhodnotí celkový zdravotní stav pacienta a zkontroluje místa předchozích aplikací se zaměřením na případnou flebitidu a kůži pacienta k vyloučení toxoalergického exantému.

Pokud dojde ke změně zdravotního stavu pacienta nebo reakci na podávané léčivo, konzultuje sestra ošetřujícího lékaře a postupuje dle jeho pokynů; v případě potřeby proběhne mimořádné vyšetření lékařem.

Sestra změří a zaznamená teplotu, krevní tlak a pulz.

Pacientovi zavede a zafixuje kanylu nebo použije nitrožilní vstup, který má pacient již zaveden. Zkontroluje označení infuzoru, na kterém je uvedeno jméno pacienta, obsah infuzoru, datum expirace a způsob skladování. Poté připojí předplněný infuzor s antibiotikem k nitrožilnímu vstupu.

Vyhotoví záznam zdravotní dokumentace a pacienta souběžně kontroluje pro případný výskyt nežádoucí reakce po dobu 15–30 minut.

Pacient je na závěr poučen, jak s infuzorem zacházet a jak postupovat při jakémkoli výskytu obtíží.

Pokud je infuzor z předchozího dne vyprázdněn, sestra jej odpojí a nahradí novým. Pokud je léčba ukončována, vyjme sestra kanylu, místo vpichu dezinfikuje a sterilně kryje. Spotřebovaný elastomerní infuzor, vyjmutá kanyla případně další spotřebovaný zdravotnický materiál se ukládá a likviduje v souladu se schváleným provozním řádem agentury domácí péče.

Řešení nežádoucích příhod a možných alergických reakcí

Výběr vhodného pacienta má snížit riziko komplikací a nežádoucích reakcí. Ty jsou častější u pacientů:

- ve vyšším věku (s vlivem kognitivních funkcí, stavu mobility)
- polymorbidních, s kardiovaskulárním onemocněním, renální insuficiencí, diabetem
- opakovaně hospitalizovaných a léčených antibiotiky v posledním roce
- s infekcí vyvolanou rezistentními původci nebo provázenou komplikacemi

Nežádoucí příhody zahrnují u parenterální antimikrobiální terapie zejména alergické reakce, flebitidy a infekční komplikace včetně klostřidiové kolitidy. Méně časté je prosakování žilního vstupu či dokonce krvácení. Může dojít k obstrukci žíly nebo k neplánovanému vytažení kanyly.

U pacientů s OPAT se nepodává rutinně profylaxe žilního tromboembolismu (VTE). U nemocných, kteří dostávali profylaxi během hospitalizace, se posoudí míra pokračujícího rizika při ambulantní léčbě a zváží se pokračování profylaxe.

U některých skupin pacientů (nitrožilní uživatelé drog, lidé bez domova, vybrané psychiatrické diagnózy) je třeba zvážit riziko nedostatečné spolupráce a péče o nitrožilní vstupy či jejich zneužití.

Výsledek léčby může negativně ovlivnit nedodržení času následující dávky.

Sestry domácí péče oprávněné k OPAT v domácím prostředí musejí být proškoleny v problematice používání infuzorů, péče o nitrožilní vstupy a zvládání nežádoucích reakcí, zejména alergických reakcí včetně anafylaktického šoku. Sestra musí být schopna edukovat pacienta, jak pečovat o nitrožilní vstup a infuzor a jak se zachovat v případě výskytu nežádoucí příhody.

Tento doporučený postup se nezabývá druhy nitrožilních vstupů, technikou jejich zavádění ani pravidly jejich ošetřování. Doporučený postup se nezabývá postupem plnění elastomerního infuzoru v lékárně.

Seznam příloh:

Příloha 1. Anafylaktická reakce

Příloha 2. Vzor záznamového listu

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter* 2016;29:55-68.
- Champan ALN, Patel S, Horner C, et al. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2019;1:d1z026.
- DEFACTUM. Outpatient parenteral antibiotic therapy [online]. 2021 [cit. 2023-05-07]. Dostupný na [www:https://www.defactum.dk/publikationer/showPublication?publicationId=995&pageId=309986](https://www.defactum.dk/publikationer/showPublication?publicationId=995&pageId=309986)
- Montañez, MI, Mayorga, C, Bogas, G, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug- Induced Anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:614.
- Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1-e35.
- Štefan M, Holub M. Ambulantní parenterální antibiotická terapie. *Čas Lék Čes* 2016;155:21-24.

Příloha 1. Anafylaktická reakce

Jedná se o bezprostřední, rychle progredující **a život ohrožující komplikaci**, která se může (zejména na počátku) manifestovat různými klinickými příznaky a projevy:

- kůže a sliznice (80–90 %): pruritus, erytém, urtikárie, otoky
- dýchací trakt (60–70 %): rýma, otok rtů, jazyka, uvuly, laryngu, chrapot, stridor, kašel, dušnost, bronchospasmus
- kardiovaskulární systém (50 %): bledost, studený pot, nitkovitý pulz, tachykardie, hypotenze, arytmie, šok
- zažívací trakt (> 40 %): nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem
- nervový systém (< 15 %): nervozita, strach, neklid, bolesti hlavy, závratě, porucha vědomí, křeče, pomočení, pokálení

Plně rozvinutá anafylaktická reakce vyvrcholí angioedémem s obstrukcí dýchacích cest, hypotenzí, šokem a srdeční zástavou.

Léčba anafylaktické reakce spočívá v následujících opatřeních:

- **přivolejte pomoc** (resuscitační tým nebo zdravotnickou záchrannou službu)
- **postiženého uložte na záda** a zvedněte dolní končetiny (pokud to neomezuje dýchání), pokud dominují dýchací obtíže, může být vhodná poloha v sedě, těhotné uložte na levý bok
- v případě poruchy vědomí **zakloňte** postiženému **hlavu** k udržení volných dýchacích cest, v případě zástavy oběhu (bezvědomí a bezdeší) zahajte **kardiopulmonální resuscitaci**
- **ADRENALIN je lékem volby** – nutno podat rychle, i tehdy, když se symptomy anafylaktické reakce zpočátku nejeví jako život ohrožující.

Iniciální dávka u dospělého:

- **adrenalin 0,5 ml (0,5 mg) i. m. event.**
300 ug (1x EpiPen) i. m. – nevhodné u obézních osob
do anterolaterální strany stehna
- **opakovat podání 0,5 ml i. m. každých 5 minut**, pokud nedochází k ústupu příznaků
podání intramuskulárního adrenalinu má přednost před podáváním ostatních léků!
adrenalin nemá v této situaci žádné kontraindikace
dávka u dětí s hmotností do 30 kg je 0,01 ml/kg
- v případě dostupnosti pomůcek a dovedností:
 - **kyslík** (10 l/min)
 - zajištění dýchacích cest
 - žilní vstup
 - sledujte krevní tlak a saturaci krve kyslíkem (pulzním oxymetrem)
- při bronchospazmu nebo astmatickém záchvatu: k adrenalinu lze při trvajících obtížích přidat **inhalační beta-2-mimetika**, např.:
 - Salbutamol (Ventolin Inhaler N) 2 vdechy nebo
 - Fenoterol (Berotec N) 2 vdechy
 - event. opakovat 2–3krát po 10 minutách při neustupujících obtížích
- **intravenózní tekutiny**
 - 500–1000 ml krystaloidního roztoku při hypotenzii
- **kortikosteroidy (i. v. nebo i. m.)**
 - Hydrocortison 200 mg
 - Solu-medrol 40 mg
- **Antihistaminika**
 - Dithiaden 1 amp. i. m. (= 1 mg ve 2 ml), event. pomalu i. v.

Výsledky léčby hypertenze v České republice v letech 1972–2022

Arian Taniwall¹, Jan Brož², Michala Lustigová^{3,4}, Lucia Fačkovcová², Jana Urbanová¹

¹Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

²Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

³Státní zdravotní ústav, Praha

⁴PřF UK, Praha

Se zájmem jsme s přečetli články věnované hypertenzi druhém čísle Vnitřního lékařství roku 2024. K textům nemáme připomínky, ale rádi bychom poskytli stručný kontext v podobě výsledků léčby hypertenze v ČR padesátiletém období mezi lety 1972–2022, které jsou detailně popsány v našem nedávno publikovaném v systematickém review (1).

Nejdříve je nutné připomenout, že na počátku 70. let 20. století byla hypertenze definována jako tlak vyšší než 160/95 mm Hg. Léčba se odvíjela podle hodnoty diastolického tlaku a cílové hodnoty ležely pod 90 mm Hg. Nově byla hypertenze definována jako tlak vyšší než 140/90 mmHg až v roce 1993 (2).

V průběhu padesáti let se výsledkům léčby hypertenze v ČR věnovalo 13 studií (1). Jejich analýza ukázala, že míra kontroly se zvýšila z 2,8 % (muži) a 5,2 % (ženy) v roce 1985 na 32,3 % (muži) a 37,4 % (ženy)

v letech 2015 až 2018 (3, 4) a že ženy obvykle vykazovaly lepší kontrolu krevního tlaku (5).

Významným zjištěním bylo i to, že specializovaná centra dosahovala v léčbě vyšší úspěšnosti (48 %) než praktičtí lékaři (18,4 %) (6, 7).

Dvě studie zaměřené i na pacienty s diabetem ukázaly, že jejich cílových hodnot (< 130/80 mm Hg) dosáhlo výrazně nižší procento ve srovnání se subjekty bez diabetu s obvyklými cíli < 140/90 mm Hg (7, 8).

Úspěšnost léčby hypertenze v České republice se tedy za posledních 50 let významně zlepšila a v současné době je srovnatelná s jinými evropskými zeměmi s podobným objemem zdravotnických prostředků. Stále však zůstává suboptimální a zaostává za zeměmi s nejlepšími výsledky léčby, mezi které patří Jižní Korea, Kanada a Island s více než 50 % pacientů v cílových hodnotách (9).

LITERATURA

1. Taniwall A, Brož J, Lustigová M, et al. Effectiveness of treatment of arterial hypertension in Central Europe from 1972 to 2022. Bratisl Lek Listy. 2024;125(5):322-330. doi: 10.4149/BLL_2024_48.
2. Widimský J. 50 let historie léčby hypertenze. Triton, 2001:62-84.
3. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. Čas Lék Čes. 2004;143:219-225.
4. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2015–2018. The Czech post-MONICA study. Cor Vasa. 2020;62(1):6-16. doi: 10.33678/cor.2020.010.
5. Cífková R, Bruthans J, Strilchuk L, et al. Longitudinal trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population. Are there any sex differences? Front Cardiovasc Med. 2022 Nov 10;9:1033606. doi: 10.3389/fcvm.2022.1033606.

6. Jozifová M, Cífková R, Škodová Z, et al. A comparison of hypertension control and the risk profile of hypertensives in the general population and in a specialist centre. Cor Vasa. 2003;44(11):533-41.
7. Souček M, Widimský J, Žižka J, et al. Treatment of hypertension in an internist's office. Interní Medicína pro praxi. 2010;12(11):561-564.
8. Vejtasová V, Lustigová M, Urbanová J, et al. Prevalence and management of arterial hypertension in the population aged 25–64 in the Czech Republic with a focus on diabetic patients. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2021;70(4):247-252.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

MUDr. Jan Brož, Ph.D.
Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha
jan.broz@fnmotol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):E27
Článek přijat redakcí: 13. 5. 2024

Profesor Kršek oslavil významné životní jubileum

V životě jsou chvíle, kdy si uvědomujeme to, jak rychle stárneme, nějak víc než obvykle. Bývá to při příležitosti oslav jubileí našich mladých (samozřejmě stále mladých) kolegů, přátel a spolupracovníků. Takový moment zase přišel, když jsem postřehl, že prof. MUDr. Michal Kršek, DrSc., MBA, se dožívá šedesáti let. Protože znám Michala více než 30 let (a z nich převážnou většinu jsme trávili na stejném pracovišti v nejužším kontaktu), dovolím si někde trochu osobnější tón laudace.

Na počátek ale fakta. Prof. Kršek se narodil 23. 7. 1964, je ženatý, má dceru a syna. Za počátek jeho profesní kariéry můžeme považovat maturitu s vyznamenáním na prestižním pražském gymnáziu Na vítězném pláni, na kterou navázalo studium na FVL (dnes 1. LF UK) zakončené promócí (a cenou rektora UK) v roce 1988. Po kratším působení na ÚHKT přichází prof. Kršek na III. interní kliniku, se kterou pak spojuje prakticky celou svou medicínskou a vědeckou dráhu, přerušenu jen v letech 2016–2019, kdy jako přednosta vedl II. interní kliniku 3. LF UK a FNKV.

Jen stručně zmíním v zásadě povinná životopisná data úspěšného lékaře a vysokoškolského pedagoga, vědce. Atestace 1. a 2. stupně z vnitřního lékařství, atestace z endokrinologie, obhajoba CSc., posléze i DrSc., habilitace, obhajoba profesury, ze zdravotnického pohledu sekundární lékař, vedoucí oddělení, přednosta kliniky.

Michal Kršek je především skvělým internistou. Patří mezi několik málo osobností vymírajícího druhu lékařů se skutečně komplexním pohledem na nemocného. Michal navíc již před desítkami let začal využívat zobrazovací metody v interně (je opravdu skvělý sonografista, až se někdy divím, že si při zátěži dalšími povinnostmi stále udržuje tu nejvyšší úroveň vyšetřování a interpretace), tedy trend, který se v evropské, a nakonec i světové interně začíná stále více prosazovat

v posledních několika letech. Jako internista je respektován, je krajským konzultantem České internistické společnosti ČLS JEP pro Prahu a předsedá sboru krajských konzultantů. Je autorem kapitoly v učebnici vnitřního lékařství, která se brzy dočká již čtvrtého vydání.

Moderním trendem nejen v interně je duální kvalifikace, v případě profesora Krška vrchovatě naplněná kombinací všeobecné interny a endokrinologie. Jako předseda České endokrinologické společnosti ČLS JEP i jako aktivní člen European Society of Endocrinology (a dalších mezinárodních společností) se podílí na rozšiřování mezinárodní spolupráce a zavedení výsledků výzkumu do běžné endokrinologické praxe. Endokrinologicky byla pochopitelně zaměřena i stáž prof. Krška ve Winipegu v letech 1995–96, kde se věnoval především problematice IGF. I když je jeho prioritním endokrinologickým zájmem hypofýza a nadledviny, zabývá se endokrinologií v celém rozsahu.

Profesor Kršek je přednostou III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. To není maličkost. Vést kliniku profesora Charváta je nejen čest, ale také obrovská zodpovědnost. Michal Kršek se snaží pokračovat v cestě, kterou započal profesor Charvát. Velká komplexní interna s prioritizací endokrinologie a metabolismu, ale také s neoddělitelnou kardiovaskulární problematikou. Velká vizita s profesorem Krškem není pouhou společenskou návštěvou hospitalizovaných nemocných. I když jistě není úlohou přednosty vyléčit všechny pacienty na klinice, jeho zkušenost a přehled představují v diskuzích nad jednotlivými případy významnou pomoc nejen pro nejmladší členy kolektivu. Profesor Kršek je laskavý, přátelský, ale také náročný, vyžadující maximální nasazení. Sám je skromný, ale s racionální ambicí a snahou prosadit pozitivní řešení nejrůznějších situací.

Asi jen těžko bychom si dokázali představit přednostu velké univerzitní kliniky, který by současně nebyl uznávaným vědcem a současně i respektovaným pedagogem. Profesor Kršek samozřejmě naplňuje bohatou měrou publikační požadavky, je oblíbeným vyučujícím pro studenty medicíny stejně jako přednášejícím v postgraduálních kurzech nebo na kongresech a vědeckých konferencích. Řešení grantů, projektů, studií je „tak nějak samo sebou“.

Michal Kršek je samozřejmě vnímán jako špičkový lékař, specialista. Ne každý ale ví, že je výborný lyžař (sjezdař určitě, o běžkách úplně nevím), že si rád zahrál kvalitní fotbal, že rád jezdí na kole (významně podporován manželkou Vladkou) a že se věnuje vysokohorské turistice. On sám říká: „To byla jen taková lehká ferrata, my nikam nelezeme“. (Podle fotografie to vypadá jako finální výstup na K2). Je to prostě velmi komplexní osobnost.

Nakonec nelze opomenout to, co zásadním způsobem ovlivnilo a ovlivňuje nejen pracovní život profesora Krška. Rodinu. Kdyby nebyla Vladka chápavou partnerkou, kdyby se nemohl těšit z úspěchů obou svých dětí a kdyby aspoň někdy nemohl vyrazit na vycházku se slečnou Kensi (labrador), byl by život složitější.



Na konci celého povídání bych přeci jen popřál. „Michale, zůstaň jaký jsi, ať Ti vše vychází podle Tvých představ, hodně zdraví, spokojenosti, úspěchů v osobním i pracovním životě. Hezké narozeniny. A ta šedesátka ještě pořád není tak hrozná!“

Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

Předseda společnosti

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

richard.ceska@vfn.cz

Při příležitosti narozenin prof. Krška publikujeme v tomto čísle článek *Poruchy sekrece rastového hormonu a ich vplyv na kostnú kvalitu (Vnitř Lek. 2024;70(5):E16-E20)*

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Počet **zobrazení** webových stránek
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevěnujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech
jsme vydali **16 523
odborných článků**



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz