

Praktické lékárenství

2019

2^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 15 | 2019

KLINICKÁ FARMACIE

Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Osteoporóza – 1. část

Etiopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika

Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis

Hypnotika v léčbě nespavosti

INFORMACE

50 let Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

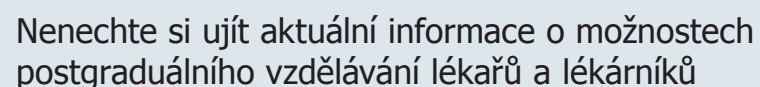
Konference mladých lékárníků v Opavě



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP

redakce časopisu Praktické lékárenství



39 Martin Doležal, Tomáš Šimůnek
**50 let Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy
v Hradci Králové**

42 Marie Zajícová
Konference mladých lékárníků v Opavě



Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu

Jana Ďuricová^{1,2}, Marcela Káňová^{3,4}, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava

⁴Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Amiodaron je velmi účinné a nepostradatelné antiarytmikum v léčbě komorových a supraventrikulárních arytmíí. Výhodou je příznivý hemodynamický profil s nízkým proarytmogenním potenciálem, avšak jeho užívání je spojeno se známými kardiálními i extrakardiálními nežádoucími účinky. Při dlouhodobém užívání amiodaronu bývá poměrně častá hepatotoxicita (incidence kolem 25 %), která je většinou asymptomatická a upravuje se po snížení dávky nebo jeho vysazení. Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu patří naopak mezi vzácné nežádoucí účinky. Tato kazuistika popisuje případ pacienta léčeného na jednotce intenzivní péče naší nemocnice, u kterého došlo krátce po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu k výrazné elevaci jaterních transamináz s rychlou úpravou po jeho vysazení.

Klíčová slova: amiodaron, hepatotoxicita, intravenózní aplikace.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Ďuricová, Ph.D., jana.duricova@fno.cz
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 34–37
Článek přijat redakcí: 23. 8. 2018
Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2018



Amiodarone induced acute hepatotoxicity during intravenous application

Amiodarone is considered a very effective agent in the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. It has a good haemodynamic profile with a low arrhythmogenic risk. However, its use is associated with many cardiac and extracardiac adverse effects. Hepatotoxicity during long-term amiodarone administration is relatively frequent. Asymptomatic elevation of transaminases is reported with incidence about 25 %, with normalisation after dose reduction or amiodarone discontinuation. On the other hand, acute hepatotoxicity during intravenous amiodarone application is rare. This article presents a case of a patient admitted to the intensive care unit of our hospital who developed acute hepatotoxicity shortly after intravenous amiodarone introduction with a rapid recovery after amiodarone cessation.

Key words: amiodarone, hepatotoxicity, intravenous application.

Úvod

Amiodaron patří mezi účinná antiarytmika, indikovaná k léčbě a prevenci širokého spektra síňových i komorových arytmií. Jeho účinek je založen na blokádě adrenergických receptorů a iontových kanálů v myokardu. Jedná se o vysoce lipofilní látku s velkým distribučním objemem (50–100 l/kg) a dlouhým eliminačním poločasem při chronickém užívání (průměrně 50 hodin). Podléhá extenzivní metabolizaci v játrech zejména prostřednictvím cytochromu P450 3A4 za vzniku aktivního metabolitu desethylamiodaronu (1). Užívání amiodaronu je spojeno s mnoha nežádoucími účinky, mezi které patří i poškození jaterních funkcí (2). Hepatotoxicita bývá při dlouhodobém užívání amiodaronu poměrně častá (incidence kolem 25 %) a většinou se projevuje jako přechodná asymptomatická elevace jaterních transamináz, která se upravuje po snížení dávky nebo vysazení amiodaronu. Klinicky významné jaterní poškození bývá u pacientů s prolongovanou terapií popisováno v 1–3 % případů (3). Vzácně také dochází k rozvoji akutní hepatotoxicity po intravenózní aplikaci amiodaronu, která se typicky projevuje výrazným vzestupem jaterních transamináz obvykle během prvních 24 hodin po nasazení. Po vysazení

amiodaronu dochází u většiny pacientů k poměrně rychlé úpravě stavu v řádu několika dnů (4–8). Mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku není dosud zcela znám.

Prezentace případu pacienta

68letý muž (92 kg a 180 cm) byl přijat na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) naší nemocnice jako sekundární překlad ze zahraničí, kde byl hospitalizován 14 dní pro respirační insuficienci s obrazem bilaterální pneumonie, ARDS (acute respiratory distress syndrom) nejasné etiologie s nutností agresivní umělé plicní ventilace (UPV) s vyšší frakcí kyslíku FiO₂ 0,6–1,0 a iniciálně s pronační polohou. Po залéčení empirickou kombinací antibiotik azitromycin a piperacilin/tazobaktam došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta s poklesem zánětlivých markerů. Byla provedena punkční tracheostomie a zahájeno snižování sedace.

Dle anamnézy se pacient léčil na diabetes mellitus II. typu (kombinace gliklazidu a metforminu), hypertenzi (nitrendipin, metoprolol, hydrochlorothiazid a valsartan), hyperlipoproteinemii (atorvastatin a fenofibrát), v primární



Tab. 1. Medikace + laboratorní parametry v séru

	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	Den 5	Den 6
	+ kotrimoxazol	kotrimoxazol	kotrimoxazol	ex		
	+ vorikonazol	vorikonazol	vorikonazol	ex		
	+ meropenem	meropenem	meropenem	meropenem	meropenem	meropenem
	+ moxifloxacin	moxifloxacin	moxifloxacin	ex		
	+ amiodaron	amiodaron	ex			
ALT (0,15–0,75 µkat/l)	0,65	24,42	35,96	26,11	20,55	14,71
AST (0,15–0,85 µkat/l)	0,44	59,30	60,15	26,8	9,71	4,41
GMT (0,1–0,92 µkat/l)	0,96	1,23	1,64	1,77	1,79	1,47
Bilirubin celkový (3,1–21,0 µmol/l)	10,7	12,9	10,8	12,1	-	-
Bilirubin konjugovaný (0,0–4,0 µmol/l)	-	-	4,4	5,0	-	-
Amoniak (18–72 µmol/l)	-	165	161	-	220	174
Urea (2,9–7,5 µmol/l)	11,2	19,4	30,4	27,1	27,2	27,0
Kreatinin (64–104 µmol/l)	107	199	216	179	158	171
eGFR-CKD-EPI 1,00–2,35 ml/s	1,03	0,48	0,44	0,55	0,64	0,58
CRP 0–10 mg/l	220	342	247	155	111	70
PCT 0,00–0,50 µg/l	0,74	0,79	0,60	-	0,47	0,59
Quick (70–130 %)	65,0	57,7	50,5	46,0	57,6	61,5
Quick INR	1,22	1,37	1,49	1,55	1,33	1,27
APTT (24,7–37,1 s)	39,3	45,1	39,9	41,9	35,6	36,0

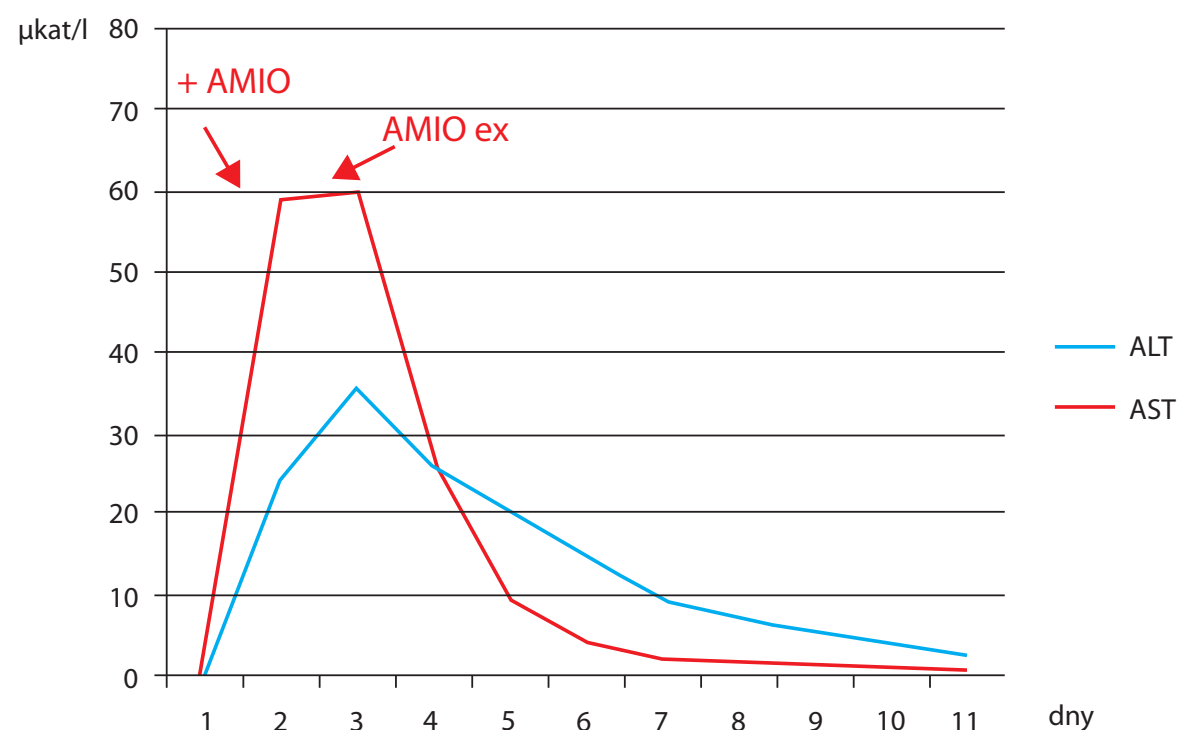
+ – nasazení, ex – vysazení, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GMT – gamaglutamyltransferáza, CRP – C-reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test



prevenci užíval kyselinu acetylsalicylovou. V anamnéze byl dále uveden stav po operaci břišní kýly a operaci bérce levé dolní končetiny pro úraz, před 4 lety byla u pacienta provedena koronarografie s normálním nálezem.

Během transportu docházelo u pacienta opakovaně k poklesům saturace krve kyslíkem (SpO_2) bez oběhové deteriorace. Při příjmu na KARIM byl pacient při vědomí, v klinickém obraze dominovala tachypnoe s oxygenační poruchou (SpO_2 88 % při FiO_2 0,6). Na rentgenovém snímku byl patrný obraz městnání v malém oběhu a kardiomegalie, v laboratorních parametrech byla naměřena hodnota markeru kardiálního selhání NT-proBNP 8386,0 ng/l (referenční rozmezí 0–110,0 ng/l). Vzhledem ke stavu kombinovaného respiračního a oběhového selhávání bylo nutno prohloubit analgosedaci kombinací propofol, morfin a dexmedetomidin, navýšit ventilační podporu a následně i podporu oběhu terapií noradrenalinem a dobutaminem. Byly zopakovány mikrobiologické odběry. V průběhu druhého dne hospitalizace došlo k rozvoji sepse, po konzultaci s antibiotickým centrem byla do medikace přidána kombinace antibiotik meropenem, moxifloxacin, kotrimoxazol a antimykotikum vorikonazol. Hemodynamický stav byl komplikován rozvojem fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, proto byla zahájena terapie amiodaronem v kontinuální intravenózní infuzi nejprve v dávce 1800 mg/24 hodin, po 36 hodinách byla dávka snížena na 600 mg/24 hodin kontinuálně. Třetí den po příjmu bylo možno snižovat vazopresorickou a inotropní podporu, nadále však setrvala fibrilace síní s převodem kolem 110 tepů/minutu. Pro nález těžké plicní hypertenze dle echokardiografie (pravá komora s hraniční systolickou funkcí, lehká systolická dysfunkce levé komory) byla zahájena terapie inhalačním oxidem dusným. V laboratorním nálezu došlo k nárůstu zánětlivých parametrů a katabolitů, byl také pozorován

náhlý výrazný vzestup jaterních transamináz a amoniaku (Tab. 1). Břicho bylo nad niveuau, peristaltika byla přítomna. Dle akutní ultrasonografie (USG) břicha byla přítomna hepatomegalie, jinak nález neprokazoval další patologii. Screening virových hepatitid byl s negativním výsledkem. Etiologie hepatopatie byla nejasná, v diferenciální diagnostice byl zvažován polékový původ, případně podíl pravostranného kardiálního selhávání. Z důvodu progresu hepato-renálního selhání byl pacient 4. den hospitalizace napojen na kontinuální eliminační veno-venózní hemodialýzu (CVVHD). Ke korekci tachyarytmie byl přidán beta-blokátor esmolol, což umožnilo vysazení amiodaronu téhož dne večer. Další den byl pacient subfebrilní, nadále kontinuálně analgosedován na UPV, pokračovala CVVHD. Hemodynamicky došlo k verzi na sinusový rytmus, pacient byl na terapii esmololem a nízké dávce noradrenalinu. Břicho bylo pastózní, peristaltika neslyšitelná, v laboratoři byl zaznamenán pokles jaterních transamináz. Byly vysazeny další potenciálně hepatotoxické látky (antibiotikum moxifloxacin a antimykotikum vorikonazol) a nasazeno hepatoprotektivum (silymarin). Během následujících dnů došlo k postupné úpravě jaterních transamináz (Obr. 1). Stav pacienta však dále komplikovaly ataky oběhové nestability, horšící se respirační funkce a extrémní katabolismus i přes adekvátní nutriční podporu. Pro obraz ARDS s progresí do těžké plicní fibrózy (dle výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) byla indikovaná terapie kortikoidy. Po stabilizaci klinického stavu pacienta bylo zahájeno snižování sedace s přechodem na spontánní ventilaci a dekanylace. Spontánní ventilace však byla hraniční s neschopností expektorace, následně došlo k rozvoji bronchopneumonie s nutností rekanylace. Opakovaně byla měněna antibiotická terapie dle výsledků kultivačních vyšetření, klinický stav se

Obr. 1. Pokles sérových hladin ALT a AST

AMIO – amiodaron, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, ex – vysazení, + – nasazení

však nadále horšil s následným rozvojem bilaterální bronchopneumonie v terénu plicní fibrózy. Postupně došlo k progresi orgánových dysfunkcí do obrazu syndromu multiorgánového selhání s vyústěním do zástavy oběhu a smrti pacienta za 2 měsíce od přijetí.

Diskuze

Antiarytmikum amiodaron patří mezi lipofilní látky, kumuluje se v orgánech bohatých na tuk, jako jsou například játra. Jeho chronické užívání bývá často spojeno s převážně asymptomatickým poškozením jater, v ojedinělých případech však může dojít k závažnějším projevům hepatotoxicity. Za

předpokládaný mechanismus vzniku je považována inhibice lysozomální fosfolipázy, uvolnění proteolytických enzymů z abnormálních fosfolipidů, inhibice mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin či přímé poškození mitochondrií hepatocytů (3). Histopatologický obraz může zahrnovat fosfolipidózu, Malloryho tělíska, mikro- a makrovesikulární steatózu, zánět, jaterní fibrózu a cirhózu (9).

Hepatotoxicita vzniklá po akutním intravenózním podání amiodaronu má však zcela odlišný charakter. K poškození jater dochází často již během 1. dne (většinou den 1.–3.) po zahájení terapie, kdy je patrný rychlý a výrazný (více než 10násobek referenční hodnoty) vzestup jaterních transamináz (4–6). V menší míře byl popsán také vzestup bilirubinu, alkalické fosfatázy, prodloužení protrombinového času a renální selhání (6–7). Ve většině případů dochází k úpravě jaterních enzymů do fyziologických hodnot během týdne, některé případy však skončily i fatálně (4, 8). Po vyloučení virového původu, při nevýznamném USG nálezu jater (hepatomegalie, pravidelná struktura, bez ložiskových změn, porta i jaterní žíly průchodné) a nepřítomnosti pravostranného srdečního selhávání (jen hraniční dysfunkce pravé komory se zlepšením po terapii oxidem dusnatým) byl u našeho pacienta zvažován polékový původ akutního jaterního poškození. Vzhledem k časové souslednosti podávaných léků se nejvíce pravděpodobnou příčinou hepatorenálního syndromu jevil intravenózně podávaný amiodaron. V den jeho nasazení byl ranní odběr jaterních enzymů bez patologie, elevace sérových transamináz byla zaznamenána hned druhý den ráno s progresí 3. den po nasazení. Třetí den večer byl amiodaron vysazen a již následující den ráno byl v laboratoři patrný pokles hladiny aminotransferáz s úpravou do fyziologických hodnot během několika následujících dnů. Další potenciální hepatotoxické



látky, jako moxifloxacin, kotrimoxazol a vorikonazol byly vysazeny až 4. den, tj. v den, kdy již dle laboratoře docházelo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů. Pro kotrimoxazol je typický spíše cholestatický nebo smíšený typ hepatotoxicity, který má vlastnosti lékové alergie nebo hypersenzitivity (10). Hepatotoxicita po azitromycinu je také typicky cholestatická, navíc byl azitromycin podáván již v úvodu hospitalizace v zahraničí (10). Podíl moxifloxacinu a vorikonazolu nelze zcela vyloučit, avšak časová souslednost jejich pravděpodobnost snižuje. Jako poslední možnost, na kterou je třeba pomýšlet, je ciprofloxacin, který byl vysazen v den příjmu. U tohoto chinolonu byl popisován vznik hepatotoxicity i několik dnů po vysazení (10), této příčině však nenasvědčuje rychlá úprava hladin jaterních enzymů během krátké doby.

Přesný mechanismus vzniku hepatotoxicity po intravenózně podávaném amiodaronu není dosud znám. Předpokládá se, že za jaterní poškození není zodpovědný samotný amiodaron, ale polysorbát 80, což je pomocná látka, která slouží k rozpuštění amiodaronu v intravenózní formě. Jako emulgátor by mohl vést k destabilizaci buněčných membrán, a tím k narušení permeability hepatocytů (11). Byla mu připisována také zodpovědnost za E-ferol syndrom u kojenců, pro který je charakteristický výskyt hepatomegalie, splenomegalie, cholestatické žloutenky, renálního selhání a trombocytopenie. Tento syndrom byl spojován s používáním intravenózního přípravku vitaminu E, který obsahoval jako pomocnou látku polysorbát 80 a polysorbát 20 (12). Tuto teorii podporují publikované práce, ve kterých byli pacienti s akutním jaterním poškozením po intravenózní aplikaci amiodaronu převedeni na perorálně podávaný amiodaron s dobrou tolerancí a s odezněním hepatotoxicity (4–6). V jiných pracích vedla opětovná expozice pacientů

intravenózním amiodaronem k akutní hepatotoxicitě (13, 14). Polysorbát 80 má krátký biologický poločas, podléhá rychlé degradaci esterázami v plazmě (15). To by mohlo vysvětlit rychlý návrat laboratorních parametrů k normě po vysazení intravenózně aplikovaného amiodaronu. Polysorbát 80 působí i jako inhibitor P-glykoproteinu (Pgp) a isoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jím vyvolaná inhibice Pgp a CYP3A4 by tak dle některých autorů mohla vést ke zvýšení koncentrace amiodaronu v hepatocytech, a tím k možnosti zvýšení rizika hepatotoxicity (4). Jaiswal a kol. popisují případ akutního jaterního selhání krátce po zahájení terapie intravenózní infuzí amiodaronu s rychlou úpravou klinického stavu pacienta po jeho vysazení (16). Amiodaronový přípravek v tomto případě neobsahoval pomocnou složku polysorbát 80, autoři se tak spíše přiklánějí k imunologickému mechanismu nebo idiosynkratické reakci (17, 18). Morelli a kol. ve své práci zdokumentovali případ pacienta, u kterého došlo za 36 hodin po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu pro srdeční arytmii k akutní hepatopatii. Z důvodu závažné arytmie nebylo možné amiodaron vysadit, dávka byla pouze snížena a i přes pokračující intravenózní aplikaci ve snížené dávce došlo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů (19). Terapie amiodaronem byla u našeho pacienta zahájena v průběhu prvních 36 hodin vyšší dávkou než je maximálně doporučovaná (1800 mg/den místo 1200 mg/den). Nabízí se tedy otázka, zda na akutní hepatotoxicitě nemohla mít podíl vyšší úvodní dávka amiodaronu. Akutní hepatotoxicita po intravenózním podání amiodaronu však byla dříve popisována po aplikaci různých dávek, a to od kumulativní dávky 400 mg s průměrnou dávkou 900 mg/den (4). Podíl vyšší úvodní dávky intravenózně aplikovaného amiodaronu na rozvoj hepatotoxicity je u našeho pacienta tedy spíše nepravděpodobný.



Bohužel, sérové koncentrace amiodaronu nebyly stanoveny u pacientů v publikovaných pracích, ani u našeho pacienta.

V diferenciální diagnostice je potřebné odlišit také hypoxií indukované poškození jater, které má podobný klinický a biochemický průběh i histologický nálezn (centrilobulární nekróza), což je velice obtížné. Případy hypoxického poškození jater byly popsány u pacientů s dekompenzovaným chronickým srdečním selháním, akutním kardiálním selháním, exacerbovaným chronickým respiračním selháním a toxickým/septickým šokem (20). Polysorbátu 80 se navíc přičítá hypotenzivní účinek, který by mohl vést ke krátkodobé hypoxii se zhoršením perfuze jater s typickým hypoxickým jaterním poškozením jako nepřímý nežádoucí účinek (4). Také samotná arytmie, pro kterou byl amiodaron indikován, může vést k hemodynamické nestabilitě pacienta, a tím k hypoxickému poškození jater. V popsanych případech amiodaronem

indukované toxicity se tedy mohlo jednat o hypoxické poškození jater (21, 22), které nelze zcela vyloučit ani u námi prezentovaného případu.

Závěr

Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu má výrazně odlišný charakter od poškození jater při jeho chronickém užívání. Většina pacientů v dosud publikovaných případech tolerovala převod na perorální formu. Následná reexpozice intravenózním amiodaronem vedla u některých pacientů ke znovuoobjevení akutní hepatotoxicity, u jiných došlo naopak k regresi hepatopatie i přes pokračování v intravenózní terapii. Zda se jedná pouze o vliv samotného amiodaronu či jeho pomocné látky v intravenózní formě, o důsledek hypoxického poškození jater nebo o kombinaci obou faktorů, není zatím zcela jasné.

LITERATURA

1. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, et al. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017; 161(2): 134–143.
2. McGovern B, Garan H, Kelly E, et al. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 287(6386): 175–180.
3. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology. 1989; 9(5): 679–685.
4. Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. Crit Care Med. 2005; 33(1): 128–134.
5. Lahbabi M, Aqodad N, Ibrahim A, et al. Acute hepatitis secondary to parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. World J Hepatol 2012; 4(6): 196–198.
6. Fonseca P, Dias A, Gonçalves H, et al. Acute hepatitis after amiodarone infusion. World J Clin Cases. 2015; 3(10): 900–903.
7. Grecian R, Ainslie M. Acute hepatic failure following intravenous amiodarone. BMJ Case Rep. 2012; 2012: 1–3.
8. Chan AL, Hsieh HJ, Hsieh YA, et al. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46(2): 96–101.
9. Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, et al. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. Hum Pathol. 1990; 21(1): 59–67.
10. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [Online]. [20. 2. 2018]. Dostupné z: <http://livertox.nlm.nih.gov>.
11. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? Gut. 1993; 34(4): 565–566.
12. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. Pediatrics. 1986; 78(3): 503–506.
13. Gregory SA, Webster JB, Chapman GD. Acute hepatitis induced by parenteral amiodarone. Am J Med. 2002; 113(3): 254–255.
14. Simon JP, Zannad F, Trechot P, et al. Acute hepatitis after a loading dose of intravenous amiodarone. Cardiovasc Drugs Ther. 1990; 4(6): 1467–1468.
15. van Tellingen O, Beijnen JH, Verweij J, et al. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metaboli-



tes in mice. Clin Cancer Res. 1999; 5(10): 2918–2924.

16. Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018; 43(1): 129–133.

17. Breuer HW, Bossek W, Haferland C, et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. Int J Clin Pharmacol Ther. 1998; 36(6): 350–352.

18. Lu J, Jones AD, Harkema JR, et al. Amiodarone exposure during modest inflammation induces idiosyncrasy-like liver injury in rats: role of tumor necrosis factor-alpha. Toxicol Sci. 2012; 125(1): 126–133.

19. Morelli S, Guido V, De Marzio P, et al. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. Cardiology. 1991; 78(3): 291–294.

20. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 2003; 82(6): 392–406.

21. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. Isr Med Assoc J. 2011; 13(12): 748–752.

22. Guglin M. Intravenous amiodarone: offender or bystander? Crit Care Med. 2005; 33(1): 245–246.



Osteoporóza – 1. část

Etopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika

Petra Matalová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Osteoporóza je považována za civilizační chorobu s vysokou prevalencí, a to nejen v průmyslově vyspělých zemích. Jedná se o chronické onemocnění skeletu, které je charakterizované sníženou mechanickou odolností kostní tkáně. Snížená pevnost kostí je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin. Nejdůležitějším preventivním faktorem je tvorba co největšího množství kostní hmoty zejména během prvních dvou dekád života, až do dosažení maximálního množství kostní hmoty (peak bone mass). Toho lze dosáhnout intenzivní, ale přiměřenou fyzickou aktivitou a dostatečnou výživou, zahrnující hlavně vápník, vitamin D a bílkoviny. Diagnostika osteoporózy se provádí jednak pomocí laboratorních markerů, ale hlavně pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie. U žen je nejčastější formou osteoporóza postmenopauzální, která je způsobená deficitem estrogenů. U mužů je ekvivalentem osteoporóza z deficitu testosteronu. Sekundární osteoporóza se rozvíjí nejčastěji jako důsledek terapie glukokortikoidy, malnutrice, imobilizace, onemocnění jater a ledvin.

Klíčová slova: kost, osteoporóza, rizikové faktory, diagnostika.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 77515 Olomouc

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(5): 247–252
Článek přijat redakcí: 22. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2018



Osteoporosis – 1st part, etiopathogenesis, risk factors and diagnostics

Osteoporosis is considered to be a disease prevails highly not only in the most developed industrial countries. As a chronic disease of the skeleton it is characterised by the decrease of bone density with deterioration of bone microstructure. Lowered bone strength is a result of quantitative and qualitative changes in the bone mass and this contributes to higher risk of fractures. Creation of the highest level of bone mass is the most important preventative factor. This can be achieved by consistent and appropriate physical activity and sufficient nutrition high in calcium, vitamin D and proteins. The diagnosis of osteoporosis is achieved either by laboratory tests, or mainly by dual-energy X-ray absorptiometry. Amongst women osteoporosis is mainly caused by estrogenic deficits. Among men the cause is mainly due to lack of testosterone. Secondary osteoporosis is caused mainly by glucocorticoid therapy, malnutrition, immobility, liver disease and kidney disease.

Key words: bone, osteoporosis, risk factors, diagnostics.

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou mechanickou odolností kosti. Vyznačuje se úbytkem normálně mineralizované kostní hmoty na objemovou jednotku s poškozením mikroarchitektury kostní tkáně, což vede ke zvýšení křehkosti kostí a ke zvýšené náchylnosti ke zlomeninám, což je její klinický důsledek. Sama o sobě není osteoporóza spojena se subjektivními potížemi nebo projevy. Postihuje často ženy po menopauze, jelikož deficit estrogenů vede k poruše transkripčních regulací, následně ke zvýšenému dozrávání osteoklastů, apoptóze osteoblastů a osteocytů, čímž stoupá kostní obrát.

Osteoporóza byla neprávem považována za ryze ženskou nemoc, nicméně postihuje i muže. Zejména ve věku nad 70 let se výskyt téměř vyrovnává. Zůstává smutným faktem, že mnoha mužům se nedostane odpovídající léčby, byť prodělali osteoporotickou zlomeninu (1).

Incidence osteoporózy je vysoká, odhaduje se, že v České republice je postiženo osteoporózou 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen nad 70 let. (2). Navzdory těmto číslům se zdá, že

incidence osteoporózy u žen v rozvinutých zemích je setrvalá nebo mírně klesá. Dostupná literární data se týkají hlavně zlomenin femuru (3, 4).

Typickými osteoporotickými zlomeninami jsou deformity obratlů, zlomeniny dolního předloktí a zlomenina krčku stehenní kosti, jež je v 10–20 % příčinou smrti do 1 roku. Odhaduje se, že v souvislosti s osteoporózou dojde v ČR ročně k více než 16 tisícům zlomenin proximálního femuru. Jejich počet je za poslední dekádu stabilní. Příčinou většiny zlomenin krčku stehenní kosti je pád. Z 80 % k němu dochází u žen a v 90 % jde o lidi starší než 50 let. K většině zlomenin předloktí nebo zápěstí dochází u žen starších než 65 let (1).

Náklady na péči o nemocné, u nichž v důsledku osteoporózy došlo ke zlomenině, jsou obrovské. Fraktury vedou k dlouhodobé hospitalizaci, invalidizaci a jsou i častou příčinou smrti (5).

Etiopatogeneze osteoporózy

K primární osteoporóze se řadí především postmenopauzální osteoporóza, která je důsledkem deficitu estrogenů a je nejčastějším typem

Tab. 1. Příčiny sekundární osteoporózy

Příčiny sekundární osteoporózy
Onkologická onemocnění (např. mnohočetný myelom)
Chronická obstrukční plicní nemoc (vliv kouření, glukokortikoidů i samotného onemocnění)
Chronické renální selhání
Léky
Jaterní onemocnění
Malabsorpční syndromy
Endokrinní onemocnění (Cushingův syndrom, hypogonadismus, hyperfunkce štítné žlázy, hyperparathyroidismus)
Hyperkalciurie
Imobilizace
Hypervitaminóza vit. A (<i>u nás velmi vzácná, pozn. autora</i>)
Diabetes mellitus 1. typu, revmatoidní artritida, monoklonální gamapatie
<i>(převzato z http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/osteoporosis/osteoporosis a Osteol. Bull. 2015;4/20:150-168)</i>

osteoporózy. U mužů byl donedávna považován testosteron, respektive jeho úbytek ve vyšším věku, za hormon odpovědný za vznik osteoporózy. Novější poznatky ukazují, že i zde má zásadní roli především estrogen (6, 7). Příčinou poklesu hladiny pohlavních hormonů u mužů ve vyšším věku je vzestup hladin specifického vazebného globulinu pohlavních hormonů (SHBG). Dochází tak k poklesu volné frakce estrogenů, a s tím spojeným úbytkem kostní hmoty (8).

Druhým typem primární osteoporózy je senilní (involuční) osteoporóza. Postihuje populaci nad 70 roků vcelku vyrovnaným poměrem žen a mužů. Bývá v některých případech provázena výrazným deficitem vitamínu D a zvýšenou hladinou parathormonu.

Sekundární osteoporóza představuje kostní komplikaci vyvíjející se v důsledku působení řady kauzálních rizikových faktorů, včetně léčiv. Její příčiny jsou shrnuty v Tabulce 1.

Osteoporóza u mužů, jako součást primárního nebo sekundárního hypogonadismu, je provázena sníženou syntézou prekurzorů vitamínu D v játrech a ledvinách a sníženou sekrecí kalcitoninu v parafolikulárních C buňkách štítné žlázy (9).

Idiopatická osteoporóza je typem osteoporózy bez zjevné příčiny. Objeví-li se 2–3 roky před pubertou, je označována jako idiopatická juvenilní osteoporóza a je zvláštním a vzácným typem primární osteoporózy, objevující se u dosud zdravého dítěte prepubertálního věku. Je provázena poruchami chůze, frakturami obratlů a dlouhých kostí. Nápadná je redukce trabekulární kosti. V průběhu puberty dochází ke spontánní remisi (9, 10).

Rizikové faktory

Neovlivnitelné

Ženské pohlaví je spojeno s vyšším rizikem fraktur obratlů a femuru než u pohlaví mužského (11). Pozitivní rodinná anamnéza je taktéž spojena s vyšším rizikem fraktury. Onemocnění spojená s malabsorpcí (morbus Crohn, deficit laktázy, celiakální sprue), případně revmatoidní artritida, mohou taktéž zvyšovat riziko rozvoje osteoporózy (12, 13). Renální nebo jaterní onemocnění mohou způsobit malabsorpci kalcia nebo snížit



syntézu vitamínu D a způsobit nebo zhoršit stav osteoporózy. Dalšími rizikovými faktory jsou věk (nad 50 let u obou pohlaví), imobilizace (při fyzické zátěži dochází k aktivaci mechanoreceptorů, vedoucí ke změnám intracelulárního kalcia a uvolnění látek, ovlivňujících diferenciaci i apoptózu osteoblastů a aktivitu osteoklastů. Imobilizace vede k poruše souhry resorpčních a formačních dějů, kostní hmota ubývá zejména na kostech působících proti gravitaci (tibie, femur, calcaneus) a menopauza (14).

Ovlivnitelné

Nejdůležitějším preventivním faktorem je dosažení co možná nejvyššího vrcholu množství kostní hmoty (peak bone mass) v časně dospělosti. V tomto věku se dosáhne vrcholu množství kostní hmoty. Toho lze docílit kombinací správné výživy (dostatek vápníku, vitamínu D a bílkovin) s dostatkem přiměřené fyzické aktivity. U žen je důležité docílit dostatečného příjmu těchto nutrientů během těhotenství a laktace. Vzhledem k dnešnímu způsobu života dětí a dospívajících, s nedostatkem pohybu a špatnými stravovacími návyky, lze do budoucna očekávat růst počtu osteoporotických pacientů ve zdravotnických zařízeních.

U žen v menopauze je nutné zabránit ztrátě tvorby kostní hmoty související s nedostatkem estrogenů. Ztrátám lze zabránit hlavně pravidelnou fyzickou aktivitou. Cvičební program pro osoby s osteoporózou by se měl specificky zaměřit na držení těla, rovnováhu, chůzi, koordinaci a zpevnění svalstva v okolí kyčle, spíše než celkovou aerobní kondici. Detailní doporučení pro cvičení lze najít na stránkách International Osteoporosis Foundation (<https://www.iofbonehealth.org/exercise-recommendations#Recommended exercises for patients with osteoporosis>). Nutný je i dostatek vápníku a vitamínu D ve stravě (2).

Dalším rizikovým faktorem je kouření. V tabáku obsažený alkaloid nikotin má anti-estrogenní účinek, redukuje kostní denzitu rušivým efektem na metabolismus kostních buněk, a to především osteoblastů. Snižuje se střevní resorpce kalcia a u žen nastupuje dříve menopauza s následným rizikem zlomenin. Abúzus alkoholu je dalším faktorem negativně ovlivňujícím stav kostní hmoty. Průvodními jevy jsou často nevhodný jídelníček s nedostatkem bílkovin a vápníku a toxické poškození jaterního parenchymu s poškozenou hydroxylací vitamínu D na 25 hydroxycholecalciferol. Připojena bývá i větší náchylnost k pádům. BMI < 20 souvisí s nízkou hodnotou kostního minerálu (15). Naproti tomu obezita je také rizikový faktor (16). Dalším rizikovým faktorem souvisejícím s životním stylem a stravovacími návyky je diabetes mellitus (17).

Léčiva způsobující zvýšené riziko zlomenin

Na prvním místě je třeba zmínit užívání glukokortikoidů. Glukokortikoidy negativně ovlivňují kostní metabolismus především útlumem kostní novotvorby a urychlením apoptózy osteocytů. Primární prevence by měla být zvážena u všech pacientů s vysokým rizikem zlomeniny před dlouhodobou léčbou glukokortikoidy (> 3 měsíce) v dávkách vyšších než 2,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentů denně. I inhalační podávání kortikoidů je spojeno s vyšším rizikem osteoporózy. Toto riziko souvisí s kumulativní dávkou kortikoidů a individuální citlivostí organismu, s resorpcí inhalovaného kortikoidu a také s používáním nesprávných inhalačních technik (18, 19).

Inhibitory aromatázy (anastrozol, exemestan a letrozol) jsou léčiva bránící endogenní tvorbě estrogenu blokováním enzymu aromatázy. Pacientky s karcinomen prsu léčené těmito léčivy by proto měly být



Obr. 1. WHO Fracture Risk Algorithm (FRAX) (www.nof.cz)

Země: Česká republika Jméno/ID:

[O rizikových faktorech](#)

Dotazník:

1. Věk (mezi 40 a 90 lety) nebo datum narození

Věk: Datum narození: R: M: D:

2. Pohlaví ☐ Muž ☒ Žena

3. Hmotnost (kg)

4. Výška (cm)

5. Prodělaná zlomenina ☐ Ne ☒ Ano

6. Zlomenina v oblasti kyčle u rodičů ☒ Ne ☐ Ano

7. Kouření v současnosti ☒ Ne ☐ Ano

8. Glukokortikoidy ☒ Ne ☐ Ano

9. Rervmatoidní artritida ☒ Ne ☐ Ano

10. Sekundární osteoporóza ☒ Ne ☐ Ano

11. Alkohol 3 nebo více jednotek/den ☒ Ne ☐ Ano

12. BMD krcku femuru (g/cm²)

Select BMD

BMI: 23.0
Desetiletá pravděpodobnostu fraktury (%)

bez BMD

Hlavní osteoporotická	26
Zlomenina v oblasti kyčle	12



sledovány kvůli zvýšenému riziku vzniku a rozvoje osteoporózy (20). Thiazolidindiony, konkrétně pioglitazon užívaný k terapii diabetes mellitus II. typu, jsou spjaty s dvojnásobným rizikem vzniku fraktur (21). Inhibitory protonové pumpy snižují vstřebávání vápníku zvyšováním pH žaludku a tím brání přeměně vápníku na jeho vstřebatelné formy (22). Riziková jsou také antiepileptika (23).

Sekundární prevence osteoporózy

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku osteoporotické zlomeniny je osteoporotická zlomenina již v minulosti prodělaná. Stále velké množství nemocných, kteří prodělali osteoporotickou frakturu, není adekvátně léčeno. Problémem je zejména chybní spojení článku mezi ošetřením a léčbou fraktury a identifikací osteoporózy a zajištění její adekvátní léčby. S určitou nadsázkou je tato situace přirovnávána k Bermudskému trojúhelníku skládajícímu se z ortopedů, praktických lékařů a odborníků na osteoporózu, ve kterém se většina pacientů s prodělanou zlomeninou zcela ztratí z dohledu. Aktivita zaměřená na identifikaci pacientů po osteoporotické zlomenině, Capture the Fracture (kampaň spuštěná v r. 2012), se snaží celosvětově tento problém řešit. Správná implementace systémů aktivního vyhledávání fraktur (Fracture Liaison Services – FLS) by měla vést ke včasnému zachytu nemocných s vysokým rizikem další zlomeniny. Pilotní projekt se s podporou Ministerstva zdravotnictví spouští i v České republice.

Správná implementace systémů aktivního vyhledávání fraktur vede k výraznému vzestupu počtu identifikovaných nemocných se skutečně vysokým rizikem vzniku zlomeniny (2).

Diagnostika

Fyzikální vyšetření

Zaměřuje se na klinické příznaky osteoporózy (pokles výšky postavy, hrudní hyperkyfóza) a na příznaky onemocnění zapříčiňující sekundární osteoporózu.

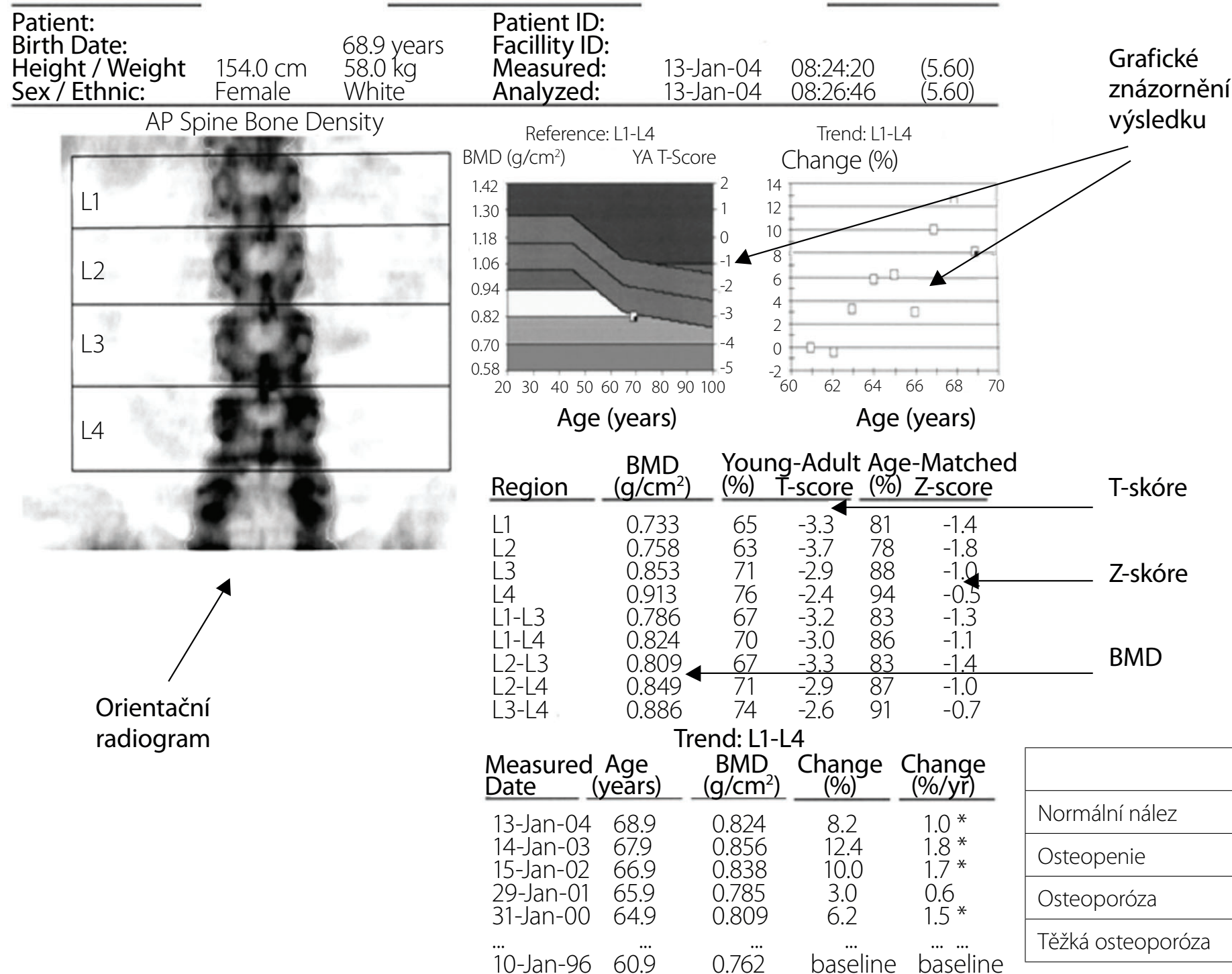
Pro odhad desetiletého rizika osteoporotické zlomeniny můžeme využít výstupy kalkulátoru FRAX, dostupného online i v češtině (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=cz>). V roce 2008 podpořila WHO jeho využití k hodnocení desetileté pravděpodobnosti fraktury krčku femuru či jiné významné osteoporotické fraktury pro hodnocení rizika u zatím neléčených pacientů. Algoritmus FRAX vypočítá desetiletou pravděpodobnost fraktury proximálního femuru či dalších významných zlomenin (klinická zlomenina obratle, distálního předloktí, fraktura v oblasti paže) na podkladě hodnocení nejvýznamnějších rizikových faktorů zlomeniny, jako jsou věk, ženské pohlaví, prodělaná osteoporotická fraktura, fraktura krčku femuru u jednoho z rodičů, kouření, abúzus alkoholu, přítomnost revmatoidní artritidy, sekundární osteoporózy či užívání glukokortikoidů. V současné době je k dispozici verze FRAX indexu 3.5 pro pacienty z České republiky, která vychází z údajů o incidenci fraktur proximálního femuru v naší zemi v letech 1981–2009 (24). Výpočet rizika podle kalkulátoru FRAX však u nás v současné době není indikátorem intervence pro terapii osteoporózy uznávaným plátcí zdravotní péče.

Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Každá zlomenina u pacienta, u něhož lze předpokládat osteoporózu, je důvodem pro vyšetření stavu kostí. Zároveň by na osteoporózu a její vyšetření



Obr. 2. Měření density kostního minerálu



(převzato z prezentace prof. Horáka, Šance a limity současné léčby osteoporózy, prezentováno na V. kongresu praktických lékařů, 22.–23. 3. 2018)



mělo být pomýšleno u rizikových pacientů (např. při dlouhodobém užívání kortikosteroidů). V současnosti se provádí měření denzity kostního minerálu (BMD – bone mineral density). Standardem pro zjištění BMD je dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (DXA, dříve DEXA), stanovující množství kostního minerálu v plošné projekci analyzovaného úseku skeletu (g/cm^2).

Naměřená hodnota se srovnává s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců, odchylka od průměru stanovuje tzv. T-skóre, které určuje v podstatě směrodatnou odchylku od průměru (SD). Každý pokles SD o jedna, představuje úbytek kostního minerálu asi o 10 %. Platí, že každým snížením denzity kostního minerálu o jednu směrodatnou odchylku se riziko fraktury zdvojnásobuje. Je-li tedy denzita snížena o 2,5 směrodatné odchylky, je riziko pětinasobné (28).

Podle WHO následně dělíme naměřené hodnoty BMD do tří skupin

- **Normální BMD** (T-skóre do -1,0 SD)
- **Osteopenie** (T-skóre mezi -1,0 a -2,4 SD)
- **Osteoporóza** (T-skóre -2,5 SD a nižší)

Naměřený výsledek denzity kostního minerálu je možné porovnávat rovněž s průměrným výsledkem zjištěným u zdravé populace téhož pohlaví a věku, který se označuje jako Z-skóre.

Standardně měříme v oblasti lumbální páteře (L1-L4) a proximální části femuru (krček, trochanter, intershaft a Wardův trojúhelník). Speciální software DXA přístrojů umožňuje z denzitometrického scanu bederní páteře vypočítat tzv. Trabecular Bone Score (TBS), číselný index prostorové inhomogenity trámčité kosti obratlových těl, jež má vztah ke struktuře trámčité kosti. TBS je na denzitě kostního minerálu nezávislým rizikovým faktorem zlomenin obratlových těl, proximálního konce kosti stehenní a hlavních osteoporotických zlomenin (25).

Laboratorní markery

Stanovení laboratorních markerů by mělo být nezbytnou součástí základního vyšetření. Jeho hlavním úkolem je odlišit jiné metabolické osteopatie, ev. identifikovat příčiny sekundární osteoporózy. K identifikaci příčin sekundární osteoporózy je třeba vyšetřit krevní obraz, základní iontogram, jaterní testy, ureu, kreatinin, ELFO séra, CRP, FW, hormony štítné žlázy, pohlavní hormony a protilátky proti tkáňové transglutamináze.

K diferenciální diagnostice poruch fosfokalciového metabolismu potřebujeme mít vyšetřeno kalcium (+ ionizované kalcium), fosfor, hořčík, PTH, ALP, 25-OH vitamin D; odpady iontů do moči.

Mezi specifické analyty k posouzení čistě kostního metabolismu patří následující:

Kostní alkalická fosfatáza je jedním ze 4 izoenzymů alkalické fosfatázy. Je lokalizována v membránách osteoblastů, její hladiny podléhají cirkadiánním změnám. Osteokalcin je hlavním proteinem kostní hmoty, mimo kolagenu, váže hydroxyapatit v kosti. Používá se k monitorování léčby osteoporózy, při úspěšné léčbě se jeho hladiny snižují cca o 30 %. Specifickým markerem kostní resorpce je C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 (CTX). Jedná se o fragmenty kolagenu I, je tedy specifický pro kostní hmotu. Jeho koncentrace podléhá značným cirkadiánním změnám, odběry krve je tedy nutné provádět nalačno, do deváté hodiny ranní. Používá se k monitorování úspěšnosti léčby osteoporózy, kdy dochází ke snížení hladiny až o 50 %. Jako marker kostní tvorby se uplatňuje N-terminální propeptid prokolagenu typu I (P1NP). Vzniká při syntéze kolagenu I jako produkt osteoblastů, je tedy specifický pro kosti. Jako laboratorní marker je



vhodný vzhledem k jeho stabilitě a neovlivnění cirkadiánními rytmy (26, 29).

V praxi se k posouzení čistě kostního metabolismu hodí zejména osteokalcin (podává informaci o intenzitě kostního obratu), CTx (marker kostní resorpce), P1NP (ukazatel kostní formace). Pomáhají ve stanovení rizika fraktury a účinku terapie osteoporózy (29).

Přesnost laboratorních výsledků může být samozřejmě ovlivněna mnoha faktory, jedním z nich jsou cirkadiánní rytmy, kterými se kostní remodelace řídí. Odběr krve je tedy ideální provádět vždy ve stejnou denní dobu, ideálně mezi 7.–9. hodinou ranní, na lačno (27).

LITERATURA

1. Broulík P. Význam suplementace kalcia a vitaminu D v léčbě osteoporózy. *Remedia* 2016; 26(1): 62–66.
2. Dostupné z: www.iofbonehealth.org, online dne 16. 2. 2018
3. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ 3rd. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(3): 581–589.
4. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011; 22(5): 1277–1288.
5. Horák P. Struktura kosti, léčba osteoporózy a hojení zlomenin. *Interní Med* 2012; 14(11): 441–442.
6. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev* 2017; 97: 995–1043.
7. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(10): 1548–1551.
8. Rosa J. Osteoporóza u mužů. *Osteologický bulletin* 2016; 21(2): 42–48.
9. Marek J a kolektiv autorů. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Grada, 2010, s 417–425.
10. Franceschi R, Vincenzi M, Camilot M et al. Idiopathic Juvenile Osteoporosis: Clinical Experience from a Single Centre and Screening of LRP5 and LRP6 Genes. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96(6): 575–579.
11. Gajic-Veljanoski O, Papaioannou A, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the

Závěr

Článek pojednává stručně o etiopatogenezi, rizikových faktorech a možnostech diagnostiky osteoporózy. Ve 2. části bude shrnuta strategie léčby. Osteoporóza je onemocnění, jehož základy mohou být položeny už v mládí. Manifestuje se však až ve vyšším věku, a to zejména vznikem zlomenin. Náklady na péči o nemocné, u nichž v důsledku osteoporózy došlo ke zlomenině, jsou obrovské. Fraktury vedou k dlouhodobé hospitalizaci, invalidizaci a jsou i častou příčinou smrti.

IGA_LF_2018_011

- Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr.* 2018; 18(1): 4.
12. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; Dec 7. pii: S0049-0172(17)30649-2.
 13. Štěpán J. Osteoporóza, chronický zánět, mikrobiom a estrogeny. *Remedia* 2018; 28(1): 28–34.
 14. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1483–1490.
 15. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(1): 223–233.
 16. Yang S, Lix LM, Yan L, Hinds AM, Leslie WD. International Classification of Diseases (ICD)-coded obesity predicts risk of incident osteoporotic fracture. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0189168.
 17. Ni Y, Fan D. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: A meta-analysis of cohort studies *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51): e8811.
 18. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(3): 129–137.
 19. Sutter SA, Stein EM. The Skeletal Effects of Inhaled Glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep.* 2016; 14(3): 106–113.



20. Bruyère O, Bergmann P, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S et al. Skeletal health in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2017; 105: 78–82.
21. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(10): 3621–3634.
22. Fojtík P, Urban O, Falt P, Novosad P. Výživa a sekundární osteoporóza. *Interní Med*. 2009; 11(12): 561–568.
23. Bartl R. Osteopatie indukovaná antiepileptiky - formy, patogeneze, prevence, časná diagnóza a léčba. *Medicína po promoci* 5/2007.
24. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, Zofka J, Johansson H et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2012; 90(5): 365–372.
25. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Maxdorf, 2009.
26. Marshall WJ, Lapsley M, Day A, Ayling R *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* 3rd ed. Churchill Livingstone, Londýn 2014, s. 614–621.
27. Micozkadioglu H, Ozelsancak R, Yildiz I, Erken E, Zumrutdal A et al. Circadian rhythm of serum phosphate, calcium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Clin Lab*. 2013; 59(1–2): 79–84.
28. Hrdý P, Novosad P. Léčba osteoporózy – současné možnosti. *Med. praxi* 2011; 8(12): 523–527
29. Pikner R. Laboratorní vyšetření v klinické osteologii. In: Džupa V, Jenšovský J, eds. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Karolinum 2018:48-62 (ISBN 978-80-2463741-9)



Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis

Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis při neurologické klinice 1. LF UK a VFN, Praha

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti některým proteinům na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, zejména acetylcholinovému receptoru. V důsledku toho dochází k manifestaci svalové slabosti a unavitelnosti. Léčba je symptomatická, ovlivnění imunopatogeneze onemocnění spočívá v dlouhodobém podávání imunosupresiv nebo imunomodulačních léčiv. Tato léčba může být nespecifická s redukcí autoreaktivních B nebo T lymfocytů, nebo specifická, pomocí monoklonálních protilátek, které cílí na buněčné povrchové znaky. Léčba je chronická, s cílem navození klinické remise. K ovlivnění urgentních stavů s ohrožením života (myastenická krize) je používána léčba akutní. Některé léky mohou negativně ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo zhoršit průběh choroby.

Klíčová slova: myasthenia gravis, léčba, inhibitory cholinesterázy, imunosupresiva, biologická léčba.

The role of pharmacotherapy in the treatment of myasthenia gravis

Myasthenia gravis is an autoimmune disease with antibody production against certain proteins on the postsynaptic membrane of the neuromuscular disorder, particularly the acetylcholine receptor. As a result, there is a manifestation of muscle weakness and fatigue. The treatment consists in the administration of symptomatic drugs, but influencing the immunopathogenesis of the disease, however, lies in the long-term administration of immunosuppressive agents or immunomodulators. This treatment may be nonspecific with the reduction of autoreactive B

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, PithaJ@seznam.cz
Centrum myasthenia gravis při neurologické klinice 1. LF UK a VFN, Praha
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(2): 8–12
Článek přijat redakcí: 13. 4. 2018
Článek přijat k publikaci: 24. 6. 2018



or T lymphocytes or specific by monoclonal antibodies that target cell surface features. Treatment is chronic, with the aim of inducing clinical remission. Impaired urgent states (myasthenic crisis) are being treated acutely. Some drugs may adversely affect neuromuscular transmission and thereby manifest latent illness or worsen the course of the disease.

Key words: myasthenia gravis, treatment, cholinesterase inhibitors, immunosuppressants, biological therapy.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. V posledních letech byly objeveny i další cílové antigeny, např. svalově specifická tyrozin kináza (MuSK), která shlukuje AChR tak, aby byl umožněn normální nervosvalový přenos. Produkce autoprotiátek je stimulována autoreaktivními T a B buňkami, za účasti komplementu, které u mladších pacientů vytvářejí v brzlíku lymfatické folikuly. Důsledkem produkce protilátek je destrukce postsynaptické membrány, event. poruchy funkce AChR. Pokud pokles funkčních receptorů klesne pod kritický práh, dojde k manifestaci klinických příznaků (1).

MG se projevuje svalovou slabostí a unavitelností příčně pruhovaných svalů. Postiženy jsou zejména svaly extraokulární, orofaryngeální, šíjové, pletencové, event. i respirační. Život ohrožující je myastenická krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Obtíže se zhoršují po svalové zátěži, zlepšují po odpočinku. Manifestaci MG nebo zhoršení příznaků lze pozorovat po infekcích, stresu, větších operačních výkonech nebo podání léků, které zhoršují nervosvalový přenos. Kromě klinického vyšetření přispívá ke stanovení diagnózy vyšetření protilátek, elektrofyziologické vyšetření, event. farmakologické testy. CT mediastina může prokázat přítomnost thymomu, který je asociován s MG u 8–13 % případů.

Léčba spočívá v dlouhodobém podávání inhibitorů cholinesterázy (ICHE), imunomodulační terapii a zvládnutí urgentních stavů. Specifické situace nastávají u dětí, starších, většinou polymorbidních pacientů, těhotných a kojících žen. U refrakterních forem onemocnění se zkouší biologická léčba. Mladší nemocní (do 50 let věku) jsou indikováni k thymektomii. Pokud je podezření na thymom, provádí se jeho extirpace. Některé léky mohou ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo MG zhoršit.

Symptomatická léčba

Tato skupina léků zvyšuje nabídku acetylcholinu v oblasti nervosvalové ploténky. V roce 1935 skotská lékařka Mary Walker zjistila, že physostigmin přechodně zlepšuje klinické příznaky u pacientky s MG (2). ICHE reverzibilně blokuje cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. V důsledku toho dochází k prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jde o léky, které zlepšují příznaky onemocnění, neovlivňují však nijak patogenezi choroby. V monoterapii se používají jen u malé části pacientů. Dávkování ICHE je velmi individuální, závisí na biologickém poločasu, tíži postižení a denních aktivitách. Častou chybou je přesné fixní časové podávání těchto léků bez ohledu na fyzickou zátěž či klidový režim v noci (3).



Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního muskarinového (průjmy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) nebo nikotinového efektu (svalové křeče, fascikulace). Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem, antimuskarinovými preparáty (propanthelin, atropin) či difenoxylátem. Všechny perorální preparáty kromě ambenonia jsou vázány na bromidový aniont, může se objevit alergie na brom či bromismus.

Pacienti s protilátkami proti MuSK buď ICHE netolerují, nebo se může projevit častěji hypersenzitivní reakce po jejich podání. Kumulace vysokých dávek inhibitorů, které se navyšují při případném zhoršení onemocnění, může vést ve vzácných případech k tzv. cholinergní krizi. Jde o depolarizační blokádu se svalovou slabostí, která může vyústit až v respirační insuficienci (ta je způsobená jak slabostí dýchacího svalstva, tak bronchospasmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie). Tyto příznaky lze potlačit atropinem podávaným i. v., event. s. c. v dávce 0,5–1 mg. Pacient vyžaduje vždy observaci na jednotce intenzivní péče s pečlivou monitorací vitálních funkcí.

Pyridostigmin je základním léčivem, které se podává k symptomatickému ovlivnění potíží.

Obvyklá dávka je 60–120 mg 2–4× denně nebo i dávka vyšší. Jeho biologická dostupnost je 1,5–6 hodiny, maximální hladina je dosažena po 3–4 hodinách. U dětí je maximální denní dávkou 7 mg/kg tělesné hmotnosti/den (t. hm.) rozdělené do 3–6 dávek. Efekt pyridostigminu (ale i nežádoucí účinky) jsou silnější při podání nalačno (půl hodiny před jídlem). Někdy se doporučuje vzít první dávku na lačno a další po lehkém jídle. V ČR existuje pouze jako dražé o síle 60 mg, v zahraničí lze dostat i sirup a retardovaný preparát o síle 180 mg.

Standardní perorální dávkou **neostigminu** je 15 mg, lék účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládání zátěžových situací (např. před jídlem). Maximální denní dávka je 150 mg. Podávání není závislé na jídle. Neostigmin existuje i v injekční formě jako sulfát, standardní dávka je 0,5 mg im, s. c. nebo i. v. Maximální jednorázová dávka u dospělých je 1,5 mg. Parenterální dávky jsou asi 1/30 perorální medikace. U dětí se používají 2 mg/kg t. hm./den v 5–6 dávkách, parenterálně je maximální dávka 40 µg/kg t. hm./den každé 4 hodiny. Injekční forma se používá jako diagnostický test (zlepšení svalové slabosti, např. extraokulárních svalů po jeho podání) a k zvládání akutních potíží zvláště při obtížích s polykáním a akutní dušností.

Začátek účinku **ambenonia** je po 15–20 minutách, trvá 5–6 hodin. Obvyklá dávka je 5–10 mg 3–4× denně, maximální denní dávka je 200 mg. Účinkuje déle než neostigmin (5–6 hodin). Může mít méně nežádoucích účinků, zejména v oblasti gastrointestinálních obtíží. Je alternativou pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem nebo mají alergii na brom.

Distigmin je dlouhodobě (až 36 hodin) působící ICHE, má zvýšené riziko kumulace a nežádoucích cholinergních účinků. V terapii myastenie se používá málo, většinou jako večerní dávka k překlenutí ranní slabosti. Základní dávka je 5 mg (maximálně 10 mg), intervaly podávání jsou 24 hodin, podává se v jedné denní dávce, i když se v klinické praxi může využít i v intervalu 12 hodin.

Imunoterapie

Cílem tohoto typu léčby by mělo být dosažení kompletní, nebo alespoň částečné klinické remise. Před samostatnou léčbou **kortikosteroidy**



(KS) jsou preferovány kombinace s imunosupresivy (IS). Z KS jsou nejčastěji používány prednison nebo metylprednisolon. Podávání kortikoidů vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u 70–80 % nemocných (4). Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Na počátku (asi do 7. dne) se u 1/3 léčených objevuje přechodné zhoršení, které může vést až k rozvoji myastenické krize, zejména jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience). Tehdy je vhodné zvyšovat dávky KS postupně. Existuje několik alternativ navyšování dávky. Zpravidla se zahajuje léčba prednisonem dávkou 10–20 mg denně, dávka se navyšuje o 10 mg každých 7 dnů až do dosažení remise (max. 1 mg/kg t. hm./den). Jinou variantou, např. u starších nemocných, je zvyšování o 5 mg každé dva dny. Tento postup se považuje za nejbezpečnější stran přechodného zhoršení indukovaného KS. Zvýšená dávka by se měla ponechat 6–8 týdnů. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně nebo obden. U oční formy onemocnění postačuje dávka KS 50 %. U části pacientů je možné nakonec jejich úplné vysazení (např. u mladších nemocných po thymektomii), někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, např. 20–30 mg a při snižování dávky relabují. Alternativní podávání obden snižuje frekvenci nežádoucích účinků a navíc stimuluje vlastní produkci hormonů nadledvinek. Bolusové podání intravenózního metylprednisolonu (5× 125–250 mg), následované sestupnou dávkou prednisonu (1 mg/kg t. hm./den), se podává zpravidla u nemocných se závažnou slabostí na umělé plicní ventilaci, kde je preferován rychlý efekt a další progresse klinických příznaků je málo pravděpodobná.

Při léčbě KS se vyskytuje řada známých nežádoucích účinků, které významně limitují léčbu a snižují compliance. Redistribuce tuku a vzestup hmotnosti, steroidní diabetes, hypertenze, retence sodíku, osteoporóza,

vředová choroba a deprese jsou nejčastější. Starší pacienty obtěžuje „papírová kůže“ hlavně na předloktích s podkožními hematomy. Vedlejší účinky zpravidla ustupují při dávce kolem 10 mg denně. Na ochranu žaludeční sliznice se podávají H₂ antagonisté nebo antagonisté protonové pumpy, je doporučena dieta s nízkým obsahem tuků a sodíku, dostatečný příjem vápníku a kalia, pravidelné měření kostní denzity. Pacienti mají při podávání vyšších dávek KS zvýšené riziko tromboembolických komplikací, proto je doporučeno před nasazením KS vyšetřit genetické testy k vyloučení Leidenské mutace apod. Významným problémem dlouhodobé léčby je steroidní myopatie. Riziko stoupá při dávce vyšší než 30 mg prednisonu denně a je závislé na kumulativní dávce. Hlavním léčebným (i preventivním) opatřením je snížení dávky kortikoidů na nejnižší účinnou hladinu a dostatek pohybu (především izometrické cvičení) a přísun proteinů ve stravě.

Ze skupiny **imunosupresiv (IS)** je používána řada preparátů, z nichž jen velmi málo prokázalo účinnost v randomizovaných kontrolovaných studiích, tudíž se používají jako off label terapie. Jsou považovány za léky šetřící kortikoidy a měly by být použity vždy, kdy udržovací dávka prednisonu je větší než 20 mg denně nebo nemocný trpí významnými vedlejšími účinky i při menší dávce. Obvykle po několika letech podávání IS lze jejich dávky snížit, ale jejich úplné vysazení může vést k náhlému zhoršení MG (5).

Lékem první volby v kombinaci s KS je **azathioprin**. Je to purinový analog, jehož efektem je inhibice syntézy nukleových kyselin. V těle je lék konvertován na 6-merkaptopurin a metabolizován na 6-thioguaninové nukleotidy, které jsou cytotoxické. Tyto nukleotidy jsou metabolizovány thiopurin S-metyltransferázou a xanthin oxidázou. Dochází k poklesu proliferace T i B lymfocytů. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno,



že azathioprin signifikantně redukuje dávku kortikoidů potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů (6). Obvyklá dávka je 2–3 mg/kg těl. hm./den. Terapeutický účinek začíná zpravidla nejdříve po 3–5 měsících. Až 20 % nemocných má známky akutní idiosynkrazie, která se projevuje celkovou nevolí, zvracením, průjmem, chřipkovými příznaky, exantémem a vzestupem jaterních testů. Při léčbě azathioprinem je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu a jaterních testů. Genetický polymorfismus v enzymu thiopurin S-metyltransferázy může být příčinou pancytopenie. Hladinu tohoto enzymu je vhodné před nasazením léčby vyšetřit. Ideální hodnotou je rozmezí bílých krvinek mezi 3–4 tis./ μ l, resp. 800–1000 lymfocytů/ μ l. Tato hodnota ukazuje na dostatečnou imunosupresi a je ještě bezpečná. Při poklesu pod 2,5 tis. stačí často přechodně (dny až týdny) lék vysadit. Současné podávání kortikoidů vede k reaktivní leukocytóze, která ztěžuje monitoraci myelosuprese. Na účinnost potom ukazuje vzestup středního objemu erytrocytů (MCV = mean corpuscular volume). Hodnoty MCV vyšší než 100 svědčí o dobrém efektu imunosuprese a mírná makrocytární anémie není důvodem přerušení léčby. Chronická jaterní toxicita není častá, doporučuje se léčbu vysadit, pokud hodnoty transamináz překročí dvojnásobek normálních hodnot. Lék způsobuje rezistenci na warfarin. Allopurinol výrazně zvyšuje jeho toxicitu, při nutnosti podávání redukuje dávku alespoň o 1/3 a pečlivě monitorujeme laboratorní parametry.

Cyklosporin A je kalcineurinový inhibitor, který potlačuje především CD4+ lymfocyty a blokuje produkci a sekreci interleukinu 2. Jeho účinnost byla ověřena jednou placebem kontrolovanou studií (7). Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělená do dvou denních dávek. Měření hladiny cyklosporinu v séru je předmětem kontroverzí. U autoimunitních chorob nejsou žádná

spolehlivá data o správném terapeutickém rozmezí. Hladina pro dlouhodobé podávání je různými autory udávána v širokém rozmezí 75–500 ng/ml. Dávku lze také adjustovat podle hodnoty kreatininu, neměla by přesáhnout 150 % úrovně před zahájením léčby. U většiny pacientů dojde po podání cyklosporinu k ústupu potíží během 1–2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem je renální toxicita s následnou hypertenzí. Je způsobena reverzibilním ovlivněním buněk proximálního tubulu a jeho funkce. Velmi častým nežádoucím účinkem je hirsutismus (30–50 %) a hyperplazie gingiv (15 %). Časté jsou také zažívací potíže: nauzea, zvracení, pocit tlaku v žaludku. Vzácně se vyskytuje kolitida. Hepatotoxicita se objevuje jen asi u 4 % nemocných, zvláště v prvním měsíci podávání. Někdy je dostatečným opatřením snížení dávky. Neurotoxické projevy se manifestují především třesem, závažné projevy postižení nervového systému jsou však vzácné (0,1 %).

Mykofenolát mofetil je v organismu metabolizován na mykofenolovou kyselinu, která inhibuje inosin monofosfát dehydrogenázu (IMPDH) čímž dochází k inhibici de novo syntézy guanozinových nukleotidů. Jde o specifickou cestu pro lymfocyty. Metabolity jsou převážně vylučovány močí. Dochází k potlačení produkce protilátek i buněčné imunity. Zvyšuje lymfocytární apoptózu, inhibuje expresi adhezivních molekul, redukuje sekreci TNF alfa a zvyšuje expresi interleukinu 10. V roce 2008 byly publikovány dvě prospektivní randomizované placebem kontrolované studie. Obě probíhaly 6 měsíců a neprokázaly efekt mykofenolátu proti placebo ani možnost snížení KS (8, 9). Tyto výsledky jsou však v rozporu s běžnou klinickou praxí, kdy léčba bývá efektivní ve více než 70 % případů (10). Podává se standardně v dávce 2×1 g. Účinek lze pozorovat již po 2 týdnech, nejpозději nastává do 2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky jsou průjem, zvracení, leukopenie, resp. neu-



tropenie, sepse a oportunní infekce (cytomegalovirová infekce, herpes zoster, progresivní multifokální leukoencefalopatie).

Takrolimus patří do stejné skupiny makrolidových imunospresiv jako cyklosporin, které inhibují proliferaci aktivovaných T buněk cestou kalcium-kalcineurinové cesty. Je však 10–100× účinnější. Řada otevřených studií a kazuistik prokázala jeho účinnost u refrakterních forem MG v dávce 3–5 mg/den ve dvou dávkách (11). Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie prokázala účinnost takrolimu se statisticky významným snížením dávek KS proti placebo (12). Hlavní vedlejší účinky jsou gastrointestinální dyskomfort a parestezie. Takrolimus je hepatotoxický a neurotoxický a může zhoršovat hypertenzi a diabetes. Významné vedlejší účinky, které vedou k přerušení léčby, se vyskytují jen asi u 5 % pacientů.

Methotrexát je antimetabolit folátu a je používán spíše v revmatologických indikacích. V léčbě myastenie není jeho podávání časté. Zpravidla je podáván v jedné perorální dávce týdně 10–20 mg. S odstupem se užívá acidum folicum. Je doporučeno kontrolovat pravidelně krevní obraz a jaterní testy (riziko útlumu krvevotvorby a hepatopatie), 1× ročně se provádí RTG plic k vyloučení pneumonitidy. Vzhledem k jeho dobrému bezpečnostnímu profilu se doporučuje jeho podávání u starších polymorbidních nemocných (13).

Cyklofosfamid je alkylační agens, který potlačuje především B buňky. Cyklofosfamid se používá výjimečně u farmakorezistentních MG (14). Zpravidla se používají měsíční intravenózní pulzy v dávce 500–1000 mg/m² (15 mg/kg t. hm./den), po dosažení remise se doba mezi pulsy postupně prodlužuje. Lze jej podávat i perorálně v dávce 2–3 mg/kg těl. hm./den. Při kumulativní dávce 85–100 g však prudce stoupá riziko vzniku nádorového onemocnění, zejména močového měchýře, vhodné jsou proto urologické kontroly. Po dvou letech je třeba zpravidla léčbu ukončit a nahradit jinou

alternativou. Hlavními vedlejšími účinky jsou útlum krvevotvorby, oligospermie, ovariální dysfunkce – anovulace, poruchy menstruačního cyklu a alopecie. Rizikem je rozvoj hemoragické cystitidy (60 % cyklofosfamidu se vylučuje ledvinami). Je třeba opatrnosti u dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin, nutné je dbát na dostatečnou hydrataci, je kontrolován 1× měsíčně krevní obraz, jaterní testy a moč.

Léčba urgentních stavů

Oslabením respiračních svalů může dojít k rozvoji myastenické krize s potřebou umělé plicní ventilace. V těchto případech je indikováno podání intravenózního imunoglobulinu (IVIG) nebo terapeutické plazmaferézy (TPF) či imunoabsorpce (IA).

IVIG ovlivňují imunitní systém na mnoha úrovních včetně potlačení autoimunitního zánětu. Nežádoucí účinky IVIG zahrnují bolesti hlavy, alergické/anafylaktické reakce (zejména u IgA-deficientních pacientů), infekce (HIV nebo virové hepatitidy), žilní trombózu, aseptickou meningitidu a hemolýzu. IVIG by měl být aplikován v dávce 0,4 g/kg těl. hm denně 5 dnů po sobě. TPF či IA mechanicky odstraňuje patologické autoprotiátky. Při TPF se eliminuje 1–1,5 objemu plazmy, která se nahrazuje albuminem nebo mraženou lidskou plazmou většinou 5× každý druhý den. Kontraindikací je septický stav a porucha koagulace. Bylo prokázáno, že IVIG zkracuje dobu umělé plicní ventilace během myastenické krize stejně jako TPF nebo IA (15).

Biologická léčba

U těžkých refrakterních forem MG je možné indikovat biologickou léčbu. Rituximab je chimérická myší/lidská monoklonální protiátka, namířená proti



CD20 povrchovému znaku na B lymfocytech. Recentní práce analyzovala 169 pacientů s MG s protilátkami proti AChR nebo MuSK, prezentovaných v malých otevřených studiích. Ke zlepšení došlo u 72 % pacientů s MuSK protilátkami a 30 % s protilátkami proti AChR. Prediktory dobré léčebné odpovědi byla přítomnost protilátek proti MuSK, těžší klinický stav, mladší věk. Rituximab byl velmi dobře tolerován (16).

Eculizumab je terminální inhibitor komplementu, podílející se na tvorbě membrány atakujícího komplexu, který se účastní na destrukci postsynaptické membrány nervosvalové ploténky. Recentní randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie sice nesplnila primární cíl (statisticky významný pokles denních aktivit), sekundární cíle však ano (pokles škál MG, bezpečnost, kvalita života apod.), přičemž se tyto parametry udržovaly i během extenze studie (17).

Léčba během gravidity

V léčbě pyridostigminem a menšími dávkami KS je možné během těhotenství pokračovat. Současné údaje naznačují, že užívání azathioprinu je relativně bezpečné u nastávajících matek, které nejsou uspokojivě kompenzovány KS nebo je netolerují. Mykofenolát mofetyl a methotrexát zvyšují riziko teratogenity a jsou během gravidity a kojení kontraindikovány (18). Biologickou léčbu je nutné vysadit.

Rizikové léky

Mezi léky indukující MG patří především **D-Penicilamin**. Klinické příznaky jsou zpravidla lehčí, ale jsou známy i případy s respirační insuficiencí a umělou plicní ventilací. Uvádí se, že k indukci dochází u 1–7 % nemocných 2–12 měsíců po zahájení léčby (19). MG se může objevit za

6–9 měsíců po nasazení **interferonem alfa**. Byly popsány i závažné průběhy a myastenické krize (20).

Některé léky zhoršují průběh již diagnostikované MG svou interferencí s nervosvalovým přenosem, vždy však záleží na úrovni kompenzace a zvažování naléhavosti podávání takového léku. **Magnezium** interferuje s neuromuskulárním přenosem inhibicí uvolňování acetylcholinu (21). Dochází ke kompetitivní blokádě influxu kalcia do nervového zakončení. Zhoršení příznaků MG se objevuje zpravidla po parenterální aplikaci Mg⁺, podávaného v indikaci eklampsie v dávce vyšší než 2 g. Terapie **botulotoxinem** je kontraindikována u nemocných s myastenií jen relativně. U dobře kompenzovaných nemocných, kteří jsou indikováni k léčbě, je aplikace botulotoxinu možná. Na druhou stranu byl u MG popsán prolongovaný účinek botulotoxinu a dokonce rozvoj myastenické krize po jeho podání (22). Jak depolarizující, tak nedepolarizující **periferní myorelaxancia** patogeneticky interferují s neuromuskulárním přenosem. U nemocných s myastenií může dojít k prolongované nervosvalové blokádě. Pokud je nutné použít neuromuskulární blokátory během operace, volí se nedepolarizující, krátce působící preparáty, jejichž účinek lze zrušit inhibitory cholinesterázy (23). Moderní anesteziologické postupy umožňují se těmito léky vyhnout. U **antibiotik** bylo popsáno zhoršení MG po aminoglykosidech, makrolidech, chinolonech, tetracyklinu a polypeptidových a glykopeptidových preparátech (3). **Chinidin** (chinin, chlorochin) zhoršuje uvolňování acetylcholinu, ve vysokých dávkách ovlivňuje i postsynaptickou oblast. Vzácně bylo popsáno zhoršení nebo manifestace MG po užívání **statinů** (25). **Blokátory kalciových kanálů** mohou potenciálně interferovat s nervosvalovým přenosem. Bylo popsáno zhoršení neuromuskulárního jitteru po aplikaci verapamilu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků (26) a referován případ akutní respirační insuficience po podání verapamilu (27).



Antiepileptika jsou léky s patogeneticky velmi rozdílnými cílovými strukturami účinku. Existují sdělení, která popisují zhoršení myastenie po gabapentinu (28). Z psychofarmak jsou rizikové benzodiazepiny s výjimkou tofisopamu a hydroxianu, dále lithium, ojediněle bylo popsáno zhoršení svalové slabosti i po chlorpromazinu, amitriptylinu a haloperidolu.

Závěr

Pokroky v léčbě MG umožnily snížit mortalitu onemocnění v posledních letech pod 0,5 %. U více než 70 % pacientů lze dosáhnout klinické

remise, u některých dokonce bez farmakologické podpory. Jedná se převážně o mladé pacienty, kteří byli indikováni k thymektomii. Na druhou stranu však přibývají pacienti ve vyšších věkových kategoriích, kteří jsou často polymorbidní, což komplikuje a někdy omezuje léčebné možnosti. Kolem 10 % pacientů je refrakterních ke konvenční léčbě s nutností využít IS 2. volby nebo biologickou léčbu.

Léčba musí být kontinuální, systematická a bezpečná. V ČR je realizována v Centru myasthenia gravis Praha a v síti nervosvalových center.

LITERATURA

1. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(3): 287–299.
2. Carvalho VM, Nogueira EAG, Rosa GR, et al. Mary Broadfoot Walker: 83 years since a historical discovery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75(11): 825–826.
3. Vohánka S. Konzervativní terapie In: Piřha J. a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Maxdorf Jessenius, 2000.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 893–902.
5. Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA, et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 1985; 17: 238–242.
6. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602–605.
7. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 539–551.
8. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394–399.
9. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis, *Neurology* 2008; 71: 401–406.
10. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil inachr-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; 41: 593–598.
11. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2011; 300: 59–62.
12. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(9): 970–977.
13. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007; 7: 405–411.
14. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 6: 31–36.
15. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016; 263(8): 1473–1494.
16. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2017; 56(2): 185–196.
17. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017; 16(12): 976–986.
18. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016; 87(4): 419–425.
19. Andonopoulos AP, Chrostou L, Genapoulou V, Tyiufas AG, Tsiakou EK. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? *Clin Rheumatol* 1994; 13: 586–588.



20. Piťha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myastenie gravis. *Remedia* 2004; 14: 485–494.
21. Bashuk RG, Krendell DA. Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration. *Muscle and Nerve* 1987; 10: 666.
22. Vohánka S, Mičánková B, Bednařík J. Long-term effect of locally administered botulinum toxin A on neuromuscular transmission: longitudinal single-fiber EMG study. *Movement Disorders* 2007; 22: 35.
23. Itoh H, Shibata K, Nitta S. Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg*. 2002; 95(1): 109–113.
24. Pittinger CB, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotik induced paralysis. *Anesth Analg* 1970; 49: 487–501.
25. Parmar B, Francis PJ, Ragge NK. Statins, fibrates and ocular myasthenia. *Lancet* 2002; 31: 717.
26. Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(9): 2005–2008.
27. Howard JR. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Sem Neurol* 1990, 10: 89–102.
28. Scheschonka A, Beuche W. Treatment of postherpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. *Pain* 2003; 104: 423–424.



Hypnotika v léčbě nespavosti

Martin Pretl

Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, s. r. o., Institut spánkové medicíny, Praha

Nespavost je definována jako přetrvávající potíže s iniciací, trváním nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života, denní fungování a působí i somatické příznaky. Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění rozděluje nespavost na chronickou (trvání minimálně 3 měsíce, minimálně 3× do týdne) a akutní. Chronická nespavost postihuje minimálně 5–10 % populace. V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychoterapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie. Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ní pacient nehodí, je indikována medikace. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (AASM) redukovalo seznam doporučených hypnotik – suvorexant (agonista orexinových receptorů), eszopiklon, zaleplon, zolpidem (agonisté benzodiazepinových receptorů), triazolam, temazepam (benzodiazepiny), ramelteon (melatoninový agonista) a doxepin (antidepresivum). U ostatních preparátů (trazodon, tiagabin, melatonin, tryptofan, valeriana, difenhydramin) AASM nedoporučuje jejich užívání k léčbě nespavosti, event. pouze v off-label indikaci. Podle doporučení vydaného Evropskou společností pro výzkum spánku jsou k léčbě krátkodobé nespavosti (≤ 4 týdny) vhodné benzodiazepiny, agonisté benzodiazepinových receptorů a některá antidepresiva, k dlouhodobé terapii však tyto látky doporučovány nejsou. Ostatní hypnotika (antihistaminika, antipsychotika, melatonin) nejsou doporučována pro léčbu nespavosti.

Klíčová slova: nespavost, hypnotika, léčba nespavosti.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Pretl, CSc., mpretl@spankovaporadna.cz
Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, s. r. o.
Kubelíkova 46, 130 00 Praha 3

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2019; 33(1): 38–42
Článek přijat redakcí: 8. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2019



Hypnotic drugs in treating insomnia

Insomnia is defined as a persistent difficulty with sleep initiation, duration, or quality despite adequate circumstances for good-quality sleep, thus affecting the quality of life, daily functioning, and even causing somatic symptoms. The International Classification of Sleep Disorders divides insomnia into chronic (for a minimum period of three months, for at least three times a week) and acute. Chronic insomnia affects at least 5–10% of the population. Nonpharmacological treatment – psychotherapy is recommended as first-line treatment for insomnia. The best effect is achieved with cognitive behavioural therapy. Only if this treatment is not effective or a patient is unsuitable, medication therapy is indicated. The latest American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines have reduced the list of recommended hypnotic drugs: suvorexant (orexin receptor agonist), eszopiclone, zaleplon, zolpidem (benzodiazepine receptor agonists), triazolam, temazepam (benzodiazepines), ramelteon (melatonin agonist), and doxepin (antidepressant). The other agents (trazodone, tiagabine, melatonin, tryptophan, valerian, diphenhydramine) are not recommended by the AASM to be used in treating insomnia, possibly only in an off-label setting. According to a guideline issued by the European Sleep Research Society, benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists, and some antidepressants are suitable for treating short-term insomnia (≤ 4 weeks); however, these agents are not recommended for long-term treatment. Other hypnotic drugs (antihistamines, antipsychotics, melatonin) are not recommended for treating insomnia.

Key words: insomnia, hypnotic drugs, insomnia treatment.

Úvod

Nespavost je podle současné Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění z roku 2014 (International classification of sleep disorders, 3rd edition – ICSD 3) definována jako přetrvávající potíže s iniciací, trváním (časté a/nebo časně probouzení) nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života (sociální, ekonomické aktivity včetně zvýšené nehodovosti), denní fungování (únava, zhoršená nálada, podrážděnost, celková malátnost, kognitivní zhoršení) a působí i somatické příznaky (svalové napětí, palpitace, bolesti hlavy). Nespavost jako jednotka (chronická nespavost, angl. chronic insomnia disorder) je diagnostikována při trvání minimálně tři měsíce a výskytu nejméně třikrát týdně, při kratším trvání se jedná o akutní

nespavost (angl. short term insomnia disorder, acute insomnia). Chronická nespavost je rizikovým faktorem pro rozvoj psychiatrických onemocnění (hlavně poruch nálady), je s ní spjata vyšší riziko relapsů deprese a alkoholismu. Pacienti s insomnií mají vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Insomnie s krátkou dobou spánku (short-term insomnia) je rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Nespavost doprovází ostatní komorbidní onemocnění, další poruchy spánku a psychiatrická onemocnění – viz tabulka 1 (1–3). Nespavost může působit či potencovat i užívaná medikace – viz tabulka 2.

Zkušenost s akutní nespavostí zažil každý člověk. Ta, jako občasné onemocnění, postihuje 30–50 % populace, prevalence chronické nespavosti je minimálně 5–10 % (4–6). Do chronicity přechází až 80 % pacientů s akutní

**Tab. 1.** Komorbidní onemocnění spojená s insomnií (podle (2))

kardiální onemocnění (srdeční selhání, noční ischemické bolesti, arytmie a další)
chronické onemocnění plic a dýchacích cest (noční astma, CHOPN, kašel)
neurologická onemocnění (extrapyramidová onemocnění, polyneuropatie, epilepsie atd.)
maligní onemocnění a chronické infekce
psychiatrická onemocnění (deprese, úzkostné stavy, posttraumatická stresová porucha, závislost na návykových látkách)
chronické onemocnění trávicí soustavy
endokrinologická onemocnění
alergie

Tab. 2. Nejdůležitější chemické látky s negativním dopadem na kvalitu spánku (podle (2))

hypnotika (zejména rebound-insomnie u benzodiazepinů a barbiturátů)
antidepresiva (zejména aktivující, např. inhibitory MAO, blokátory zpětného vychytávání serotoninu)
antihypertenziva (např. β -blokátory)
antiastmatika (teofylin, β -sympatomimetika)
hormonální preparáty (např. tyroxin, steroidy, antikonceptiva)
antibiotika (např. blokátory gyrázy)
nootropika (např. piracetam)
diuretika
stimulancia (metylfenidát)
alkohol

nespavostí (7). Hlavní nárůst nespavosti je zaznamenáván od středního věku, s častějším výskytem mezi ženským pohlavím, u populace 65+ udává příznaky nespavosti až 65 % jedinců (4, 8–10). Příčiny vzniku nespavosti souvisí hlavně se zrychlujícím se životním tempem – nejčastější příčinou vzniku je stres, nedodržování spánkové hygieny, hlavně nepravidelný režim spánku a bdění. Nárůst nespavosti souvisí i se zvyšujícím se průměrným věkem populace (2).

Zdravý člověk by měl usínat s maximální latencí 30 minut. Přes stadia NREM spánku (N1 a N2) dochází k prohlubování do stadia N3 (hluboký, delta spánek), který hraje důležitou roli při regeneraci organismu. Spánkový cyklus je ukončen REM spánkem. Jeden cyklus trvá průměrně 90 minut, za noc se opakuje 4–5x podle délky trvání spánku. V první části spánku je zastoupen hlavně hluboký spánek (stadium N3), v druhé části naopak převládá stadium N2 a REM spánek. Nejvyšší procentuální zastoupení má stadium N2 (40–45 %), následuje N3 (20–25 %), REM spánek (20–25 %) a stadium N1 s bdělostí (méně než 5 %). Délka spánku se udává v širokém rozmezí 4–9 hodin. Průměrná délka spánku v zemích vyspělého světa je mezi 7 a 8 hodinami. Optimální doba spánku je individuální, měli bychom se při probuzení cítit vyspalí a odpočatí a tento pocit by v nás, při přiměřeném zatížení, měl přetrvávat do večerních hodin. U pacientů s nespavostí je popisován nárůst bdělosti, stadia N1 a úbytek stadia N3. Efektivita spánku je snížena (1). Základní metodou ke stanovení diagnózy nespavosti je podrobná spánková anamnéza. Polysomnografické vyšetření má roli hlavně v diferenciální diagnostice (syndrom neklidných nohou – RLS, periodické pohyby končetinami ve spánku, spánková apnoe atd.).

Do konce 19. století byly možnosti ovlivnění nespavosti omezené – byly to opioidy, bromové soli, alkohol. Spánková medicína profitovala na rozvoji



farmakologie v první polovině 20. století objevením hypnotických účinků barbiturátů a v 60. letech benzodiazepinů (BZD). Prvním BZD hypnotikem schváleným FDA (Food and Drug Administration) byl flurazepam. Dalším přelomovým momentem bylo uvedení zolpidemu na trh v roce 1992. V novém tisíciletí byl v roce 2005 představen první agonista melatoninu (ramelteon). Zúročením jednoho z největších objevů spánkové medicíny (role orexinu v řízení spánku a bdění) bylo schválení antagonisty orexinových receptorů suvorexantu pro léčbu nespavosti FDA.

Spotřeba hypnotik v důsledku měnícího se životního stylu prudce narůstá. Od 90. let se těší v USA velké oblibě trazodon, který vystřídal do té doby převažující BZD. Na konci první dekády tohoto století (období 2009–2010) užívalo chronicky hypnotika 3,5 % populace, na prvním místě byl zolpidem, následoval trazodon, BZD, quetiapin a doxepin, přičemž v těchto počtech nejsou zahrnuty všechny látky používané v USA jako léky na spaní (antidepresiva, antipsychotika, analgetika) (3). Užití minimálně 1 pilulky nebo léku na spaní během posledního měsíce v rámci průzkumu NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), prováděného v letech 2005–2008, udalo cca 19 % respondentů (11). Přímé náklady na léčbu nespavosti jsou v USA vyčíslovány na \$12–16 miliard a nepřímé na \$75–100 miliard (8).

Současný pohled na terapii nespavosti

V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychoterapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie (KBT). Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ni pacient nehodí, je doporučována medikace (3). V podmínkách (nejen) evropského zdravotnictví lze však tento postup obtížně uplatňovat pro

obtížnou dostupnost, ale i finanční náročnost psychoterapie. Proto převažuje hlavně terapie hypnotiky nebo dalšími preparáty navozujícími spánek, jejich nabídka je největší v USA. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (American Academy of Sleep Medicine – AASM), z kterého nejvíce čerpají ostatní spánkové autority, redukovalo množství doporučených látek k léčbě insomnie. Metodicky vychází z analýzy provedených studií a kvality důkazů, zvažuje výhody i nevýhody medikace a též bere ohled na doporučení a preference pacientů (3) (tabulka 3). Doporučení Evropské společnosti pro výzkum spánku (ESRS) je méně podrobné. Jeho závěry jsou převážně v souladu s doporučením AASM. Věnuje se i terapii akutní nespavosti a zohledňuje stav, kdy některé látky, používané v USA, nejsou na evropském trhu dostupné (tabulka 4) (12).

V terapii hypnotiky se sleduje jejich účinnost především pomocí následujících ukazatelů – zkrácení latence usnutí, prodloužení trvání spánku (TST – total sleep time, celková doba spánku), zkrácení WASO (wake after sleep onset, doba, po kterou je pacient vzhůru po prvním usnutí), zkrácení počtu probuzení, tolerance (pokles efektu léčby při opakovaném podávání

Tab. 3. Látky pro léčbu chronické insomnie podle doporučení AASM (podle (3, 12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, eszopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	triazolam, temazepam
Agonisté melatoninu	ramelteon
Antagonisté orexinových receptorů	suvorexant
Tricyklická antidepresiva	doxepin
AASM – Americká spánková akademie; BZD – benzodiazepin	



Tab. 4. Rozdělení hypnotik podle typu působení – charakteru nespavosti (podle (3))

Potíže s navozením spánku	eszopiklon, ramelteon, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem
Potíže s udržením spánku	doxepin, eszopiklon, temazepam, suvorexant, zolpidem
Preparáty nedoporučované při potížích s navozením nebo udržením spánku	difenhydramin, melatonin, tiagabin, trazodon, L-tryptofan, valeriana

konstantní dávky nebo potřebou dávku zvyšovat k dosažení specifického efektu), vliv na denní činnosti (7). Preparáty lze rozdělit podle jednotlivých lékových skupin (tabulka 3), event. v jaké části noci působí – charakteru nespavosti (navozující spánek, udržující spánek) (tabulka 5).

Tab. 5. Látky užívané v léčbě nespavosti v Evropě (podle (12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, zopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam
Antidepresiva	agomelatin, amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trazodon, trimipramin
Antipsychotika	chlorprotixen, levomepromazin, melperon, olanzapin, pipamperon, prothipendyl, quetiapin
Antihistaminika	diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, promethazin
Fytoterapeutika	valeriana, meduňka, chmel, mučenka
Agonisté melatoninu	melatonin, ramelteon, melatonin cr
BZD – benzodiazepin	

Agonisté benzodiazepinových receptorů (GABA agonisté)

Agonisty benzodiazepinových receptorů rozdělujeme do dvou skupin – benzodiazepiny (BZD) a nebenzodiazepinová hypnotika (látky nebenzodiazepinové struktury). Působí přes GABA A receptory potenciací tlumivého účinku gama-amino máselné kyseliny (GABA).

BZD hypnotika

BZD signifikantně zkracují latenci usnutí, počet a délku probuzení a tak zlepšují kontinuitu spánku a TST. Stran architektury spánku dochází k prodloužení stadia N2, redukují delta spánek. Reziduální spavost, anterográdní amnézie a hlavně příznaky z vysazení nebo přerušení terapie zvyšují jejich potenciál ke vzniku abúzu. Neselektivita a relativně dlouhodobý poločas jsou předpokladem pro reziduální účinek. Náhlé vysazení je spojováno s rebound efektem. Jednotlivé BZD se liší od sebe v nástupu a trvání účinku. **Triazolam**



(krátkodobě působící BZD) je AASM doporučován k léčbě nespavosti s poruchami usínání, **temazepam** (střednědobě působící BZD) k léčbě nespavosti s poruchami navození i udržení spánku (3, 7, 10, 13). Guidelines ESRS doporučuje BZD v krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), nikoliv v dlouhodobé (12).

Nebenzodiazepinová hypnotika

Zolpidem

Signifikantně zkracuje latenci usnutí, redukuje počet probuzení a zlepšuje TST. V dávce 5–10 mg je indikován ke krátkodobému užití při potížích s navozením i udržením spánku. Podle doporučení FDA mají být iniciační dávky zolpidemu sníženy na 5 mg. Důvodem je možnost vyšších ranních hladin zolpidemu v krvi, které mohou ovlivňovat aktivity vyžadující bdělost. Variantou je zolpidem s modifikovaným vylučováním (zolpidem modified release – zolpidem MR), jehož plazmatická koncentrace dosahuje nejvyšších hodnot mezi 3.–6. hodinou po podání, avšak při stejném eliminačním poločasu jako zolpidem. Má obdobně pozitivní vliv na spánek jako zolpidem, navíc nebyl dosud prokázán v jednotlivých studiích u mladých jedinců i u seniorů negativní efekt na kognitivní a psychomotorické funkce. K dispozici jsou dále i sublinguální tablety i orální sprej. Uvedené varianty včetně MR formy nejsou v ČR dostupné (3, 7, 14).

Zaleplon

V dávkách 5–20 mg zkracuje latenci usnutí, ale nemá takový efekt na udržení spánku. Proto je indikován u pacientů, kteří nemohou usnout. Vzhledem k jeho krátkému účinku ho lze podávat i během noci, maximálně však 4 hodiny před plánovaným probuzením. V porovnávací studii

se zolpidemem byl popsán jeho lepší psychomotorický profil a menší vliv na kognitivní funkce (7, 15, 16).

Zopiklon, es-zopiklon

V dávkách 3,75–7,5 mg na noc zkracuje latenci usnutí a počet probuzení a prodlužuje dobu spánku. Pro delší poločas rozpadu (4–5 hodin) jsou popisovány přetrvávající účinky přes den. S-izomer zopiklonu – es-zopiklon má prodloužený eliminační poločas na 6 hodin, studie při dlouhodobém podávání (3 a 6 měsíců) prokazují jeho pozitivní účinky na spánek v dávce 3 mg (zkrácení latence usnutí, prodloužení WASO, TST, snížení počtu probuzení, neovlivňuje denní aktivity) (7, 17, 18).

Nebenzodiazepinová hypnotika jsou dobře tolerována, nežádoucí účinky jsou popisovány jako mírné. Vyskytují se častěji při podání vyšších dávek – ospalost, bolesti hlavy, poruchy paměti, závratě, gastrointestinální potíže, halucinace, noční můry, protrahované stavy NREM parasomnie. Jsou metabolizovány enzymem CYP3A4, pozornost je třeba při podávání inhibitorů tohoto enzymu (imipramin, chlorpromazin, ketokonazol) či induktorů (rifampin). Stejně jako BZD jsou i nebenzodiazepinová hypnotika doporučována ESRS ke krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), v dlouhodobé terapii doporučovány nejsou (12).

Agonisté melatoninu

Ramelteon, agonista MT1 a MT2 receptorů, je určen pro pacienty s insomnií s prodlouženou dobou usínání, ve studiích bylo prokázáno zkrácení latence usnutí (polysomnograficky i subjektivně). Protože nepůsobí na GABA receptory, má málo nežádoucích účinků (závratě, nauzea, únava), není popisován vliv na kognici ani na psychomotoriku, nemá potenciál k abúzu. Pro



krátký poločas rozpadu se nedoporučuje podávat u pacientů s potížemi udržet spánek. Ramelteon je metabolizován mnoha CYP enzymy, zvýšené pozornosti je třeba dbát při podávání fluvoxaminu (CYP1A2 inhibitor), ketokonazolu (CYP3A4 inhibitor), fluconazolu (CYP2C9 inhibitor), rifampinu (CYP3A4 induktor) (13, 19).

Melatonin s prodlouženým uvolňováním není podle doporučení AASM vhodný k léčbě nespavosti v dospělosti. Byly provedeny pouze 3 studie poskytující reprezentativní data (navíc pouze na populaci 55+) a ty neposkytly přesvědčivá data týkající se usínání, trvání ani kvality spánku. Melatonin je užíván v off-label léčbě sekundární insomnie, např. u jat-lagu či směnného provozu. Doporučení ESRS k léčbě melatoninem jsou stejná jako u AASM. V ČR má indikaci k léčbě krátkodobé nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více. (3, 12, 20).

Antidepresiva

V léčbě nespavosti je využíván sedativní efekt antidepresiv. FDA i AASM doporučují pouze **doxepin** pro insomnii s dominujícími potížemi udržet spánek. V nízkých dávkách se předpokládá efekt podobný antagonistům H1 receptorů. Doxepin v dávce 3 a 6 mg zvyšuje efektivitu spánku a TST. Na iniciaci spánku nemá doxepin vliv. U pacientů (i vyššího věku) je dobře tolerován (žádné anticholinergní nežádoucí účinky ani ovlivnění paměti), reziduální efekt není druhý den popisován. Doxepin je metabolizován CYP2C19 a CYP2D6 (21–23).

Antagonisté orexinových receptorů

Suvorexant v dávce 10 a 20 mg zkracuje latenci usnutí, zvyšuje TST. Je užíván jak pro navození, tak i pro udržení spánku. Je dobře tolerován, v porovnání s nebenzodiazepinovými hypnotiky má mírný potenciál k abúzu.

Doporučená dávka je 10–20 mg (i u věkové kategorie 65+), nutné je podávat maximálně 7 hodin před plánovaným probuzením. Je metabolizován enzymem CYP3A (24, 25).

Off-label preparáty

Nejužívanější z off-label preparátů je **trazodon**. Jako hypnotikum (modulační efekt na 5HTA receptory a blokáda H1 a alfa adrenergických receptorů) je užíván v nízkých dávkách 50–100 mg (startovací dávka 25–50 mg). Dávky vyšší než 100 mg mohou vyvolat anticholinergní efekt a ortostatickou hypotenzi s pády. **Mirtazapin** působí sedaci histaminových H1 receptorů. Doporučená dávka je mezi 7,5–30 mg, vyšší dávky mohou vyrušit hypnotický efekt. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří anticholinergní efekt, nárůst hmotnosti, sekundární syndrom neklidných končetin. Obdobné nežádoucí účinky mají **amitriptylin** a **nortriptylin** – anticholinergní efekt, ortostická hypotenze, převodní poruchy, nejsou vhodné pro starší populaci. Podle doporučení ESRS jsou sedativní antidepresiva efektivní v léčbě krátkodobé nespavosti, dlouhodobá léčba není doporučována (12). Hypnotický efekt antipsychotik by měl být využíván jen u pacientů, kde je základní indikace k předpisu těchto látek. Antiepileptika **gabapentin** a **neurontin** mohou zlepšovat spánek, mechanismus účinku není jasný. Gabapentin v dávce 250 mg zlepšuje TST, popisován je i efekt u pacientů s depresí a insomnií a u pacientů s RLS a insomnií. Podobný efekt má i pregabalin.

Volně prodejné preparáty (OTC – over the counter), přírodní léčiva, adjuvantní terapie

Užívání **antihistaminik** jako hypnotik není doporučováno pro jejich neprokázaný efekt a velké množství nežádoucích účinků – mají potenciál k rychlé



toleranci, minimální efektivitu v navozování spánku, mohou redukovat jeho kvalitu a objevuje se i reziduální ospalost (10, 3, 13). Ani ESRS nedoporučuje antihistaminika pro léčbu nespavosti (12). Nezanedbatelnou úlohu v terapii insomnie hrají rostlinné preparáty, zejména na bázi **valeriány** (účinkuje na GABAergní přenos). Lehkou sedaci způsobuje na trhu vcelku snadno dostupný **L-tryptofan**, prekursor serotoninu. Je obsažen také v mléce nebo v pivu bohatším na chmel. **Alkohol** svým rychlým anxiolytickým efektem napomáhá usnutí, nežádoucím účinkem bývá ale snížení kvality spánku v dalším průběhu noci. Hlavním důvodem k zákazu užívání alkoholu jako hypnotika je sklon k abúzu (2). V rámci doporučení ESRS jsou terapie světlem a cvičení uváděny jako potenciální adjuvantní terapie v léčbě insomnií (12).

LITERATURA

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Pretl M, Smolík P, Konštatský S. Nespavost. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP – Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Praha. 2017: 13.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13: 307–349.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002; 6: 97–111.
5. Ohayon MM. Observation of the natural evolution of insomnia in the american general population cohort. Sleep Med Clin 2009; 4: 87–92.
6. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. J Psychiatr Res 2012; 46: 1278–1285.
7. Pretl M. Hypnotika v léčbě nespavosti. Neurol. pro praxi 2008; 9: 160–164.
8. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. Sleep 2007; 30: 274–280.
9. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. Sleep 2011; 34: 859–867.
10. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. Am Fam Physician 2017; 96: 29–35.
11. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999–2010. Sleep 2014; 37: 343–349.
12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017; 26(6): 675–700.
13. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. PT 2015; 40: 759–768.
14. Food and Drug Administration FDA drug safety communication: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) 2013. Dostupné na <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm334033.htm>
15. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS) Sleep 2011; 34: 997–1011.
16. Zammit GK, Corser B, Doghramji K, et al. Sleep and residual sedation after administration of zaleplon, zolpidem, and placebo during experimental middle-of-the-night awakening. J Clin Sleep Med 2006; 2: 417–423.
17. Lunesta (eszopiclone tablets) prescribing information. Marlborough, Massachusetts: Sunovion Pharmaceuticals Inc.; 2014. Dostupné na: <http://www.lunesta.com/>

Závěr

Hypnotika mají své nezastupitelné místo v léčbě nespavosti. Před jejich předpisem je nutné zjistit důvody, které k nespavosti vedou a zvážit zda k jejich odstranění nepostačí důsledné uplatnění zásad spánkové hygieny či bazální psychoterapeutické dovednosti, které patří k základním dovednostem každého lékaře. Při preskripci je nutné si uvědomit, jaký typ nespavosti chceme ovlivnit a musíme rovněž zohlednit typ pacienta. Proti krátkodobému podávání není námitek. Přechází-li stav do chronicity, léčba by měla být řízena specialistou (neurolog, psychiatr, somnolog). Jedině tak lze dosáhnout uspokojivého efektu a vyvarovat se nežádoucím účinkům z neefektivní preskripce.



PostedApprovedLabeling-Text.pdf

18. Krystal AD, Huang H, Zummo J, et al. A WASO sub-group analysis of a 6-month study of eszopiclone 3 mg. *Sleep Med* 2012; 13: 691–696.

19. Rozerem (ramelteon tablets) prescribing information. Deerfield, Illinois: Takeda Pharmaceuticals America Inc.; 2010. Dostupné na: <http://general.takedapharm.com/content/file.aspx?filetypecode=rozerempi&cacheRandomizer=15ac1dc2-362c-4f72-b98a-5a334d7a2545>

20. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, et al. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 191–196.

21. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 2007; 30: 1555–1561.

22. Silenor (doxepin tablets) prescribing information. Morristown, New Jersey: Pernix Therapeutics; 2010. Dostupné na: <https://www.silenor.com/Content/pdf/prescribing-information.pdf>

23. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 75–83.

24. Food and Drug Administration FDA approves new type of sleep drug, Belsomra. Dostupné na: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm409950.htm>

25. Belsomra (suvorexant tablets) prescribing information. White-house Station, New Jersey: Merck & Co., Inc. Dostupné na: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf



50 let Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Martin Doležal, Tomáš Šimůnek

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Počátkem 60. let minulého století byla situace ve farmaceutickém vysokém školství v bývalém Československu nevyhovující. Jediná celostátní fakulta v Bratislavě nemohla uspokojit tehdejší poptávku a potřeby farmaceutů. Čím dál častěji se ozývaly hlasy připomínající nutnost vzniku nového vzdělávacího ústavu pro farmaceuty pro české země. Tento proces byl urychlen federalizací tehdejšího Československa. V Praze nebyly volné kapacity, a tak se hledaly jiné možnosti. Díky vstřícnosti a pomoci regionu byla nakonec nová Farmaceutická fakulta založena 1. září 1969 pod křídly Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Farmaceutická fakulta spolu s hradeckou Lékařskou fakultou vytvořily po Praze druhé centrum Univerzity

Karlovy. Velkou zásluhu na založení fakulty měl, kromě jiných, prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., který se také stal jejím prvním děkanem. Oficiální slavnostní otevření nové Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy spojené s imatrikulací prvních 51 studentů se uskutečnilo dne 24. ledna 1970.

Výuka zpočátku probíhala improvizovaně na šestnácti místech v Hradci Králové či v nedalekých Pardubicích. Díky nadšení učitelů i studentů se tyto problémy dařilo překonávat a v roce 1972 získala Farmaceutická fakulta svoji první budovu v ulici Akademika Heyrovského. Sedmdesátá léta byla dobou intenzivního budování a zlepšování pracovních i výukových podmínek. Fakulta plnila všechny pedagogicko-vědecké aktivity příslušné

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Akademika Heyrovského 1 203/8, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2019; 15(2e): e39–e41



vysoké škole, organizovala rigorózní a aspirantská řízení, úspěšně obhajovala výzkumné úkoly, prezentovala se odbornými publikacemi a učebními texty. V roce 1980 byla otevřena druhá budova fakulty v ulici Akademika Heyrovského. Změny po roce 1989 přinesly pro fakultu nové impulzy ve výukových programech, organizační struktuře a především ve výzkumné činnosti. Do roku 1989/1990 byla výuka na fakultě směřovaná na všeobecnou farmacii, klinickou farmacii a technologickou farmacii. Od roku 1990 je studium pětileté, nediferencované s možností specializace. Ve školním roce 1994/1995 začala na fakultě probíhat výuka zahraničních studentů v anglickém jazyce. Fakulta prochází v současnosti velmi úspěšně náročným akreditačním procesem.

Od založení fakulty se v jejím čele vystříдалo 7 děkanů:

- 1969–1990: prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc.
- 1990–1994: doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.
- 1994–1997: prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.
- 1997–2000: prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.
- 2000–2006: doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.
- 2006–2014: prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.
- 2014 – dosud: prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

V roce 2015 byl v prostoru u Fakultní nemocnice slavnostně otevřen zárodek kampusu Výzkumného a výukového centra Univerzity Karlovy, kde se v moderních podmínkách společně vzdělávají studenti Farmaceutické a Lékařské fakulty. Vedení obou fakult za podpory UK intenzivně připravuje dostavbu celého kampusu UK v Hradci Králové. Dnes je Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové významnou, dynamicky se rozvíjející vzdělávací institucí evropského formátu. V sou-

časné době zde studuje 1 400 prezenčních studentů ve studijních programech Farmacie a Zdravotnická bioanalýtika a 150 doktorandů v devíti doktorských studijních oborech. Stále vyšší podíl mají zahraniční studenti. Nedílnou součástí programu fakulty je vědecko-výzkumná činnost ve farmaceutických vědních oborech a v oborech s farmacií souvisejících. Vědecké týmy se na fakultě zabývají všemi aspekty vývoje a výzkumu léčiv počínaje jejich chemickou syntézou či izolací z přírodních materiálů, analytickým hodnocením jejich čistoty a složení, studiem jejich účinků a osudu v organismu až po jejich racionální užití v klinické praxi. Fakulta je velmi úspěšná v národních i Evropských grantových soutěžích. Akademičtí pracovníci fakulty řeší v současnosti dva prestižní Evropské projekty Horizon 2020 a několik velkých projektů spolufinancovaných Evropskou unií. Díky finanční podpoře došlo na významnou obměnu přístrojového vybavení fakulty.

Farmaceutická fakulta je otevřená i zájemcům z řad veřejnosti. Velmi populární jsou zájmový specializační program Léčivé rostliny a přednášky Univerzity třetího věku. Naši učitelé přednášejí i pro středoškoláky v rámci tzv. Juniorské univerzity.

Chloubou fakulty je Zahrada léčivých rostlin, která neslouží jen studentům a výzkumným účelům, ale je otevřena široké veřejnosti a každý zájemce si tu může na ploše 2,5 hektarů projít Naučnou stezku farmacie. Zahradu najdete uprostřed Hradce Králové v ulici Botanická <https://www.faf.cuni.cz/Zahrada-lecivych-rostlin/>

Fakulta se také pyšní Českým farmaceutickým muzeem, jehož stálá expozice s názvem „Kouzlo apatyky“ je umístěna v nedávno zrekonstruovaném areálu hospitálu Kuks u Dvora Králové. Navštívit ji můžete od dubna do konce října <https://www.faf.cuni.cz/Ceske-farmaceuticke-muzeum/>



Rok 2019 je ve znamení oslav 50. výročí založení FaF v Hradci Králové. Budou organizována národní a mezinárodní vědecká setkání, ale také společenské akce, kdy si např. připomeneme události staré 30 let, učitelé a současní studenti budou diskutovat se členy tehdejšího Stávkového výboru. V sobotu 19. října 2019 se uskuteční setkání učitelů s absolventy fakulty zaměřené především na budoucnost farmacie v České republice. Budou otevřena všechna pracoviště fakulty (včetně Českého farmaceutického muzea a Zahrady léčivých rostlin), kde bude možno diskutovat

s učiteli, proběhne i kulatý stůl na téma „Budoucnost farmacie“ se zástupci všech odvětví farmacie.

Farmaceutická fakulta si ve zdravotnickém terénu za padesát let své existence vydobyla velmi dobré renomé jak v oblasti pedagogické, tak i vědecké, a má všechny předpoklady, aby se dále rozvíjela jako špičkové vzdělávací a výzkumné centrum v oboru farmacie a laboratorní diagnostiky nejenom v rámci České republiky, ale především v mezinárodním měřítku.

Konference mladých lékárníků v Opavě

Marie Zajícová

Lékárna Slezské nemocnice Opava

Konference mladých lékárníků se letos konala po dvacáté prvé což už zakládá určitou tradici v našem lékárenství. Prvním impulzem bylo zaktivizovat mladší ročníky ve snaze, aby se kolegové naučili přednášet a nebát se vystoupit před odbornou veřejností. Komora uskutečnila první ročníky v Praze, jeden v Kutné Hoře, ale pak se z praktických důvodů přesunulo konání této akce do Opavy za hlavní organizátorkou.

Prostory Minoritského kláštera s krásnou zahradou tvořily zajímavou kulisu této odborné konference. Účastníků bylo vždycky hodně, protože vzdělávacích akcí pro lékárníky bylo v porovnání s dneškem minimum. Témata se střídala, některé ročníky byly monotematické, jiné zahrnovaly pestrou škálu přednášek napříč indikacemi. Pro podpoření tématu byl vybrán vždy jeden stěžejní hlavní „spikr“, kterým byl obvykle velmi známý odborník. Díky tomu měli v minulosti účastníci možnost setkat se například s psychiatrem Oldřichem Vinařem, pro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Marie Zajícová
 Lékárna Slezské nemocnice Opava
 Olomoucká 470/86, 746 01 Opava

Cit. zkr. Prakt. lékáren. 2019; 15(2e): e42–e43



pagátorem psychosomatiky Radkinem Honzákem, Peterem G. Fedor-Freyberghem, prvním profesorem v oboru Prenatální a postnatální psychologie a medicíny a řadou dalších odborníků. V letošním roce přijala pozvání přednášet dermatoložka Hana Bučková, která je nejen v ČR známá svou péčí o děti s nemocí motýlích křídel. Zajímavým zpestřením bylo doplnění o přednášející ze zahraničí – těch jmen by bylo hodně, vzpomenu jen některé: Corine de Vries (Holandsko), Andrea Litzinger (Německo), Mario Barroso a Patricia Barreto (Portugalsko), Beata Urbanczyk (Polsko), Balazs Hango (Maďarsko), Lindsey Mileto (USA), Hanna Seppa (Finsko), Lotte Fonnesbaek (Dánsko), Greete Kase (Estonsko) a další z Francie atd. Byli to obvykle kolegové, které jsem poznala někde v cizině na kongresech nebo bývalí studenti IPSA, kteří



prošli naší lékárnou během své prázdninové praxe. Jejich sdělení byla obohacením našeho českého vnímání lékárenství, což je oboru vždy ku prospěchu. Společenská část programu zahrnovala již od počátku vždy nějaké divadelní představení v pátek večer a krátký sobotní polední koncert, kde se postupně představila různá hudební uskupení od sólových nástrojů až ke smyčcovému kvartetu.

Po loňském XX. ročníku KML jsem předala své pomyslné žezlo mladším kolegyním Olze Nedopílkové a Janě Martináskové a daří se jim velmi dobře. Letošní téma Mýty, fakta a zvláštnosti ve farmakoterapii vystihuje velmi přesně šíři a zajímavosti v oblasti léčby pacientů. Přeji jim mnoho vytrvalosti, nadšení a podpory ze strany komory, aby byla stále udržována vysoká odbornost naší profese.



Praktické lékárenství

Ročník 15, 2019, číslo 2e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.,
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

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

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2017 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

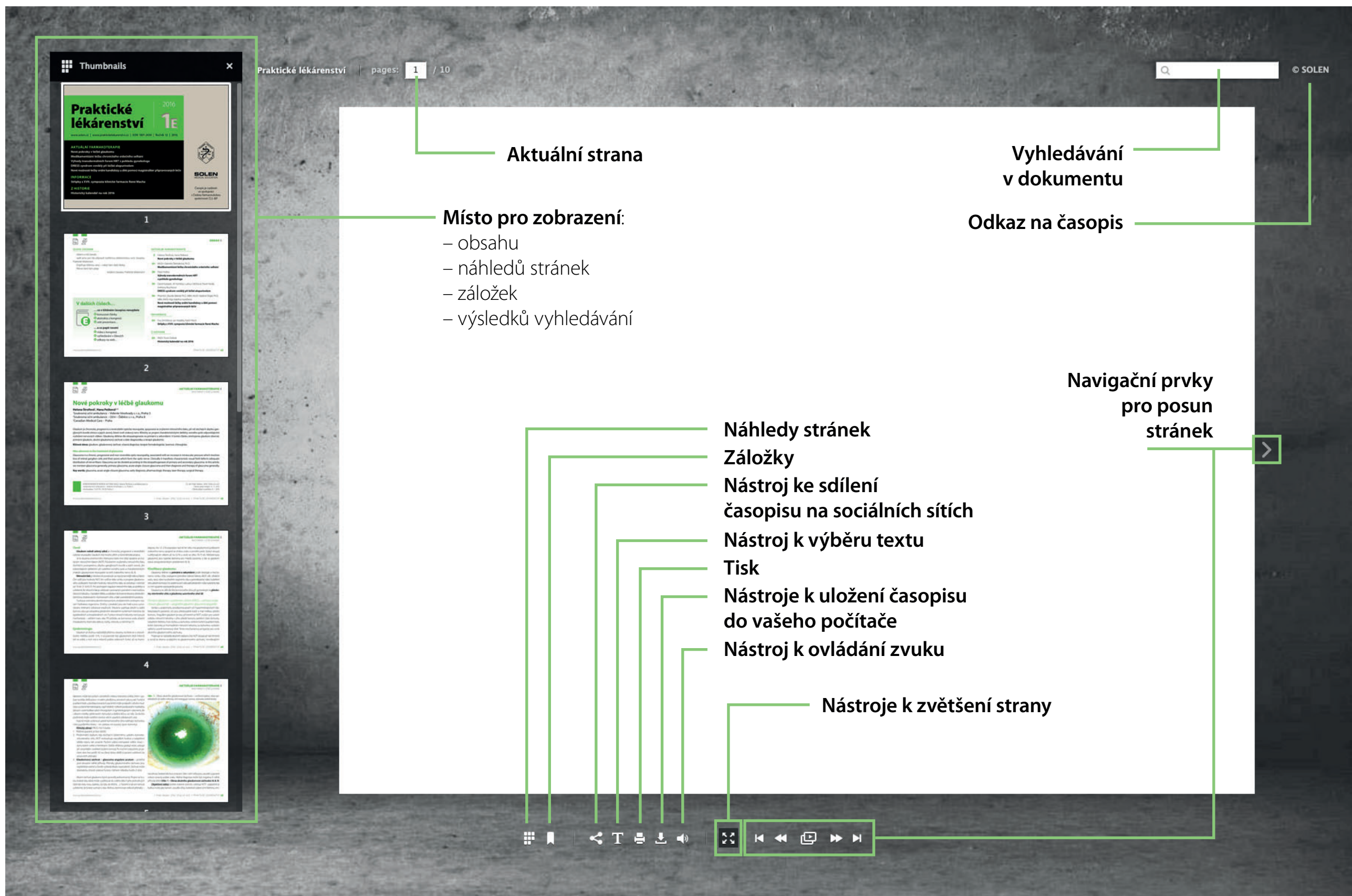
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

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

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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





www.praktickelekarenstvi.cz