

ROČNÍK 73
PROSINEC
2024

Česká a slovenská FARMACIE

4

Czech and Slovak Pharmacy

ČASOPIS ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI

JOURNAL OF THE CZECH PHARMACEUTICAL SOCIETY
AND THE SLOVAK PHARMACEUTICAL SOCIETY



Z OBSAHU:

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie chronického srdečního selhání – minimum pro farmaceuty

Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické farmakoterapie – část 1: Průjem, zácpa, mukozitida a anorexie

Kontaminace léčiv nitrosaminy, staronový problém

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE

Nástroje používané k hodnocení inhalační techniky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic – přehled literatury

PRO PRAXI KLINICKÉHO FARMACEUTA

Přidatná léčba poruch chování u pacientů s kognitivním deficitem

SAMOLÉČBA

Farmaceutická péče u pacientů s bolestí v krku nevyžadující lékařskou péči

ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY

Zdravotnické prostředky v hojení ran V: Speciální typy náplastí II

PRO PRAXI

SPOJILI JSME SÍLY

Farmacie pro praxi a Česká a slovenská farmacie pod jednou hlavičkou



Nasivin®

Rychlé uvolnění nosu jemným způsobem

Nasivin® Sensitive pro děti má
rychlý účinek, který trvá až 12 hodin.

Jeho léčivá látka oxymetazolin
je dobře snášena.

UVOLŇUJE
UCPANÝ NOS



AŽ 12 HODIN
ÚLEVY OD
UCPANÉHO NOSU



JEMNÝ
K NOSNÍ SLIZNICI
Bez konzervačních látek

rychle

12 hodin



Kdykoli váš dětský
pacient (1–6 let) trpí
ucpaným nosem,
doporučte Nasivin®
Sensitive pro děti



Nasivin Sensitive pro děti 0,25 mg/ml nosní sprej, roztok. Léčivá látka: oxymetazolin hydrochloridum 0,25 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Akutní rýma (rinitida), alergická a neinfekční vasomotorická rinitida, podpora odtoku sekretu z paranasálních dutin, a otitis media v důsledku rinitidy, pro diagnostickou dekonstaci sliznic. Oxymetazolin má vazokonstrikční vlastnosti, které působí dekonstaci sliznic. Kromě toho byly u léčivé látky prokázány antivirové, imunomodulační, antiflogistické a antioxidantní účinky. **Dávkování:** Dětem ve věku 1–6 let se aplikuje 1 vstřík do každé nosní dírky 2–3krát denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na oxymetazolin nebo kteroukoliv pomocnou látku, rinitis sicca, po transsfenoidální hypofyzektomii nebo jiných chirurgických výkonech, při kterých dochází k odkrytí dura mater. **Upozornění:** Je třeba zabránit dlouhodobému používání přípravku. Novorozenci a malé děti musí být léčeni se zvláštní opatrností. Použití možné ne po pečlivém vyhodnocení rizika a prospěšnosti léčby u následujících onemocnění a stavů: současná léčba inhibitory monoaminooxidázy a dalšími léky, které mohou zvyšovat krevní tlak (TK); zvýšený nitrooční tlak (zjm. glaukom s uzavřeným úhlem; závažné onemocnění srdce a cév (např. ischemická choroba srdeční) a hypertenze; při nádoru dřeně nadledvin; u metabolických poruch, např. hypertyreóza a diabetes mellitus; při hypertrofii prostaty; u porfyrie. Dlouhodobé používání a předávkování dekonstiv může snižovat jejich účinnost a vyvolat reaktivní hyperemii nosní sliznice (rebound fenomén), chronický otok nosní sliznice (rinitis medicamentosa) či atrofiu sliznic. **Interakce:** Současné používání oxymetazolinu a léků zvyšujících TK, např. tricyklických antidepresiv, inhibitorů MAO, může vést k dalšímu zvýšení TK. Tyto léky by neměly být pokud možno kombinovány. **Těhotenství:** Používání po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika léčby a po konzultaci s lékařem. Nesmí být překročeno doporučené dávkování. **Kojení:** Může být používán, pokud je léčba pro matku nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Časté: pálení a suchost nosní sliznice, kýchání. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Předávkování:** Symptomy: Např. mydriáza, nauzea, zvracení, cyanóza, horečka, křeče, tachykardie, srdeční arytmie, oběhové selhání, srdeční zástava, hypertenze, plicní edém, dýchací obtíže a psychické poruchy. Může dojít i k inhibici CNS se somnolencí, poklesem tělesné teploty, bradykardií, hypotenzí jako při šoku, apnoe, může se vyvinout až kóma. Léčba při předávkování: Podání aktivního uhlí (adsorbens), výplach žaludku, podání kyslíku. Ke snížení TK aplikace 5 mg fentolaminu v izotonickém roztoku chloridu sodného pomalu i.v. nebo 100 mg per os. Vazopresorika jsou kontraindikována. V případě potřeby je třeba zahájit opatření na snížení tělesné teploty a antikonvulzivní léčbu. **Balení:** Bílá PE lahvička (10 ml) s dávkovačem/rozprašovačem z plastu a nerezové oceli. 143 vstříků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 69/901/09-C. **Datum poslední revize textu:** 4.2.2022. Přípravky nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před užitím léků si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravcích. Úplnou informaci o přípravcích poskytneme na adrese společnosti: Procter & Gamble Czech Republic, Otava 402, Rakovník

MAT-CZ-NASIVIN-23-000007

K 55. výročí založení Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové

Uplynulých pět let bylo na jednu stranu velmi obtížných nejen pro naši fakultu – jen co jsme se jako společnost oklepali z koronavirové pandemie, zaútočila ruská vojska na Ukrajinu a začal největší konflikt v Evropě od druhé světové války. Na druhou stranu došlo v tomto období k události, která je pro fakultu bezesporu druhou nejvýznamnější hned po jejím založení. V roce 2023 byla zahájena dostavba kampusu naší a hradecké lékařské fakulty (projekt MEPHARED 2) na Zborovské ulici v sousedství Fakultní nemocnice Hradec Králové, kam by se měla fakulta v roce 2026 kompletně přestěhovat a opustit tak stávající budovy v ulici Akademika Heyrovského. Celkem bude vybudováno přes 70 tis. m² užitných ploch, díky kterým fakulta po mnoha letech získá tolik potřebné moderní prostory pro rozvoj kvalitní výzkumné a výukové činnosti v oblasti farmaceutických a biomedicinských věd a pro rozvoj činností spojených se 3. rolí univerzity. Během podzimu 2023 došlo na stavbě k zajímavému objevu několika velkých zkamenělých kmenů o celkové hmotnosti přes 25 tun. Po zběžném ohledání se zdálo, že nebudou nijak archeologicky zajímavé, a už vznikaly plány na jejich vystavení v naší Zahradě léčivých rostlin. Ukázalo se však, že kmeny nesly stopy po opracování člověkem a že by se mohlo jednat o polotovary tzv. monoxylů, tedy lodí vyrobených z jednoho kusu kmene, a tak skončily v areálu depozitáře královéhradeckého Muzea východních Čech v Jaroměři.

Vlajkovou lodí fakulty ve výukové činnosti byl a přirozeně je pětiletý magisterský studijní program farmacie. V roce 2019 byla provedena poměrně výrazná inovace studijního plánu, která vedla k redukci přípravných předmětů v nižších ročnících a k výraznému posílení klinických a na pacienta zaměřených disciplín ve vyšších ročnících studia. Zároveň byly znovuzavedeny průběžné státní zkoušky. V roce 2024 pak došlo na poli výukové činnosti k poměrně zásadní události, kdy po více než dvaceti letech přibyl ke stávající farmacii a laboratorní diagnostice ve zdravotnictví, resp. bioanalytické laboratorní diagnostice ve zdravotnictví, nový bakalářský studijní program Léčivé rostliny a nutraceutika.

V posledním období zaznamenala naše fakulta několik významných úspěchů ve výukové a vědecké činnosti. Mezi nejvýznamnější patří

schválení projektu výzvy „Špičkový výzkum“ Operačního programu Jan Amos Komenský s názvem Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách (NETPHARM). V letech 2024–2027 tak bude Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové koordinovat výzkum a vývoj léčiv v celkové hodnotě bezmála půl miliardy Kč. Hlavním řešitelem, resp. odborným garantem celého projektu, je prof. Petr Pávek z Katedry farmakologie a toxikologie.

Mnoho významných ocenění v uplynulém období získali i naši studenti či absolventi doktorského studia. Asi nejvýznamnější byl v roce 2021 zisk prestižní České hlavy v kategorii Doctorandus PharmDr. Martinou Hákovou, Ph.D., za její výzkum využití nanomateriálů ve farmaceutické analýze a obecně v analytické chemii. Hned čtyři absolventi naší fakulty, Dr. Tomáš Smutný, Dr. Martina Háková, Dr. Ivone Cristina Igreja Sá a konečně Dr. Aneta Kholová, získali prestižní cenu Dimitrise N. Chorafase udělovanou ve spolupráci s izraelským Weizmannovým vědeckým institutem nejlepšímu absolujícímu doktorandovi v daném roce. Historicky bylo oceněno celkem 10 absolventů Univerzity Karlovy, naše fakulta tak má úžasný 40% podíl mezi oceněnými.

Mezi zaměstnanci fakulty nám udělalo velkou radost několik ocenění prof. Františka Švece z Katedry analytické chemie, který získal Cenu Neuron, Cenu Františka Běhounka, Zlatou medaili Univerzity Karlovy a mnohá další ocenění za svůj celoživotní přínos k rozvoji analytické chemie. Nejnovějším úspěchem je zisk České hlavy prof. Petrem Pávkem, konkrétně ceny Lorem, tedy za objev či mimořádný počín z oblasti zdravotnictví, lékařské péče, farmacie a oborů zabývajících se lidským zdravím, či za původní léčebný postup, a to jak v základním, tak aplikovaném výzkumu. Za zmínku jistě stojí i zisk ceny dr. Františka Ulricha, nejvyššího ocenění města Hradec Králové, prof. Jaroslavem Dršatou.

Věřím, že následující roky v novém kampusu přinesou fakultě další rozvoj a úspěchy ve výukové i výzkumné činnosti. Quod bonum, felix, faustum, fortunatumque eveniat.

doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Obsah

 článek najdete po přihlášení
na webu www.csfarmacie.cz

ÚVODNÍK / EDITORIAL

K 55. výročí založení Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové

Jaroslav Roh - - - - - 211

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE / CURRENT PHARMACOTHERAPY

Farmakoterapie chronického srdečního selhání – minimum pro farmaceuty

Pharmacotherapy of chronic heart failure – essential summary for pharmacists

Zdeněk Monhart - - - - - 216

Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické farmakoterapie – část 1:

Průjem, zácpa, mukozitida a anorexie

Management of gastrointestinal side effects of cancer pharmacotherapy:

Part 1: Diarrhoea, constipation, mucositis and anorexia

Jan Juřica, Miroslav Turjap - - - - - 222

Kontaminace léčiv nitrosaminy, staronový problém

Contamination of drugs with nitrosamines, a restored problem

Martin Doležal, Petr Kastner - - - - - 228

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Rising consumption of anticoagulants in Central and Eastern European countries in the period 2007–2019

Rostoucí spotřeba antikoagulancií v zemích střední a východní Evropy v letech 2007–2019

Kateřina Malá-Ládová, Helena Šťastná Koblihová, Eva Zimčíková, Anna Oleárová, Ria Benko,
Maria Matuz, Reka Viola, Katarina Gvozdanovic, Pero Draganic, Irina Iaru, Josef Malý

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE / REVIEW ARTICLES

Nástroje používané k hodnocení inhalační techniky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic – přehled literatury

Evaluation tools used for assessing inhalation technique in patients with chronic obstructive lung disease – a literature review

Gabriela Strnadová, Tereza Hendrychová, Vladimír Koblížek, Vratislav Sedlák, Josef Malý - - - - - 234

PRO PRAXI KLINICKÉHO FARMACEUTA / FOR THE PRACTICE OF A CLINICAL PHARMACIST

Přídavná léčba poruch chování u pacientů s kognitivním deficitem

Adjunctive treatment of behavioral disorders in patients with cognitive deficit

Ivana Tašková - - - - - 246

Z HISTORIE FARMACIE A ZDRAVOTNICTVÍ / HISTORY OF PHARMACY AND MEDICINE

Farmaceutika v konventní knihovně benediktinského kláštera Broumov v roce 1801

Pharmaceutical literature in the Broumov Benedictine convent library in the year 1801

Barbora Machová

SAMOLÉČBA / SELF MEDICATION

Farmaceutická péče u pacientů s bolestí v krku nevyžadující lékařskou péči

Pharmaceutical care for patients with sore throat not requiring medical attention

Lenka Ťupová, Tereza Hendrychová, Josef Malý - - - - - 252

**APATYKA
SERVIS**



Pharmacy Software

a PHOENIX company

Elektronické cenovky



vždy aktuální
a kompletní informace
přímo na vašem regálu

Neztrácejte čas neustálou kontrolou
a přepisováním cen. Díky centrálnímu napojení
elektronická cenovka zajistí stále aktuální
přehled veškerých informací o produktu.

www.apatykaservis.cz



Šetří lidskou práci



Eliminuje chyby



Přehledně zobrazí
veškeré informace



Snadno se aktualizuje



Možnost centrálního
nastavení údajů

ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY / MEDICAL DEVICES**Zdravotnické prostředky v hojení ran V: Speciální typy náplastí II**

Medical devices in wound healing V: Special types of wound plasters II

Barbora Vraníková, Andrej Kováčik - - - - - 261

ZE SPOLEČNOSTI / FROM SOCIETY**XXVIII. mezinárodní symposium o medicíně se letos konalo v Římě**

Martin Doležal - - - - - 265

52. mezinárodní konference Syntéza a analýza léčiv se vydařila

Martin Doležal - - - - - 265

FIREMNÍ INFORMACE / COMPANY INFORMATION**Objev nových účinných látek v extraktech z *Ginkgo biloba*?**

Andrea Skálová - - - - - 268

Význam vitamínu C v prevenci poruch nervového a imunitního systému

Pavel Kostíuk, Lucie Kotlářová, Zdeněk Procházka - - - - - 271

Připravujeme do České a slovenské farmacie

2025

1

- Léčivé přípravky moderní terapie v lékárnách
- Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické léčby – část 2: Nausea, zvracení, imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky
- Možnosti mísení směsí pro tobolky pomocí přístrojů v lékařské praxi
- Terapie CAR T – role farmaceuta
- Tirzepatid
- Pacient s alergickými příznaky a možnosti samoléčby



VYCHÁZÍ
V
BŘEZNU

ERDOMED® 225 mg
erdosteín

LÉČÍ, KDE TO POTŘEBUJETE



Léčba akutních a chronických onemocnění horních a dolních cest dýchacích¹



Mukomodulační, Antibakteriální, Protizánětlivý, Antioxidační^{1, 3}



Snižuje viskozitu hlenu a frekvenci kašle a to již po 2 dnech⁴



Bronchoprotektivum – působí protektivně proti zhoršení onemocnění dýchacích cest^{1, 2}



Podpůrná léčba s ATB v případě bakteriální infekce^{1, 3}



Dobry bezpečnostní profil¹

Literatura: 1. Aktuální SPC přípravku ERDOMED 225 mg granule pro perorální suspenzi. 2. Pobega P.: Erdosteín – známa molekula s novými důkazy. Nové léky: časopis o lécích, 2023;10(2):14–19. 3. DAL NEGRO R. et al.: Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2018, 53, 80–85. 4. Zanasi A, et al.: Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. A double blind clinical trial. Med. Praxis 12(4), 207–217; 1991.

ERDOMED. S: Erdosteinum 225 mg v 1 sáčku granulí pro přípravu perorální suspenze. **I:** K léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, bronchiektázie). Stabilitní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látku obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{CR} <25 ml/min), homocysteinurie. **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Obsahuje sacharózu. Bez porady s lékařem přípravek užívat nejdéle 7 dní. **NÚ:** Méně často bolest hlavy, nevolnost, zvracení, bolest v nadbříšku, pruritus, kopřivka. **IT:** Erdosteín potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu). Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Přípravek nemá být v těhotenství a při kojení užíván. **D:** Dospělí 2 - 3x denně 1 sáček. Dospívající nad 12 let (30 kg) 2x denně 1 sáček. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg.č.:** 52/047/96-C. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Datum poslední revize textu SPC:** 5. 11. 2020. Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se prosím se Souhrnným údajem o přípravku (SPC).



Farmakoterapie chronického srdečního selhání – minimum pro farmaceuty

Zdeněk Monhart

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

Srdeční selhání je závažné a život ohrožující onemocnění, které je charakterizováno významnou morbiditou a mortalitou, snížením funkční kapacity a kvality života a v neposlední řadě přináší značnou ekonomickou zátěž pro zdravotní a sociální systém. Nejnovější kardiologické doporučené postupy rozšířily doporučenou farmakoterapii pro pacienty se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory na 4 základní pilíře: blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACE inhibitory, sartany nebo sacubitril/valsartan), glifloziny, betablokátory a antagonisty mineralkortikoidních receptorů, s přidáním diuretik v případě retence tekutin. Novinkou je také doporučení současného nasazení více lékových skupin a jejich velmi rychlá titrace v průběhu týdnů. V případě srdečního selhání se zachovanou systolickou funkcí levé komory jsou základním léčivem glifloziny s přidáním dalších výše uvedených lékových skupin. Vzhledem k rozdílným doporučením i úhradovým podmínkám léčby u různých typů srdečního selhání se sekvence nasazování doporučené medikace liší, při vedení léčby také zohledňujeme přítomné komorbidity, které se na rozvoji srdečního selhání mohou podílet. Aktuální doporučené postupy také výrazně mění přístup k nasazování a titraci jednotlivých léčiv, které pacientům v této indikaci předepisujeme. Znalost aktuální strategie léčby různých typů srdečního selhání je důležitá nejen pro předepisující lékaře, ale také pro farmaceuty.

Klíčová slova: srdeční selhání, farmakoterapie, doporučené postupy.

Pharmacotherapy of chronic heart failure – essential summary for pharmacists

Heart failure is a severe and life-threatening condition with significant morbidity and mortality, a reduction in functional capacity and quality of life, and, importantly, heart failure is a substantial social and economic burden. The latest significant advances in therapy have established the recommended pharmacotherapy for patients with heart failure with reduced left ventricular systolic function with four key medication classes in each patient: renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (ACE inhibitors, sartans, or sacubitril/valsartan), SGLT2 inhibitors (gliflozins), beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists, with diuretics added in cases of fluid retention. Current guidelines also recommend the rapid initiation and titration of guideline-directed medical therapy. For heart failure with preserved left ventricular systolic function, gliflozins are now the cornerstone of therapy, with the addition of other drug classes mentioned above. Management of heart failure associated comorbidities is an important part of relevant treatment. The reimbursement conditions can vary based on different types of heart failure can vary, and the sequence of medication initiation differs. Current guidelines significantly innovate the approach to the initiation and titration of guideline-directed medical therapy. Understanding the current treatment strategy for different types of heart failure is important not only for prescribing physicians but also for pharmacists.

Key words: heart failure, pharmacotherapy, guidelines.

Srdeční selhání je medicínský i populační problém

Chronické srdeční selhání je syndrom, při kterém různá kardiovaskulární onemocnění vedou k poruše srdeční funkce, v jejímž důsledku i přes dostatečné plnění klesá minutový srdeční výdej a srdce není schopno pokrýt potřeby organismu. Diagnózu srdečního selhání stanovíme, pokud jsou přítomny symptomy srdečního selhání (dušnost v klidu nebo při zátěži, slabost, únavnost), dále objektivní známky srdečního selhání (tachykardie, tachypnoe, cvalový rytmus, chrůpky, pleurální výpotek, periferní otoky atd.) a prokázaná porušená srdeční funkce v klidu (objektivně dokumentovaná při echokardiografii či jiné zobrazovací metodě, zvýšené natriuretické peptidy). V případě, že je diagnóza sporná, k jejímu potvrzení by měla být přítomna také odpověď na léčbu.

Srdeční selhání je v naší stárnoucí populaci častou diagnózou. Zatímco incidence srdečního selhání se již v rozvinutých zemích příliš nezvyšuje, jeho prevalence stoupá. Toto souvisí s celkovým stárnutím populace a také s pokroky v kardiologické akutní péči a kardiovaskulární farmakoterapii. Podle dat z projektu Evropské kardiologické společnosti Heart Failure Association Atlas je prevalence srdečního selhání v České republice 21 pacientů s touto diagnózou na 1 000 obyvatel (1) (Obr. 1). Ze stejného zdroje je také údaj o počtu hospitalizací z důvodu srdečního selhání – pro Českou republiku je to 4 150 hospitalizačních případů na 1 milion obyvatel, s průměrnou dobou hospitalizace 8 dnů. Vzhledem k počtu nemocných s touto chronickou diagnózou nemohou dispenzarizaci a další péči o tyto pacienty zajistit pouze internisté a kardiologové, ale podílejí se na ní jak praktičtí lékaři, tak i specialisté dalších odborností – ve stále vyšší míře také geriatři. Srdeční selhání je závažné a život ohrožující onemocnění, které je charakterizováno významnou morbiditou a mortalitou, snížením funkční kapacity a kvality života, a v neposlední řadě představuje značnou ekonomickou zátěž pro zdravotní a sociální systém.

Klasifikace srdečního selhání

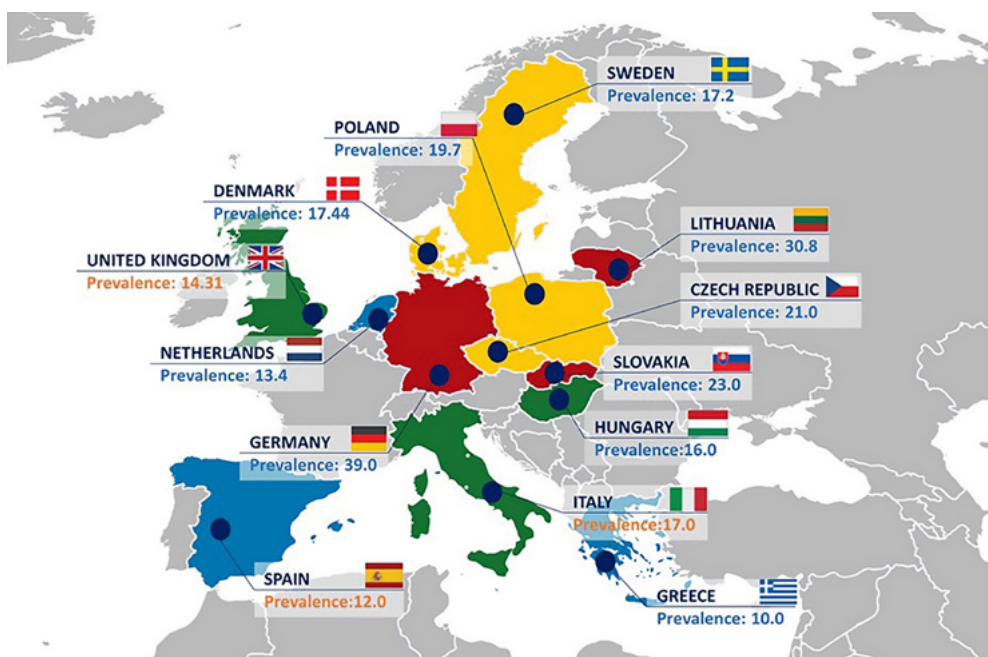
Srdeční selhání můžeme rozdělit podle funkční třídy, tedy podle výkonnosti pacienta – nejpoužívanější je stále NYHA klasifikace (New York Heart Association) (2) (Obr. 2). Další možnou klasifikací je rozdělení pacientů podle pokročilosti jejich onemocnění. Z tohoto pohledu jsou nejkomplexnější společná doporučení amerických kardiologických asociací (AHA/ACC). Na rozdíl od doporučeného postupu publikovaného Evropskou kardiologickou společností (ESC) je zde jako první stadium již uvedena skupina pacientů ještě bez symptomů a strukturálních změn myokardu, tedy ti, kteří jsou zatím „pouze“ v riziku rozvoje srdečního selhání. Je tak dostatečně zdůrazněno kontinuum od pacientů s rizi-

Obr. 2. NYHA klasifikace pacientů s chronickým srdečním selháním; upraveno podle (2)

NYHA	Definice	Činnost	VO _{2max} (orientačně)
Třída I	bez omezení činnosti; každodenní námaha nepůsobí pocit vyčerpání; palpitace nebo dušnost	nemocní zvládnou běžnou tělesnou aktivitu včetně rychlé chůze či běhu 8 km/h	> 20 ml/kg/min
Třída II	menší omezení tělesné činnosti; každodenní námaha vyčerpává; způsobuje dušnost; palpitace	nemocní zvládnou lehkou tělesnou aktivitu, ale běžná již vyvolává únavu či dušnost	16–20 ml/kg/min
Třída III	značné omezení tělesné činnosti; již nevelká námaha vede k vyčerpání, dušnosti nebo palpitacím; v klidu bez obtíží	nemocní jsou dušní či unavení při základních činnostech, jako je oblékání, mytí apod.	10–16 ml/kg/min
Třída IV	obtíže při jakékoliv tělesné činnosti invalidizují; dušnost nebo palpitace se objevují i v klidu	nemocní mají klidové obtíže a jsou neschopni samostatného života	< 10 ml/kg/min

VO_{2max} – maximální (vrcholová) spotřeba kyslíku

Obr. 1. Prevalence srdečního selhání na 1 000 obyvatel; upraveno podle (1)



kovými faktory (Stadium A) a pacientů dosud bez symptomů nebo známek selhání, ale již se strukturálními změnami myokardu (Stadium B), přes ty symptomatické (Stadium C) až k pokročilému srdečnímu selhání (Stadium D) (3).

Další klasifikací, která je pro péči o tyto pacienty naprosto zásadní, je rozdělení podle ejekční frakce levé komory (EF LK). Podle této klasifikace řídíme svůj léčebný postup také z hlediska použité farmakoterapie.

- HFrEF – srdeční selhání s redukovanou EF = se sníženou systolickou funkcí levé komory (srdeční selhání je v tomto případě způsobeno poklesem stažlivosti myokardu levé komory srdeční) EF LK $\leq 40\%$.
- HFmrEF – srdeční selhání s mírně redukovanou EF = s mírně sníženou systolickou funkcí levé komory EF LK 41–49 %.
- HFpEF – srdeční selhání se zachovanou EF = systolická funkce levé komory není snížena (srdeční selhání je v tomto případě způsobeno omezením poddajnosti a roztažitelnosti myokardu levé komory srdeční – při zachování normální stažlivosti) EF LK $\geq 50\%$.

Farmakoterapie chronického srdečního selhání

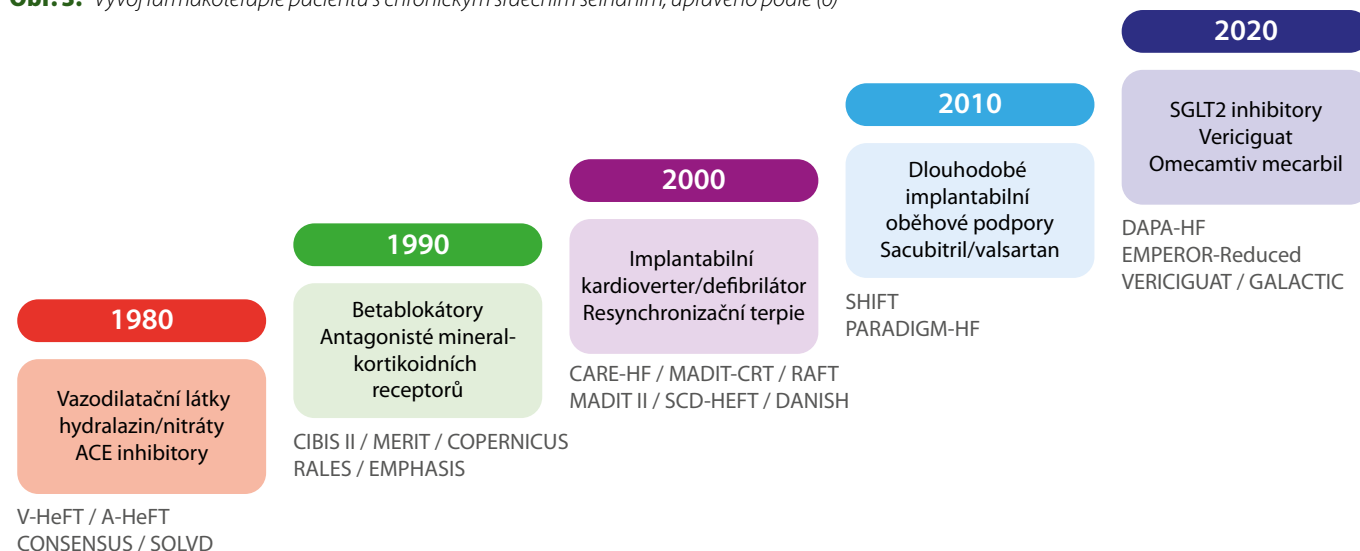
Znalost aktuálních diagnostických a především léčebných postupů v péči o tyto pacienty je důležitá pro všechny lékaře. Přístup k farmakoterapii srdečního selhání v praxi vychází z doporučených postupů pro péči o pacienty s akutním a chronickým srdečním selháním, které reflektují nejnovější poznatky lékařské vědy a jsou postaveny na principech medicíny založené na důkazech (3, 4, 5). Možnosti farmakoterapie srdečního selhání prodělaly v posledních desetiletích zásadní pokrok. Od prvních léčiv s prokázaným účinkem (vazodilatační látky) se možnosti léčby rozšířily do konce 20. století o betablokátory (BB), ACE inhibitory (ACE I) a spironolakton. Na další pokrok v léčbě chronického srdečního selhání jsme čekali více než deset let – do léčby byl uveden ivabradin, a především dosud jediný zástupce inhibitorů angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI) – sakubitril/valsartan. Zásadní pokrok však nastal v posledních několika letech, kdy jsme získali údaje o pozitivním vlivu léčby gliflozinů (SGLT2 inhibitorů) na prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním (6) (Obr. 3). Tato data máme nyní k dispozici pro dapagliflozin a empagliflozin – a SGLT2 inhibitory jsou nyní jedněmi z

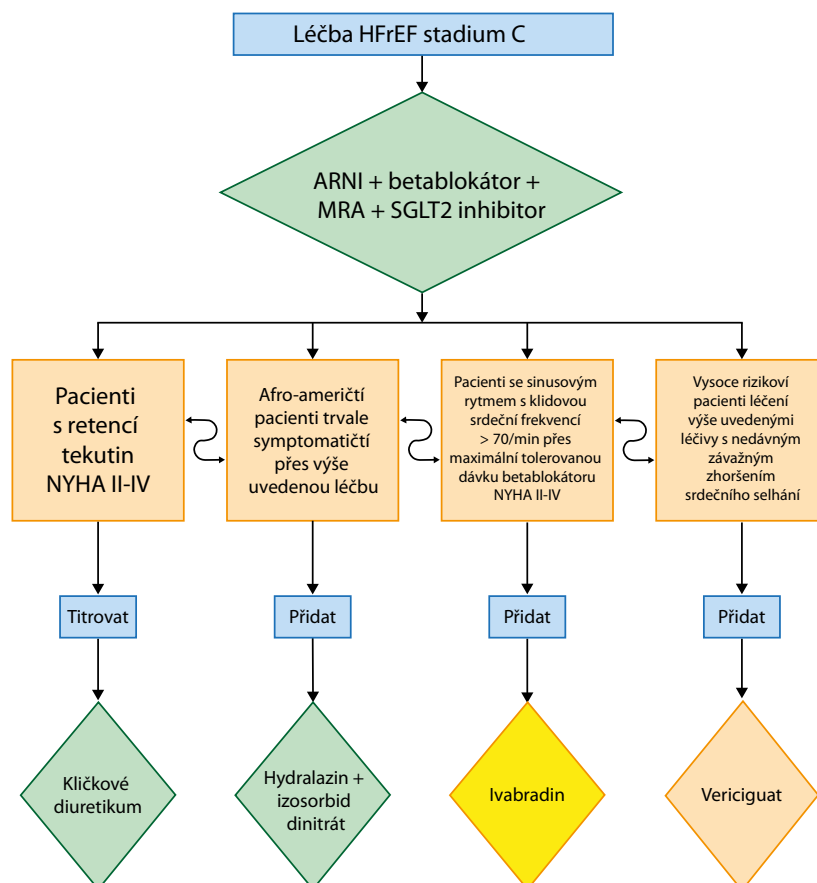
základních léčiv v léčbě těchto pacientů. Jako jediné mají přesvědčivé údaje pro pozitivní účinek ve všech kategoriích srdečního selhání – bez ohledu na hodnotu EF LK. Tato léčiva, která byla primárně určena, které byly primárně určeny pro léčbu diabetu 2. typu, se tak staly léčivem kardiologickým (a v současnosti navíc i nefrologickým).

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

Všichni symptomatictí pacienti se srdečním selháním se sníženou EF LK (HFrEF) mají být léčeni čtyřmi základními lékovými skupinami – takzvanými „pilíři léčby“ (samozřejmě pokud není některé z léčiv kontraindikováno kontraindikováno). Léčba je založena na 1) inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), 2) podávání betablokátorů, 3) antagonistů mineralkortikoidních receptorů (MRA) a 4) gliflozinů (7) (Obr. 4). Pro správné vedení léčby musíme znát doporučené molekuly v rámci jednotlivých lékových skupin – ne všechny ACEI nebo betablokátory jsou doporučeny pro léčbu tohoto typu srdečního selhání – například perindopril nebo betaxolol nejsou určeny pro tuto indikaci (Tab. 1). Pro inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému v této indikaci aktuální odborná doporučení preferují sakubitril/valsartan před ACEI a doporučují jej jako léčivo první volby, sartany (ARB) jsou doporučeny až při nemožnosti podávat ARNI nebo ACEI. Součástí léčby HFrEF bývají velmi často také kličková diuretika, která indikujeme při retenci tekutin a podáváme je ke zlepšení symptomů srdečního selhání. Pokud je pacient při léčbě základními skupinami léčiv (1–4) stabilizovaný, bez známek retence tekutin, nemusí být jejich podávání nutné a diuretika použijeme v případě potřeby jen narázově, na druhou stranu pro většinu nemocných s HFrEF jsou nezbytnou součástí pravidelně užívané medikace. Jak bylo již zmíněno výše, některé z doporučených lékových skupin mají své kontraindikace, které je nutno respektovat. Nejčastěji se týkají závažnějšího stupně renální insuficience, která může být limitací pro podávání spironolaktonu nebo SGLT2 inhibitorů, trvající hyperkalemie rovněž představuje omezení pro léčbu MRA nebo pro titraci dávky ARNI či ACEI. U řady pacientů s HFrEF jsme v titraci limitováni nízkými hodnotami krevního tlaku (TK), proto dávky postupně zvyšujeme buď na cílové (tedy maximální dávky

Obr. 3. Vývoj farmakoterapie pacientů s chronickým srdečním selháním; upraveno podle (6)



Obr. 4. Doporučený postup léčby pacientů s HFrEF; upraveno podle (7)

u jednotlivých léčiv), nebo na maximální tolerované dávky, abychom nezpůsobili symptomatický pokles TK. Dosažené hodnoty TK bývají u pacientů s HFrEF tedy zpravidla nižší než u pacientů léčených stejnými či podobnými léčivy pro arteriální hypertenzi – zatímco u pacienta s hypertenzí nesnižujeme TK pod 120/70 mm Hg (u starších pacientů jej ponecháváme i vyšší), při léčbě chronického srdečního selhání mají pacienti často dlouhodobě hodnoty systolického TK nižší, a nezdá se, že by se pohybovali kolem 100 mm Hg. Pokud tyto hodnoty pacient dobře toleruje, dávky medikace nesnižujeme. Znalost tohoto rozdílného přístupu je důležitá pro pacienta a jeho okolí, ale také pro všechny zdravotnické profese podílející se na péči, tedy i pro farmaceuty. Ivabradin přidáváme do kombinace k výše uvedeným léčivům u symptomatických pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří mají sinusový rytmus a při maximální tolerované dávce betablokátorů mají tepovou frekvenci nad 70/min. Vericiguat je určen pro pacienty, kteří v nedávné době prodělali akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání – v takovém případě jej přidáváme do kombinace ke čtyřem základním skupinám léčiv a diuretik. Jaké je aktuální postavení digoxinu – historicky prvního účinného léčiva v léčbě chronického srdečního selhání? V současnosti je užíván takřka výhradně jako antiarytmikum ke kontrole srdeční frekvence u pacientů s fibrilací síní. V léčbě chronického srdečního selhání lze podávání digoxinu zvážit u těžce symptomatických pacientů se sinusovým rytmem, kteří jsou symptomatictí i přes užívání výše uvedených modernějších léčiv. V posledních letech se také změnil přístup k zahajování farmakoterapie srdečního selhání. V minulosti byla obvyklým postupem konvenční se-

Tab. 1. Doporučené dávkování léčiv u pacientů s HFrEF; upraveno podle (4)

	Počáteční dávka	Cílová dávka
ACE inhibitory		
Kaptopril	6,25 mg 3× denně	50 mg 3× denně
Enalapril	2,5 mg 2× denně	10–20 mg 2× denně
Lisinopril	2,5–5 mg 1× denně	20–35 mg 1× denně
Ramipril	2,5 mg 2× denně	5 mg 2× denně
Trandolapril	0,5 mg 1× denně	4 mg 1× denně
ARNI		
Sakubitril-valsartan	49/51 mg 2× denně	97/103 mg 2× denně
Betablokátor		
Bisoprolol	1,25 mg 1× denně	10 mg 1× denně
Karvedilol	3,125 mg 2× denně	25 mg 2× denně
Metoprolol sukcinát	10 mg 1× denně	200 mg 1× denně
Nebivolol	12,5–25 mg 1× denně	10 mg 1× denně
MRA		
Spironolakton	25 mg 1× denně	50 mg 1× denně
Eplerenon	50 mg 1× denně	50 mg 1× denně
SGLT2 inhibitory		
Dapagliflozin	10 mg 1× denně	10 mg 1× denně
Empagliflozin	10 mg 1× denně	10 mg 1× denně
Ostatní		
Kandesartan	4 mg 1× denně	32 mg 1× denně
Losartan	50 mg 1× denně	150 mg 1× denně
Valsartan	40 mg 2× denně	160 mg 2× denně
Ivabradin	5 mg 2× denně	7,5 mg 2× denně
Vericiguat	2,5 mg 1× denně	10 mg 1× denně
Digoxin	0,0625 mg 1× denně	0,25 mg 1× denně

kvence postupného nasazování jednotlivých léčiv s pomalou titrací na cílové dávky řádově v průběhu měsíců. Tento postup je nyní nahrazován novou strategií současného zahájení léčby dvěma z doporučených lékových skupin, následuje brzké nasazení dalších dvou stěžejních léčiv v dalších krocích v průběhu 4 týdnů. Titrace na cílové nebo maximálně tolerované dávky probíhá následně (8) (Obr. 5). Pro vedení farmakoterapie je také důležitá znalost doporučení pro postup u pacientů se stoupající EF LK (HFimpEF) – tedy tam, kde díky naší léčbě došlo ke zlepšení hodnot systolické funkce. U těchto pacientů bychom měli pokračovat v léčbě podle doporučení na základě jejich nejnižší předchozí hodnoty EF LK – tedy u pacientů s HFrefEF ponecháváme nasazenou léčbu i po normalizaci systolické funkce LK a vymizení symptomů srdečního selhávání.

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory

Pacienti s mírně sníženou systolickou funkcí LK (HFmrEF) by měli být vždy léčeni SGLT2 inhibitory. U symptomatických pacientů je vhodné do terapie dále doplnit některý z betablokátorů určených pro léčbu srdečního selhání, dále ARNI, ACEI nebo ARB. K této léčbě dále přidáváme antagonistu mineralkortikoidních receptorů (MRA). Největší profit z takové komplexní léčby mají pacienti s EF LK v dolní části rozmezí 41–49 %. U pacientů s retencí tekutin je samozřejmě opět indikováno kličkové diuretikum k dosažení dekongesce a udržení normální volemie. Zcela recentně jsou pro pacienty s HFmrEF k dispozici data o zřetelném přínosu prvního nesteroidního MRA – finerenonu, budeme se s ním tedy do budoucna setkávat také v léčbě chronického srdečního selhání (9).

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí levé komory

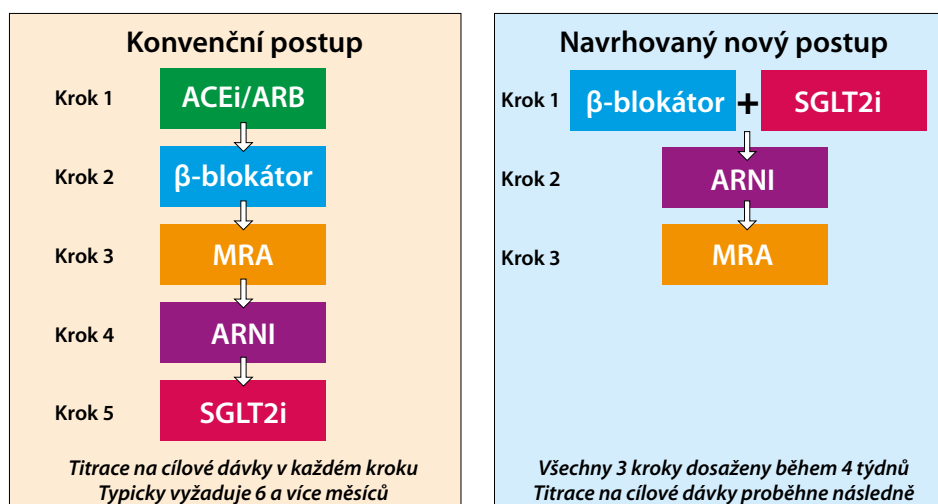
Skupina pacientů se zachovanou ejekční frakcí LK (HFpEF) je výrazně heterogenní a zahrnuje celou řadu etiologických činitelů, které k tomuto typu srdeční dysfunkce vedou. Možná i proto nemáme tak robustní data o prospěšnosti některých lékových skupin pro tyto pacienty (ve srovnání s těmi se sníženou EF), a doporučení pro jejich léčbu jsou tedy méně rozsáhlá. Ve farmakoterapii symptomatických pacientů se srdečním selháním s nesníženou systolickou funkcí LK jsou opět základním léčivem

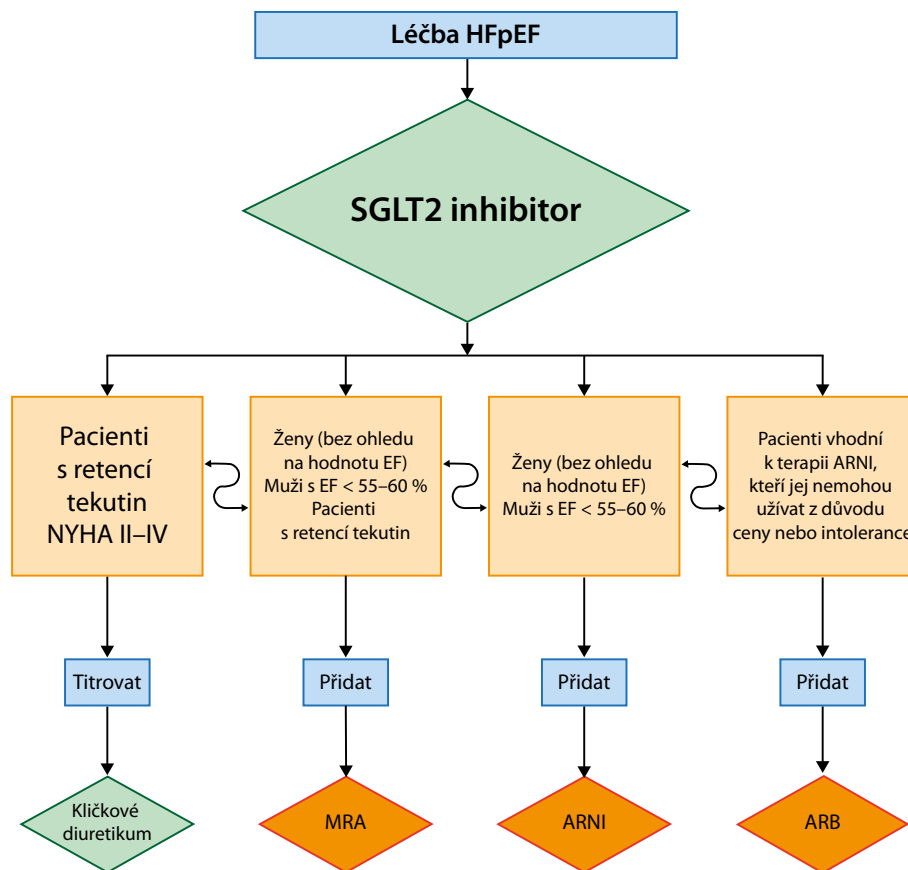
SGLT2 inhibitory (10) (Obr. 6). Pacienti s retencí tekutin by měli současně užívat kličková diuretika a antagonistu mineralkortikoidních receptorů (MRA). Také pro pacienty s HFpEF máme čerstvá data o prospěšnosti léčby finerenonem (9). Dále je doporučována (především pro ženy, u mužů pro pacienty s EF LK s hodnotou do 60 %) léčba ARNI, pokud není možná, tak léčba sartanem (ARB) (Obr. 3). Na rozdíl od předchozích typů srdečního selhání není u těchto pacientů v indikaci chronického srdečního selhání doporučována terapie betablokátorů (BB).

Aktuální možnosti farmakoterapie srdečního selhání v úhradových podmínkách ČR

Lze farmakoterapii srdečního selhání podle aktuálních doporučení realizovat v klinické praxi v České republice? Jistě ano, ale ne všechna doporučená léčiva jsou ve všech indikacích podle doporučených postupů hrazena z veřejného zdravotního pojištění. V některých klinických situacích bohužel narážíme na indikační omezení úhrady. U pacientů s HFrefEF nemůžeme léčbu zahájit gliflozinem jako součástí iniciační kombinační léčby – podle indikačního omezení úhrady bychom měli zhodnotit funkční stav po titraci dávek ostatních lékových skupin (ACEI, BB, MRA) a léčbu SGLT2 inhibitorem zahájit až při nadále přetrvávající symptomatologii třídy NYHA II–III. Druhým omezením je limitace pro nasazení sakubitril/valsartanu. Podle doporučených postupů je léčivem první volby v inhibici RAAS pro symptomatické pacienty ve funkční třídě NYHA II–III. Indikační úhradové omezení však nasazení tohoto léčiva podmiňují nedostatečným účinkem předchozí léčby ACE inhibitorem nebo sartanem a již zavedenou léčbou betablokátozem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce. V aktuálních doporučených postupech je sakubitril/valsartan doporučován také pro léčbu pacientů s mírně sníženou (EF LK 41–49 %) a zachovanou (EF LK ≥ 50 %) systolickou funkcí. Z veřejného zdravotního pojištění je však toto léčivo hrazeno pouze pacientům s EF LK ≤ 35 %. Při předepisování gliflozinu pacientům s mírně sníženou a zachovalou systolickou funkcí LK musíme být opatrní při volbě velikosti balení empagliflozinu a dapagliflozinu – ne všechny jsou hrazeny pro tuto diagnózu. Komplexní farmakoterapie je tedy pro naše pacienty se srdečním selháním dostupná, předepisující lékař však

Obr. 5. Současný přístup k nasazování a titraci léčiv u HFrefEF; upraveno podle (8)



Obr. 6. Doporučený postup léčby pacientů s HFpEF; upraveno podle (10)

musí znát a dodržovat úhradové podmínky. Tato omezení se však týkají pouze hrazení z veřejného zdravotního pojištění, nikoli možnosti léčiva předepsat jako takové. V situacích, kdy by byla určitá léčba indikována, ale není hrazena, lze pacientovi navrhnout předpis optimální léčby dle guidelines za úhradu nemocným.

Závěr

Srdeční selhání je chronickým závažným onemocněním, nicméně recentní pokroky v kardiovaskulární farmakoterapii rozšiřují naše terapeutické možnosti a především zlepšují prognózu a kvalitu života pacientů.

V posledních letech jsme svědky rozvoje farmakoterapie chronického srdečního selhání. Při inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému je u většiny pacientů v současnosti doporučována léčba kombinací sakubitril/valsartan. Kromě již zavedených tříd léčiv máme nejnověji v této indikaci k dispozici glifloziny s jasným ovlivněním morbidity a mortality pacientů se srdečním selháním napříč celým spektrem hodnot ejekční frakce, tedy s prokázaným účinkem jak u srdečního selhání se sníženou, tak se zachovanou systolickou funkcí. Znalost aktuální strategie léčby různých typů srdečního selhání je důležitá nejen pro předepisující lékaře, ale také pro farmaceuty.

LITERATURA

1. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021;26.
2. Špinarová M, Špinarová L, Špinar J. Kardiolog Rev Int Med. 2015;17(2):131-135.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e876-e894.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2024 Jan;26(1):5-17.
6. Marcondes-Braga FG. Pharmacological Treatment Sequencing for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. ABC Heart Fail Cardiomyop. 2022;2(1):31-5.
7. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2024 Apr 16;83(15):1444-1488.
8. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? A Redefinition of Evidence-Based Medicine. Circulation. 2021 Mar 2;143(9):875-877.
9. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024 Oct 24;391(16):1475-1485.
10. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023 May 9;81(18):1835-1878.

Management gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické farmakoterapie – část 1: Průjem, zácpa, mukozitida a anorexie

Jan Juřica^{1,2,3}, Miroslav Turjap⁴

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení klinické farmacie, lékárna FN Ostrava

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou u pacientů léčených protinádorovou farmakoterapií běžné a mohou být facilitovány i samotným onemocněním. Tyto nežádoucí účinky vedou ke snížené kvalitě života a mohou vést k předčasnému ukončení terapie, což může negativně ovlivnit výsledky léčby. V krajním případě mohou vést dokonce k úmrtí pacienta. Tento článek podává přehled o hlavních gastrointestinálních nežádoucích účincích protinádorové farmakoterapie v rámci terapie solidních nádorů a diskutuje vhodný management těchto komplikací. V první části dvoudílného článku se věnujeme průjmu, zácpě, mukozitidě a anorexii.

Klíčová slova: gastrointestinální nežádoucí účinky, chemoterapie, průjem, zácpa, mukozitida, anorexie.

Management of gastrointestinal side effects of cancer pharmacotherapy: Part 1: Diarrhoea, constipation, mucositis and anorexia

Gastrointestinal side effects are common in cancer pharmacotherapy and may be facilitated by the disease itself. These adverse effects lead to reduced quality of life and may result in premature termination of therapy, which can adversely affect treatment outcomes. In extreme cases, adverse effects can even lead to patient death. This article reviews the main gastrointestinal side effects of anticancer drug therapy anticancer drug therapy in the context of solid tumor treatment and discusses the appropriate management and discusses the appropriate management of these complications. In the first part of this two-part article, we discuss diarrhoea, constipation, mucositis and anorexia.

Key words: gastrointestinal adverse effects, chemotherapy, diarrhoea, constipation, mucositis, anorexia.

Úvod

Tradiční chemoterapie, které jsou základním kamenem léčby mnoha typů nádorových onemocnění, způsobují řadu nežádoucích účinků, z nichž gastrointestinální (GI) symptomy jsou velmi časté. Vysoký stupeň proliferace buněk mukózy GI traktu jej činí zvláště senzitivním na toxicitu chemoterapie. U pacientů vedou tyto NÚ k výraznému dyskomfortu a snížení kvality života. Mimo to mohou být některé z těchto nežádoucích účinků natolik závažné, že ohrožují život pacienta a vedou k nutnosti přerušení léčby. Tyto nežádoucí

účinky zahrnují nejčastěji nevolnost, zvracení, průjem, zácpu a autoimunitní záněty (1).

Průjem (chemotherapy-related diarrhoea, CRD)

Průjem vyvolaný většinou klasických cytostatik není závažný, ale v některých případech může být faktorem limitujícím dávkování a může být dokonce život ohrožující komplikací. Průjem může vyžadovat redukci dávkování, dočasné nebo i trvalé přerušení léčby, negativně ovlivňuje adherenci a ve finále i výsledky léčby (2).

Tab. 1. Klasifikace závažnosti průjmů dle NCI CTCAE v5.0. (3)

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
zvýšení frekvence stolice o < 4 oproti normě; mírné zvýšení odpadů do stomie oproti normě	zvýšení frekvence stolice o 4–6 oproti normě; střední zvýšení odpadů do stomie oproti normě; limituje instrumentální ADL	zvýšení frekvence stolice o > 7 oproti normě; indikována hospitalizace; závažné zvýšení odpadů do stomie oproti normě; limitující osobní ADL	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence

ADL – aktivity denního života; osobní ADL – souvisí s péčí o sebe, např. hygiena, oblékání, koupání apod. Instrumentální ADL – činnosti prováděné v nejbližším prostředí, jako například nakupování, úklid či vaření.

Tab. 2. Incidence závažných průjmů ($G \geq 3$) u vybraných chemoterapeutických režimů (5–11)

chemoterapeutický režim	incidence průjmů G3/4 (%)
CapIRI (kapecitabin/irinotekan)	47
FOLFOXIRI (fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin/irinotekan)	11–20
irinotekan + fluorouracil + leukovorin	15
docetaxel + kapecitabin	14
FOLFIRI (fluorouracil/leukovorin/irinotekan)	14
FLOT (fluorouracil /leukovorin/oxaliplatin/docetaxel)	10
FOLFOX (fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin)	11

Klasifikace závažnosti průjmů dle NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (3) je uvedena v tabulce 1. CRD se nejčastěji rozvine při terapii obsahující fluoropyrimidiny (především fluorouracil a kapecitabin) a irinotekan. Incidence závažných průjmů (grade 3 nebo 4) se zde pohybuje mezi 5–44 % a závisí na konkrétním léčivu, cestě podání, dávkování a režimu (Tab. 2). Rozmezí frekvencí výskytu CRD se však mezi studiemi v mnohých případech významně liší (neoadjuvantní vs. adjuvantní vs. modifikované režimy, různé populace, stadia onemocnění). Dalšími cytostatiky asociovanými s průjmem (v menší míře než u výše uvedených léčiv/režimů), jsou např. taxany, pemetrexed, bortezomib a další inhibitory proteazomu nebo lenalidomid a příbuzná léčiva (ta současně mohou působit i zácpu). Kromě klasických cytostatik je CRD asociován s mnohými cílenými molekulami a/nebo monoklonálními protilátkami (4). Incidence průjmů u jednotlivých molekul jsou uvedeny v tabulce 3. Autoimunitní kolitida jako NÚ checkpoint inhibitorů je probírána v samostatné, druhé části tohoto dvoudílného článku.

Na vzniku CRD se obecně podílí tři hlavní mechanismy. Může jít o zvýšenou sekreci elektrolytů (způsobenou lumenálními sekretagogy) či redukovanou absorpční kapacitu (kvůli chirurgickému zákroku či poškození epitelu chemoterapií), potom hovoříme o sekrečním průjmu. Dalším možným mechanismem zvýšení obsahu osmoticky aktivních substancí ve střevě (osmotický průjem) a dále potom průjem způsobený alterovanou motilitou GIT. Přímé ischemické poškození střevní mukózy je popisováno u pacientů léčených VEGF inhibitory a autoimunitní kolitida je odpovědná za průjem u pacientů léčených checkpoint inhibitory (12).

Příklady: fluorouracil a irinotekan mohou poškodit mukózu intestina, což vede ke ztrátě epitelu a sekrečnímu průjmu (13). U přibližně 10 % pacientů léčených 5FU lze pozorovat (fluorouracilem indukovanou) sníženou expresi enzymu laktázy v kartáčovém lemu epitelu střeva, což vede k intoleranci laktózy a osmotickému průjmu (14). Akutní průjem po irinotekanu (tj. během aplikace nebo během několika hodin po vykapání

Tab. 3. Incidence průjmů u molekul cílené terapie (5)

Skupina léčiv	molekula	incidence průjmů (%)	z toho G3/4 (%)
anti- EGFR	gefitinib	26–52	1–5
	erlotinib	18–57	3–6
	afatinib	87–95	14–22
	cetuximab	13–28	4–28
	panitumumab	21	8–20
anti-HER2	lapatinib	47–75	3–14
	trastuzumab	2–63	2–6
	pertuzumab	67	5–8
anti-BRAF	vemurafenib	5–6	0
	dabrafenib	1	0
anti-MEK	kobimetinib	45–50	4
	trametinib	45–50	4
anti-EML-4/ALK	krizotinib	50–60	0
anti-VEGF	bevacizumab	20	2–7
	aflibercept (systémové podání)	58–69	13–19
TKI	imatinib	20–26	1
	pazopanib	52	4
	sunitinib	44–55	5–8
	axitinib	55	11
	sorafenib	43–55	2–8
	vandetanib	74	10
	regorafenib	34–40	5–8
	kabozantinib	64	12
anti-mTOR	everolimus	30	1–3
	temsirolimus	27	1
anti-CDK4/6	palbociklib	21–26	1–4
	ribociklib	35	1,2
	abemaciklib	86–90	13–20
anti-PARP	olaparib	11–18	0
	rukaparib	13–20	0

BRAF – kináza BRAF; CDK – cyklin-dependentní kináza; EGFR – rec. pro epidermální růstový faktor; EML4/ALK – Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4, echinodermální s mikrotubuly asociovaný protein 4/kináza anaplastického lymfomu; HER2 – rec. 2 pro humánní epidermální růstový faktor; MEK – mitogen extracellular kinase; MAPK – mitogeny aktivovaná proteinkináza; ERK – kináza regulovaná mimobuněčným signálem, Extracellular-regulated protein kinase; mTOR – kináza mTOR (mammalian target of rapamycin, savčí cílové místo pro rapamycin); PARP – poly (ADP-ribózo) polymeráza; TKI – inhibitor tyrozin-kináz; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

infuze) je zprostředkován cholinergně (tj. souvisí se zvýšenou motilitou). Reaguje na podání či premedikaci atropinem. Naproti tomu pozdní průjem po irinotekanu se zdá být multifaktoriální, s přispěním všech jmenovaných mechanismů (5). Průjem indukovaný TKI je způsoben více mechanismy. Uvažuje se o zvýšené sekreci chloridových iontů vinou dysregulace signální kaskády EGFR, poškození krypt v tlustém střevě, alteraci motility střeva a alteraci střevního mikrobiomu.

Prevence

Farmakologická profylaxe CRD není až na výjimky (irinotekan, neratinib) standardně doporučována. Stanovení genotypu některých enzymů asociovaných s vyšším rizikem průjmu před zahájením léčby se rutinně provádí u enzymů UGT (irinotekan), DPYD (fluoruracil, kapecitabin, tegafur) u ostatních v českém prostředí výjimečně (TPMT 6-merkaptopurin, thioguanin, CYP, PgP, popř. další). Terapeutické monitorování hladin onkologických léčiv v ČR není více rozšířeno (až na výjimky jako je methotrexát), přestože např. u mnoha molekul cílené léčby je prokázán vztah mezi hladinami a léčebnou odpovědí/toxicitou (např. imatinib, sunitinib, pazopanib a některé další) (15).

Management CRD

Management CRD zahrnuje nefarmakologická a farmakologická opatření. Součástí je průběžné a opakované hodnocení efektu léčby, vyloučení významné objemové deplece nebo jiných rizikových faktorů, které by vyžadovaly cílenou intervenci. Jako **nekomplikovaný** je označován průjem G1/2 při absenci středních/závažných abdominálních křečí, bez nauzey/zvracení závažnosti $\geq$ G2, bez sníženého performance statu (PS), zjevného krvácení a dehydratace. Tito pacienti mohou být léčeni primárně v domácím prostředí. Indikována je orální rehydratace a antidiarika (obvykle loperamid). Dietní opatření zahrnují vyloučení některých tekutin a potravin (mléčné výrobky, kořeněné potraviny, alkohol, nápoje s obsahem kofeinu, potraviny s vysokým obsahem vlá-

niny či tuku, některé džusy – švestkový, pomerančový, nejsou vhodné čerstvé ovoce a zelenina). Vysazují se léčiva či potravní doplňky, které mohou průjem vyvolat či precipitovat. Vhodné jsou např. banány, rýže, suché těstoviny, jablečné pyré, toust (16). **Komplikovaný** je průjem G3/4 nebo průjem G1/2 za přítomnosti středních/závažných abdominálních křečí, nauzey/zvracení stupně $\geq$ G2, zhoršeného performance statu (PS), horečky, sepse, neutropenie, zjevného krvácení nebo dehydratace. Zpravidla je nutná hospitalizace, agresivní léčba, pečlivý monitoring a další došetřování. Z farmakologických opatření je podávána intravenózní rehydratační terapie, hradí se elektrolyty, při neúčinnosti loperamidu/opioidů se aplikuje oktreotid, podávají se antibiotika, pokud jsou indikována. Dle okolností mohou být indikována další klinická, laboratorní (biochemická a mikrobiologická) či zobrazovací vyšetření.

Management onkologické léčby při výskytu průjmu

Pro mnohá léčiva je v SPC uveden postup korekce dávkování při různých typech a stupních toxicity, pro různé typy režimů, monoterapii či kombinované režimy nebo i typ výskytu (první, opakovaný). Jednotlivá zdravotnická zařízení mají zpravidla zpracována vlastní interní postupy/doporučení pro používané léčebné režimy. Obecně lze říci, že u nekomplikovaného průjmu G1 nebo G2 obvykle není nutné léčbu přerušit, průjem se řeší podle zásad uvedených výše a pokračuje se ve stejném, případně redukováném dávkování. Při průjmu závažnosti $\geq$ G3 se léčba přeruší, dokud nedojde k jeho zmírnění ($\leq$ G2) či návrat k normě a dále lze

Tab. 4. Modifikace dávkování při výskytu průjmů po irinotekanu (17)

kolorektální karcinom, monoterapie				kolorektální karcinom, kombinovaný režim	
grade	během cyklu	na začátku dalších cyklů léčby (po adekvátním zotavení), v porovnání s počáteční dávkou v předchozím cyklu		během cyklu	na začátku dalších cyklů léčby (po adekvátním zotavení), v porovnání s počáteční dávkou v předchozím cyklu
	režim 1x týdně	režim 1x týdně	režim 1x za 3 týdny		
G1	stejná dávka	stejná dávka	stejná dávka	pozdržet dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom pokračovat stejnou dávkou	stejná dávka
G2	$\downarrow$ o 25 mg/m ²	stejná dávka	stejná dávka	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 1 stupeň*	stejná dávka
G3	vynechat dávku dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G2, potom $\downarrow$ o 25 mg/m ²	$\downarrow$ o 25 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 1 stupeň*	$\downarrow$ o 1 stupeň*
G4	vynechat dávku dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G2 potom $\downarrow$ o 50 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	$\downarrow$ o 50 mg/m ²	vynechat dávku dokud průjem $\rightarrow$ norma, potom $\downarrow$ o 2 stupně*	$\downarrow$ o 2 stupně*

Pečlivý monitoring pacienta a promptní léčba; může být potřeba podání elektrolytů, tekutin. Při výskytu průjmu nepodávat diuretika, laxancia. Pac. by měl mít loperamid vždy u sebe pro případ výskytu opožděného průjmu. Pozdržet irinotekan (režim 1x týdně) dokud nedojde k návratu k normě po nejméně 24 h (bez antidiaroiik).

*příklad stupňovité redukce dávkování – kolorektální karcinom, metastatický, režim FOLFIRI: 180 mg/m² (normální dávka) $\rightarrow$ 150 mg/m² $\rightarrow$ 120 mg/m² $\rightarrow$ event. další snížení o cca 20 %

Tab. 5. Modifikace dávkování při výskytu průjmů/kolitidy po alpelisibu (18)

závažnost	opatření
G1	Není nutná korekce dávkování; zahájit léčbu průjmu, monitoring.
G2	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat stejnou dávkou. Po rekurentním $\geq$ G2 průjmu $\rightarrow$ přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat dávkou redukovanou o jednu úroveň*. Zahájit/intenzifikovat léčbu průjmu, monitoring. Zvážit další léčebné modalitty (enterálně působící a/nebo systémové kortikosteroidy).
G3	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení $\leq$ G1, poté pokračovat dávkou redukovanou o jednu úroveň*. Zahájit/intenzifikovat léčbu průjmu, monitoring. Zvážit další léčebné možnosti (enterálně působící a/nebo systémové kortikosteroidy).
G4	Permanentní ukončení léčby.

Vhodná jsou dietní opatření, viz část nekomplikovaný průjem.

*Úroveň redukce dávkování (karcinom prsu): 300 mg/den (normální dávka) $\rightarrow$ 250 mg/den $\rightarrow$ 200 mg/den $\rightarrow$ definitivní vysazení.

Tab. 6. Klasifikace závažnosti zácpy a orální mukozitidy dle NCI CTCAE v5.0. (3)

nežádoucí účinek	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
zácpa	občasné/intermitentní symptomy; občasné použití laxancií, dietních opatření, klyzmat	přetrvávající symptomy s pravidelným použitím laxancií nebo klyzmat; limituje instrumentální ADL	obstipace s indikovaným manuálním vybavením stolice; indikována hospitalizace; limituje osobní ADL	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
orální mukozitida	asymptomatická či mírné příznaky, intervence není indikována	středně silná bolest či ulcerace která neinterferuje s příjmem stravy, indikována je modifikovaná dieta	silná bolest která interefuje s příjmem stravy	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence

pokračovat v méně či více redukované dávce, nebo se léčba definitivně ukončí (G4). V tabulce 4 a 5 uvádíme příklady modifikace dávkování při výskytu průjmů po klasické (irinotekan) a cílené léčbě (apelisib).

Zácpa

Jde o běžně se vyskytující problém u pacientů trpících onkologickým onemocněním, s prevalencí 40–90 % u pacientů s pokročilým onemocněním. Obvykle jde o kombinaci sníženého perorálního příjmu a podávání léčiv, jako jsou opioidy či antiemetika. Přispívat ale mohou i mnohá další běžně užívaná léčiva, která mají obstipaci jako nežádoucí účinek. Zácpa má významně negativní vliv na kvalitu života a může být spojena s dalšími komplikacemi – nauzeou a zvracením, hemoroidy, análními fisurami, obstrukcí a retencí moči (19).

Vinca alkaloidy

Zácpa je jen vzácně toxicitou limitující dávkování, s výjimkou vinca alkaloidů, především vinkristinu. Tato léčiva mají významné zejména periferní neuropatické účinky. Ovlivnění autonomního nervového systému má potom za následek právě obstipaci. Ta se obvykle rozvine již po první dávce a zpravidla není kumulativní. Maxima dosahuje 3.–10. den a ve většině případů následně po několika dnech odezní. Obstipace se vyskytuje asi u 25–33 % léčených pacientů, z toho závažná u 2–3 %. Závažnější je u vyšších dávek vinkristinu (> 2 mg). Může dojít event. až k rozvoji paralytického ileu. Je doporučena rutinní farmakologická profylaxe u všech režimů obsahujících vinkristin. Při výskytu této toxicity může být potřeba korekce dávkování, dočasné nebo i trvalé vysazení léčiva (20, 21).

Thalidomid a analoga

Vedle sedace je obstipace nejčastější toxicitou thalidomidu. Jde převážně o projev periferní neuropatie zahrnující autonomní nervový systém (20). Objevuje se obvykle časně po zahájení léčby (během 2–4 dnů), je na dávce závislá, závažnější bývá u seniorů a pacientů užívajících opioidy. Thalidomid může vyvolat hypotyreózu a tato potom precipitovat obstipaci či vyvolat obstipaci s pozdním výskytem (2). Při výskytu závažnější obstipace může být potřeba léčbu dočasně přerušit a po zotavení pokračovat stejnou či redukovanou dávkou (22). Dle okolností mohou být u režimů s thalidomidem podávána profylakticky laxativa. **Lenalidomid** má nižší riziko NÚ než thalidomid (včetně obstipace). Incidence v režimu s dexametazonem se pohybovala kolem 30 %; v méně než 3 % šlo o závažnou obstipaci (23). Ve studiích s **pomalidomidem** se incidence průjmu nebo obstipace pohybovala

okolo 33 %, přičemž žádná z těchto nežádoucích událostí nebyla hodnocena jako závažná.

Další léčiva

Incidence obstipace po **vandetanibu** se ve studiích pohybovala mezi 9–37 %, z toho v 0–3 % šlo závažné projevy. Ovšem častěji je jeho podávání spojeno s opačnou toxicitou – průjmem. **Belinostat** vyvolával ve studiích obstipaci asi u 23 % pacientů, přičemž 2 % byla hodnocena jako závažná obstipace. Stejně často se ale vyskytoval i průjem (2).

K léčbě se nejčastěji využívají osmotická laxativa (např. makrogol, laktulóza), případně stimulační laxativa (např. bisakodyl). Nedílnou součástí jsou nefarmakologická/dietní opatření.

Perforace střeva je méně častou komplikací, která se zdá být spojena s antiangiogenními látkami, zejména bevacizumabem. Může také jít o vzácnou komplikaci podávání inhibitorů EGFR (erlotinib, gefitinib) idelalisibu, trametinibu, thalidomidu.

Orální mukozitida

Mukozitida dutiny ústní (OM) představuje charakteristický typ poškození sliznice a podslizniční tkáně dutiny ústní v souvislosti s chemoterapií. U poškození v souvislosti s cílenou terapií hovoříme o stomatitidě (24). OM působí dyskomfort, bolest, může zhoršit perorální příjem a potažmo nutrici, mohu být přítomny poruchy chuti a salivace, xerostomie; častou komplikací jsou kvasinkové infekce. OM postihuje 20–40 % pacientů léčených běžnými dávkami konvenční chemoterapie a až 80 % pacientů podstupujících (zejména myeloablativní alogenní) transplantaci kostní dřeně. Možný rozsah a závažnost projevů je dána konkrétním léčivem, dávkou/režimem, cestou aplikace, nutričním stavem, celkovým stavem pacienta a stavem dutiny ústní v předchorobí, vliv má genetický polymorfismus metabolizujících enzymů, rizikem je kouření (25). Zaužívaná klasifikace závažnosti orální mukozitidy je uvedena v tabulce 6. Obecně je OM samoúdržavný proces. Projevy OM po konvenční chemoterapii nastupují nejčastěji za 4–8 dní. Léčba je typicky podávána v cyklech; slizniční léze začínou spontánně ustupovat během několika dnů a jsou obvykle zhojeny během 10–14 dnů po nástupu. U pacientů léčených cílenou terapií, typicky mTOR-inhibitory, se slizniční defekty rozvíjí většinou v průběhu do 8 týdnů od začátku léčby a postihují přibližně polovinu pacientů (26). Závažné příznaky (G3/4) mohou vyžadovat (kromě symptomatické a podpůrné léčby mukozitidy) redukcí dávkování. Pouze výjimečně je však nutné přerušit léčbu z důvodu závažné slizniční toxicity (např. u pacienta s deficitem

Tab. 7. Léčiva asociovaná s mukozitidou (30, 31)

skupina	zástupci léčiv
alkylační látky	busulfan, karboplatina, cisplatina, cyklofosamid, ifosfamid, melfalan, prokarbazin, thiotepa
antracykliny	daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantron
antimetabolity	6-merkaptopurin, 6-thioguanin, kapecitabin, cytarabin, fludarabin, 5FU, gemcitabin, hydroxyurea, methotrexát, pemetrexed
cytotoxická antibiotika	bleomycin, mitomycin
taxany	docetaxel, paklitaxel
inhibitory topoizomeráz	etoposid, irinotekan
cílená léčba	kabozantinib, cetuximab, erlotinib, everolimus, lenvatinib, palbociklib, panitumumab, regorafenib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus

dihydropyrimidindehydrogenázy, který dostává 5FU). (25) Riziko rozvoje OM je nejvyšší u bleomycinu, cytarabinu, doxorubicinu, fluorouracilu (bolusové podání). Z molekul cílené léčby jsou stran OM nejvíce rizikové inhibitory EGFR a FGFR, multikinázové inhibitory (30–40 %, u afatinibu dokonce přes 70 %) a mTOR inhibitory (26–29). Léčiva asociovaná s mukozitidou jsou uvedena v tabulce 7.

Možnosti prevence a léčby

Výskyt a rozsah mukozitidy lze do jisté míry omezit vhodným přístupem. U všech pacientů je před chemoterapií důležitá edukace stran možných rizik a komplikací, stran péče o dutinu ústní, vhodných dietních opatření, dále je doporučeno stomatologické vyšetření s ošetřením defektů. K prevenci, zmírnění obtíží a léčbě lze podávat nejrůznější topické přípravky v podobě výplachů, gelů, pastilek s obsahem lokálních anestetik, ústních antiseptik, případně antimykotik, dexametazonu či např. tradičních rostlinných protizánětlivých a hojivých preparátů dle individuálních preferencí. Zklidňující pocit na postižené sliznici mohou navozovat již prosté výplachy chladnou vodou, fyziologickým roztokem, nízké koncentrovanými roztoky s bikarbonátem a kalcium-fosfátovým roztokem. Používají se zdravotnické prostředky, jako např. Gelclair, Caphosol A či ActiMaris, využít lze vatové tyčinky s glycerolem (např. Lemogil) či magistraliter připravované „umělé sliny“. Při výraznějších bolestech se používají systémová analgetika včetně silných opioidů. U pacientů léčených režimem s bolusovým podáváním 5FU a melfalanem je doporučena orální kryoterapie a chlazení v průběhu aplikace a po ní (studená voda, ledová tříšť, nanuk). Dostupnost nízkonoenergetické laserové terapie (LLLT, low-level laser therapy) s hojivým efektem je v běžné praxi velmi omezená.

Anorexie (nechutenství) je častým problémem u pacientů s nádorovým onemocněním a může být způsobena přímo nádorem nebo jako důsledek jeho léčby. Pokud je spojena s výrazným hubnutím, úbytkem svaloviny a dalších tkání (např. v pokročilém stadiu nádorového onemocnění), hovoříme o syndromu nádorové anorexie a kachexie (cancer-related anorexia/cachexia syndrome (CACS)). Doporučuje optimální

zovat management precipitujících faktorů (chronická nauzea, obstipace, alterace chuti, xerostomie, mukozitida, dyspnoe, deprese) a udržovat přiměřenou výživu (32). V některých případech je potřebná a účelná enterální či parenterální výživa. Pacienti s chirurgickým přerušením trávicího traktu mohou potřebovat gastrostomii/jejunostomii. Parenterální či enterální nutriční podpora (sondou) u pacientů pokročilým onemocněním a CACS nemusí být vždy výhodná a přistupuje se k ní individuálně. Důležité je probrání možností, postupu a rozhodnutí s pacientem a/ nebo blízkými (33). Léčiva podporující chuť k jídlu zahrnují např. kortikosteroidy, megestrol acetát, cyproheptadin, androgenní steroidy nebo kanabinoidey (konopí pro léčebné užití). Pokud jsou indikována antidepresiva/anxiolytika či hypnotika, s výhodou lze použít mirtazapin, který zvyšuje chuť k jídlu. Pokud se přistupuje k farmakologické léčbě CACS, nejvíce byly studovány olanzapin, analoga progesteronu a kortikosteroidy, přičemž preferován je olanzapin, zejména pokud je nechutenství kombinováno s nevolností (32). Posuzován by měl být očekávaný přínos a možné NÚ, zohledněna evidence, přičemž by se léčba měla periodicky hodnotit.

Závěr

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou častým a závažným problémem při onkologické léčbě, který může výrazně ovlivnit kvalitu života pacientů a účinnost léčby. Chemoterapie, radioterapie i cílená léčba mohou způsobovat širokou škálu gastrointestinálních potíží, včetně nevolnosti, zvracení, průjmu, zácpy, mukozitidy a autoimunitních nežádoucích účinků, které mohou pacienta nenávratně poškodit a mohou vést k ukončení onkologické léčby. Včasná identifikace a řízená léčba těchto komplikací jsou klíčové pro minimalizaci jejich dopadu na pacienta, mohou zvýšit kvalitu jeho života a prodloužit efektivní onkologickou léčbu. Přístup k léčbě by měl být individualizován s ohledem na typ nádoru, použitou léčbu a celkový stav pacienta. Podpora výživy a symptomatická léčba hrají zásadní roli v managementu těchto nežádoucích účinků.

Článek vznikl za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1580/2023), kterou poskytl MŠMT.

LITERATURA

1. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M. The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients: Cancer. 2002;94:862-871.
2. Kamath S, Nair KG. Clinical presentation and risk factors for chemotherapy-associated diarrhea, constipation, and intestinal perforation. In Drews, RE (Ed.), UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-risk-factors-for-chemotherapy-associated-diarrhea-constipation-and-intestinal-perforation>. Cited 17. 9. 2024.

k-factors-for-chemotherapy-associated-diarrhea-constipation-and-intestinal-perforation. Cited 17. 9. 2024.

3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf Cited 17. 9. 2024.

4. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature, Critical reviews in oncology/hematology. 2014;90:165-179.
5. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29:iv126-iv142.
6. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). Eur J Cancer. 2023;181:135-144.
7. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol. 2021;22:702-715.
8. Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. Cancer Invest. 2008;26:956-963.
9. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial, Lancet. 2019;393:1948-1957.
10. Takei S, Kawazoe A, Jubashi A, et al. Safety and efficacy of perioperative FLOT regimen in Japanese patients with gastric, esophagogastric junction, or esophageal adenocarcinoma: a single-institution experience, ESMO Gastrointestinal Oncology. 2024;4:100050.
11. Paszt A, Simonka Z, Budai K, et al. Impact of neoadjuvant FLOT treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction cancer following surgical therapy. Frontiers in Surgery. 2023;10:1148984.
12. Grover S, Wang Z, Dougan M. Immune checkpoint inhibitor colitis. In: Atkins MB (Ed.) UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/immune-checkpoint-inhibitor-colitis>. Cited 17. 9. 2024.
13. Ikuno N, Soda H, Watanabe M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum, Journal of the National Cancer Institute. 1995;87:1876-1883.
14. Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer, Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2004;2:696-703.
15. Groenland SL, van Eerden RAG, Westerdijk K. Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study, Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2022;33:1071-1082.
16. Macaron C. Management of acute chemotherapy-related diarrhea. In: In Drews, RE (Ed.), UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-chemotherapy-related-diarrhea> Cited 17. 9. 2024.
17. Irinotecan (conventional): Drug information. in: Uptodate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/irinotecan-conventional-drug-information>. Cited 17. 9. 2024.
18. Alpelisib: Drug information. In: Uptodate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/alpelisib-drug>. Cited 17. 9. 2024.
19. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018: 29:iv111-iv125.
20. Lee EQ. Overview of neurologic complications of conventional non-platinum cancer chemotherapy. In: Wen, PY (ed.) UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neurologic-complications-of-conventional-non-platinum-cancer-chemotherapy>. Cited 17. 9. 2024.
21. Vincristine (conventional): Drug information. In: Uptodate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/vincristine-conventional-drug-information>. Cited 17. 9. 2024.
22. UpToDate. Thalidomide: Drug information. Drews, RE (Ed.), UpToDate. 2024. Available from https://www.uptodate.com/contents/thalidomide--drug-information?search=thalidomid&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
23. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma, The New England journal of medicine. 2007;357:2123-2132.
24. Vokurka S. Péče o dutinu ústní u onkologických pacientů. Dialog Jesenius. 2015. ISBN: 978-80-905986-1-4. Available from http://www.mukozitida.cz/files/SkriptaMUKOZITIDA_web.pdf. Cited 17. 9. 2024.
25. Negrin RS, Treister NS. Oral toxicity associated with systemic anticancer therapy. In Drews, RE (Ed.), UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-systemic-anticancer-therapy>. Cited 17. 9. 2024.
26. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients, Oral oncology. 2013;49:293-298.
27. Watters A, Epstein J, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review, Oral oncology. 2011; 47:441-448.
28. Negrin RNT. Oral toxicity associated with systemic anticancer therapy. In: UpToDate, editor; 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-systemic-anticancer-therapy?search=Oral%20toxicity%20associated%20with%20systemic%20anticancer%20therapy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
29. Yuan A, Kurtz SL, Barysaukas CM, et al. S. Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors, Oral Oncol. 2015;51:1026-1033.
30. Peterson D, Boers-Doets C, Bensadoun R, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26:v139-v151.
31. Elad S, Cheng KKF, Lalla R. V. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126:4423-4431.
32. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE. Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41:4178-4179.
33. Jatoi A. The role of parenteral and enteral/oral nutritional support in patients with cancer. In: Hesketh PJ (ed.), Uptodate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/the-role-of-parenteral-and-enteral-oral-nutritional-support-in-patients-with-cancer>. Cited 17. 9. 2024.

Kontaminace léčiv nitrosaminy, staronový problém

Martin Doležal, Petr Kastner

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Přehledový článek se zabývá problematikou nitrosaminů jako nečistot v léčivech. Léčivé přípravky kontaminované nitrosaminem vyvolávají oprávněné obavy týkající se bezpečnosti těchto léčiv. Nitrosaminy jsou prokázanými kancerogeny a mutageny. Z léčiv se jedná o valsartan a další blokátory receptorů pro angiotensin II obsahující tetrazol, ale dále o ranitidin, nizatidin, pioglitazon, metformin, rifampicin, rifabutin, vareniklin a další léčiva, z nichž některá již byla z klinické praxe stažena. Detekce nadlimitních nečistot ve farmaceutických substancích pak vede k výpadkům ve výrobě a nedostatku některých léčiv v praxi. Příslušný amin za vhodných podmínek reaguje s nitrosačním činidlem, tedy prakticky v kterékoli fázi syntézy farmaceutické substance, a nečistoty typu nitrosaminů tak mohou vznikat po celou dobu životnosti hotového léčivého přípravku. Regulační orgány pro léčiva po celém světě stanovily přísné pokyny pro zjišťování kontaminace nitrosaminy pro všechny léčivé přípravky.

Klíčová slova: nitrosaminy, výroba farmaceutických substancí, kontaminanty.

Contamination of drugs with nitrosamines, a restored problem

This review article deals with the issue of nitrosamines as impurities in pharmaceuticals. Medicinal products contaminated with nitrosamine raise legitimate concerns about the safety of medicinal use. Nitrosamines are known to be carcinogens and mutagens. This applies not only to valsartan and all tetrazole-containing angiotensin II receptor blockers, but also to ranitidine, nizatidine, pioglitazone, metformin, rifampicin, rifabutin, varenicline and other drugs, some of which have already been withdrawn from clinical practice. The detection of impurities above the limit in pharmaceutical substances then leads to interruptions in production and shortages of some drugs in practice. If the relevant amine reacts under appropriate conditions with a nitrosating agent, impurities of the nitrosamine type can be formed at practically any stage of the synthesis of the pharmaceutical substance and also throughout the lifetime of the finished medicinal product. Drug regulatory bodies around the world have set strict nitrosamine contamination guidelines for all medicinal products.

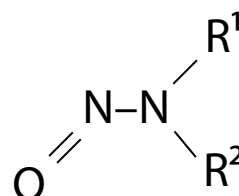
Key words: nitrosamines, production of active pharmaceutical substances, contaminants.

Úvod

Nitrosaminy jsou sloučeniny vznikající v kyselém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů (viz Obr. 1). Byly poprvé popsány v 70. letech 19. století Otto Wittem (1). Nitrosaminům dlouho nebyla věnována dostatečná pozornost. To se změnilo v roce 1956, kdy Magee a Barnes publikovali zprávu o karcinogenním potenciálu N-nitrosodimethylaminu (NDMA), který vyvolával zhoubné primární jaterní nádory u potkanů (2). Později bylo prokázáno, že po delší expozici nitrosaminům dochází k nádorovým onemocněním žaludku, jater a plic rovněž u lidí. Vedle karcinogenicity

byla u nitrosaminů odhalena i jejich genotoxicita, projevující se alkylací nukleových bazí (3).

Obr. 1. Obecný vzorec nitrosaminů, R¹, R² = alkyly, nasycené či nenasycené heterocykly, aryl aj.



Tak jak se zvyšovala citlivost analytických metod, byly postupně odhalovány v našem životním prostředí další nitrosaminy, tj. především v potravinách (především uzeniny a konzervované masné výrobky s obsahem nitrátů a nitritů), v pitné vodě (např. po dezinfekci chloraminem), v kosmetických přípravcích, v tabákovém kouři (nitrosaminy zde vznikají při sušení a fermentaci tabáku), a rovněž v léčivech. Zdrojem nitrosaminů ve farmaceutické výrobě mohou být nevhodné syntetické postupy, popř. i některé reaktivní sloučeniny či meziproducty, používané při výrobě farmaceutických substancí, jako jsou azidy, dále některé katalyzátory, nekvalitní rozpouštědla, popř. nevhodné látky používané k čištění výrobních linek (4).

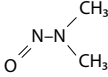
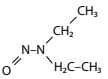
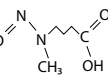
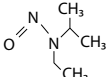
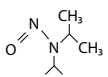
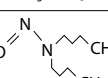
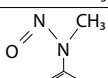
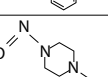
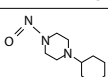
V současné době jsou nitrosaminy klasifikovány směrnicí Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) ICH M7(R1) jako nečistoty třídy 1 nebo jako „známé mutagenní karcinogeny“. Tato směrnice slouží ke standardizování postupu, který lze použít pro identifikaci, kategorizaci, kvalifikaci a ke kontrole mutagenního znečištění za účelem omezení potenciálního karcinogenního rizika (5).

EMA a americká léková agentura (Food and Drug Agency, FDA) v únoru 2021 zveřejnily seznam nejčastějších nitrosaminů, které se mohou vyskytovat v léčivech jako nečistoty (Tab. 1). Na tento seznam postupně přibývají další a další nitrosaminy (6).

Nitrosaminy a léčiva

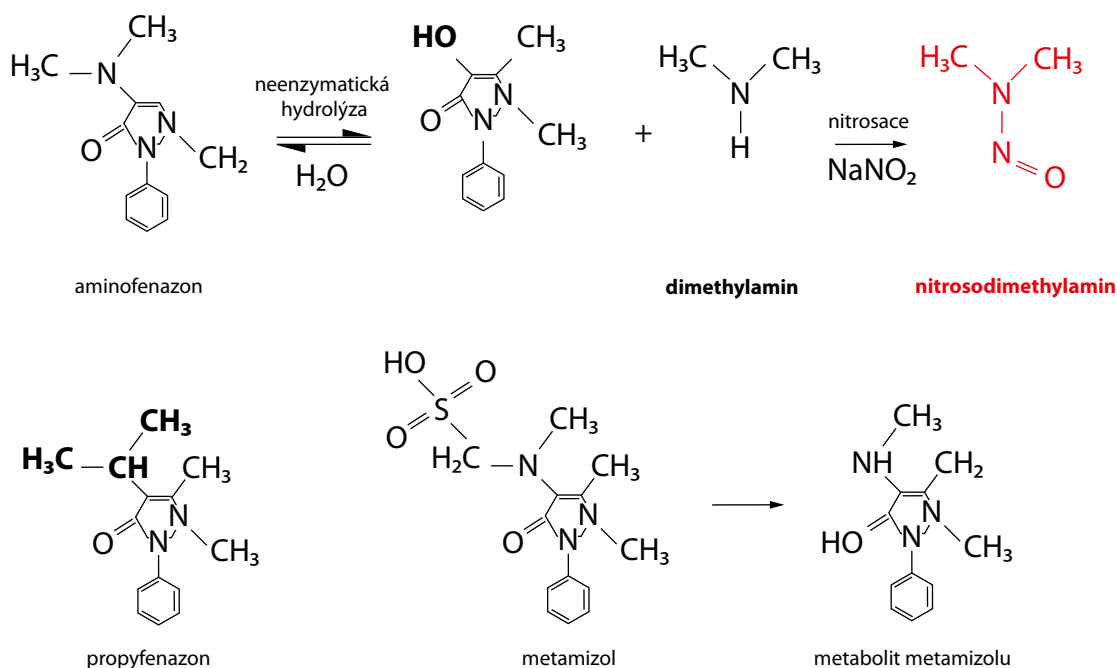
Starší čtenáři si jistě vzpomenou na příběh aminofenazonu. Analgetikum a antipyretikum aminofenazon byl syntetizován Friedrichem Stolzem a Ludwigem Knorrem koncem 19. století a od roku 1897 prodáván společností Hoechst AG jako lék proti horečce Pyramidon® až do jeho konečného nahrazení bezpečnějším propyfenazonem. Problematická dimethylaminoskupina se z aminofenazonu uvolňuje neenzymatickou hydrolýzou a reaguje s dusitanem (viz výše) za vzniku nitrosodimethylaminu. Kvůli riziku vzniku agranulocytózy,

Tab. 1. Příklady vybraných nečistot typu nitrosaminů

	Chemický název nitrosaminu (anglická zkratka)	Chemická struktura
1	N-nitrosodimethylamin (NDMA)	
2	N-nitrosodiethylamin (NDEA)	
3	N-nitroso-N-methyl-4-aminomáselná kyselina (NMBA)	
4	N-nitrosoisopropylethylamin (NIPEA)	
5	N-nitrosodiisopropylamin (NDIPA)	
6	N-nitrosodibutylamin (NDBA)	
7	N-nitrosomethylfenylamin (NMPA)	
8	N-nitrosomethylpiperazin (NMP)	
9	1-cyklopentyl-4-nitrosopiperazin (CPNP)	

útlumu kostní dřeně způsobenému právě nitrosaminy, byl aminofenazon stažen z praxe v roce 1977 a v praxi byl poté nahrazen izosterem propyfenazonem (viz Obr. 2) (7). Další léčivo ze skupiny pyrazolonů metamizol (syntetizován 1920) představuje v mnoha částech světa neopioidní analgetikum první linie, ale v některých zemích (např.

Obr. 2. Chemické vzorce aminofenazonu, propyfenazonu, metamizolu a jeho metabolitu, tvorba nitrosodimethylaminu z aminofenazonu za přítomnosti dusitanů v kyselém prostředí

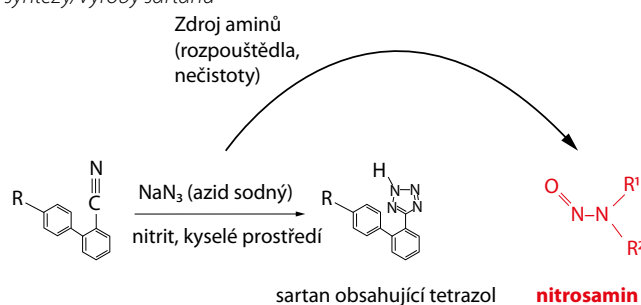


Velká Británie, Švédsko, Japonsko a Austrálie) není registrován kvůli riziku vzniku agranulocytózy, vzácného, ale potenciálně smrtelného nežádoucího účinku. O skutečném výskytu metamizolem indukované agranulocytózy se stále diskutuje, rozsáhlá studie odhaduje riziko její incidence na méně než 1 : 1 000 000 za rok. Rovněž z hlediska tvorby nitrosaminů představuje metamizol výrazně nižší riziko než aminofenazon, potenciálním zdrojem tvorby nitrosaminů může být až jeden z metabolitů metamizolu (8).

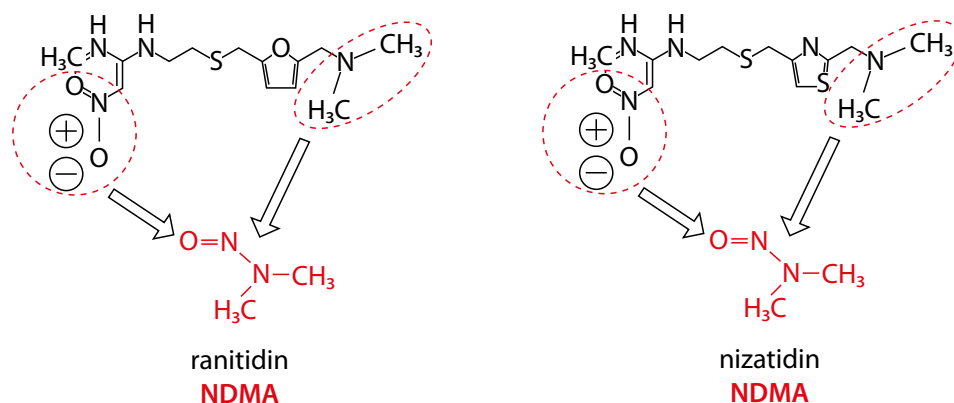
Další negativní jevy spojené s nitrosaminy v léčivech byly publikovány poměrně nedávno. V červnu 2018 byly zaznamenány první detekce N-nitrosodimethylaminu (NDMA) ve valsartanu, popř. v dalších sartanech, což se v praxi projevilo jako výpadky v dodávkách léčiv s obsahem těchto sartanů. Typickými zástupci jsou právě antihypertenziva typu blokátorů angiotensinového receptoru ze skupiny sartanů, obsahující tetrazolové uspořádání (losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan). Výše zmíněné azidy se používají při syntéze léčiv s obsahem tetrazolového kruhu (viz Obr. 3) (9).

Všichni máme v živé paměti celosvětový zákaz ranitidinu (a nizatidinu) z r. 2019. Příběh ranitidinu sahá do konce 70. let, kdy James Whyte Black objevil H-2 antihistaminikum cimetidin. Od r. 1976 se derivát imidazolu cimetidin stal prvním v praxi používaným H-2 antihistaminikem a odstartoval éru tzv. blockbusterů ve farmacii, kdy se v r. 1983 stal nejprodávanějším léčivem s tržbami překračujícími 1 miliardu dolarů. V r. 1988 za objev antihypertenziva propranololu a zmíněného cimetidinu J. W. Black obdržel Nobelovu cenu za medicínu. Bohužel záhy bylo zjištěno, že se cimetidin váže na receptory pro androgeny, a má nežádoucí antiandrogenní účinek. Cimetidin byl nahrazen ranitidinem, u něhož antiandrogenní účinky nebyly zjištěny. Bazický imidazol byl v molekule ranitidinu nahrazen ne-

Obr. 3. Schematické znázornění tvorby nitrosaminů během syntézy/výroby sartanů



Obr. 4. Intramolekulární tvorba N-nitrosodimethylaminu (NDMA) z ranitidinu a nizatidinu



bazickým furanem. Potřebná bazicita molekuly (mj. pro tvorbu ve vodě rozpustné soli) tak musela být zajištěna zavedením dimethylaminu do postranního řetězce. Význam H-2 antihistaminik postupně klesal, jejich úlohu převzaly inhibitory protonové pumpy, a to zejména po r. 2001, kdy vypršela patentová ochrana omeprazolu. Ranitidin byl však v praxi široce používán v letech 1980 až 2020. V r. 2020 byly přípravky s obsahem ranitidinu v Evropě i USA staženy z praxe na základě zjištění z r. 2019, že se z ranitidinu intramolekulárně uvolňuje N-nitrosodimethylamin (NDMA), sloučenina s prokázanými kancerogenními vlastnostmi (kolorektální karcinom). Dlouhodobé užívání ranitidinu je spojeno i s vyšší pravděpodobností rozvoje rakoviny jater ve srovnání s kontrolními skupinami famotidinu nebo inhibitorů protonové pumpy (10). Thiazolový analog (me-too drug) nizatidin byl patentován v roce 1980 a zaveden do praxe v roce 1988. Byl rovněž celosvětově stažen v r. 2020 (Obr. 4) (11, 12).

Postupně byly nitrosaminy v nadlimitních hodnotách detekovány i u dalších léčiv. Příkladem je thiazolidindionové antidiabetikum pioglitazon používané při léčbě diabetu 2. typu. V lednu 2019 byla u některých šarží pioglitazonu nahlášena přítomnost NDMA. Příčinou bylo použití dusitanů a dalších nitrosačnických činidel při výrobě farmaceutické substance a rovněž použití rozpouštědel (např. dimethylformamidu) kontaminovaných NDMA (13). Problém s nitrosaminy nastal i u dalšího antidiabetika. Jedná se o velmi jednoduchou molekulu metforminu. Protože biguanidové perorální antidiabetikum metformin je relativně stabilní, pro přeměnu na NDMA vyžaduje kritické koexistující vnější faktory, jako jsou nitrosačnická činidla, vlhkost a teplo. NDMA vzniká během výrobního procesu během mokré granulace a je iniciován nadměrným teplem při procesu sušení farmaceutické substance (14). V roce 2020 byly publikovány kontaminace nitrosaminy antituberkulotických léčiv ze skupiny ansamycinů rifampicinu a rifabutinu. Detekované nitrosaminy (NMP a CPNP) pocházejí z procesu syntézy obou léčiv (15). V roce 2021 byla zaznamenána zvýšená přítomnost dalšího nitrosaminu, N-nitroso-vareniklinu, v přípravku obsahující vareniklin, což je léčivo určené pro odvykání kouření. Tato skutečnost vedla nakonec k dočasnému přerušování výroby a k výpadkům v dodávkách léčiv s obsahem vareniklinu (16).

Lze konstatovat, že v současnosti narůstají počty nově detekovaných nitrosaminů v léčivech geometrickou řadou. Prakticky u každého léčiva s potřebnými strukturálními předpoklady (především s aminoskupinou) byl v poslední době zaznamenán jeho nitrosovaný derivát jako nečistota (Nitrosamine Drug Substance-Related Dirts, NDSRLs).

Diskuze

Nečistoty původně nalezené v léčivých přípravcích od roku 2018 byly jednoduché nitrosaminové sloučeniny, jako jsou NDMA a NDEA. Ty se mohou vyskytnout zejména při výrobě účinných látek a obvykle je lze eliminovat změnami ve výrobním procesu. V průběhu dalších analýz byly identifikovány složitější sloučeniny typu nitrosaminů (NDSRIs) jak v hotových léčivých přípravcích, tak ve farmaceutických substancích (Active Pharmaceutical Ingredient, API). Existuje řada potenciálních příčin vzniku těchto nečistot. Mohou vznikat při výrobě nebo následném skladování léčivých přípravků, například když API reagují se stopovými dusitany v pomocných látkách. Jaké jsou hlavní příčiny kontaminace léčivých přípravků nitrosaminy? Tyto příčiny můžeme klasifikovat takto:

- Výroba farmaceutických substancí
 - Nitrosací činidla, včetně dusitanu sodného, kyseliny dusité, anhydridu kyseliny dusné a nitrosylhalogenidů, mohou pocházet z recyklovaných rozpouštědel nebo opětovně použitých katalyzátorů z různých procesů nebo napříč výrobními linkami s nedostatečnou kontrolou a nevhodným monitorováním.
 - Specifické reakční podmínky v přítomnosti určitých surovin a výchozích sloučenin.
 - Kontaminované suroviny, recyklovaná rozpouštědla (dimethylformamid).
 - Nesprávná optimalizace výrobních procesů pro API, tj. nevhodné nebo špatně kontrolované reakční podmínky z hlediska teploty, pH nebo pořadí, v jakém jsou činidla, meziprodukty nebo rozpouštědla přidávány, může také vést k tvorbě nitrosaminových nečistot.
- Výroba léčivých přípravků
 - Nestabilita API vůči zevním faktorům (zvýšená teplota, vlhkost, kyselé prostředí, délka skladování).
 - Další příčinou může být nevhodně zvolená metoda čištění výrobních linek. NDMA je vedlejším produktem ozonizace a chlóraminace.
 - Rizika během výroby a adjustace léčivého přípravku, např. reakce sekundárních aminů v tiskařských barvách s určitými nitrocelulóзовými laky nebo potahovými materiály při zahřátí.
 - Nitrosaminy vznikající při výrobě léčivého přípravku je téměř nemožné z léčivého přípravku odstranit, na rozdíl od situace při výrobě API s více fázemi syntézy a s následnými purifikačními kroky.
 - V létě 2023 upravily lékové autority (EMA či FDA) své pokyny pro eliminaci nečistot typu nitrosaminů v léčivých přípravcích. Tyto pokyny zavádějí model hodnocení rizik založený na chemických strukturních vlastnostech (Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA), aktualizují přijatelné dávky (Acceptable Intake, AI) nitrosaminů v léčivých přípravcích. Do té doby používaná standardní zkouška mutagenity (Amesova zkouška) byla rozšířena s cílem dále zlepšit citlivost předchozí metody a přizpůsobit ji vlastnostem určitých nitrosaminů a je také popsána ve zmíněných pokynech jako vylepšený Amesův test (Enhanced Ames

Test, EAT). Účelem je stanovení přípustného příjmu nitrosaminů, u kterých dosud nebyl definován (17, 18).

Analytické metody

Z analytického hlediska představují nitrosaminy poměrně složitý problém, vyžadují velmi citlivé metody s vysokou specificitou. Analýza se potýká s tím, že se jedná o hodně malé molekuly, může docházet k falešně pozitivním výsledkům v přítomnosti jiných nečistot (dimethylformamid), vzorky API mohou být nestabilní při vyšší teplotě a uvolňovat N-nitrosamin (ranitidin při analýze plynovou chromatografií) (19) a k tomu všemu se jedná o stopovou analýzu v jednotkách ppb (miliardtin) nebo i nižších. Vhodné metody je tedy nutné hledat mezi těmi nejlepšími, co má farmaceutická analýza k dispozici. Evropský lékopis (potažmo i Český lékopis) reaguje na potřebu zkoušení nitrosaminů a v roce 2022 zavedl kapitolu 2-5-42 N-nitrosaminy v léčivých látkách, kde je popsána analýza 7 nitrosaminů v 5 API ze skupiny sartanů. 3 lékopisné metody využívají kapalinovou chromatografii s hmotnostní detekcí s trojitým kvadrupólem nebo plynovou chromatografií opět s hmotnostní detekcí s jednoduchým nebo trojitým kvadrupólem. Častý lékopisný limit pro příbuzné látky bývá 0,1 % (tj. 1 mg nečistoty v 1 g API). Limit pro nitrosaminy u sartanů je 30 ppb (tj. leží více než 33 000x níže, tj. 1 mg nečistoty v 33 kg API). Obdobné statě najdeme i v United States Pharmacopeia.

Amesův test

Roku 1973 Bruce Ames a jeho spolupracovníci na University of California v Berkeley navrhli test pro detekci mutageny indukované chemikáliemi (20) a dále jako screenig genotoxicity, tedy zda má studovaná látka potenciál indukovat poškození DNA (21). Amesův test je stále jedním z nejčastěji používaných krátkodobých testů pro testování mutagenity chemických sloučenin, a tedy i léčiv.

Závěr

Přítomnost nitrosaminů v léčivech či uvolňování nitrosaminů z léčiv je pro pacienty závažným rizikovým faktorem zejm. z hlediska vzniku nádorových onemocnění. Je nezbytné zajistit, aby výrobci a příslušné orgány usilovali o zavedení co nejpřísnější kontroly přítomnosti nitrosaminů v léčivech a zároveň minimalizovali možnosti jejich výskytu jak během jejich výroby, tak v hotovém léčivém přípravku. Bylo navrženo a zavedeno několik preventivních opatření pro predikci a řízení podezření na kontaminaci nitrosaminy nebo potenciálními mutagenními nečistotami ve farmacii. Kontrola kvality léčiv v průběhu výrobních procesů samotnými výrobci je nezbytná pro sledování a snižování rizik potenciální tvorby nečistot, aby se předcházelo pozdějšímu finančně nákladnému stahování léků z trhu. Na druhé straně je však důležité si uvědomit, že případné stažení léčivého přípravku z trhu je signálem, že „systém funguje“ a že dříve neidentifikované a neobjevené zdroje kontaminace, jako jsou nitrosaminy, jsou nyní detekovány a z klinické praxe včas eliminovány, což pomáhá vylepšovat bezpečnost farmakoterapie. Bezpečnost pacientů je prvořadou prioritou, farmaceutický průmysl a regulační orgány musí zajistit, aby léky byly nejen účinné, ale i bezpečné.

LITERATURA

- Witt ON. On aromatic nitrosamines. J Chem Soc. 1878;33:202-211.
- Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. Br J Cancer. 1956;10(1):114-22.
- Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. Cancer Lett. 1995;93(1):17-48.
- Kosuri ER, Bhandi M, Jaywant MA, et al. A GC-MS/MS method for trace level quantification of six nitrosamine impurities (NDMA, N-dea, NEIPA, NDIPA, NDPA, and NDBA) in commercially used organic solvents: Dichloromethane, ethyl acetate, toluene, and O-xylene. J Pharm Sci. 2023;112(5):1225-1230.
- ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk – Scientific guidelines. [Internet] European Medicines Agency. 2021. [zřít 2024]. dostupné: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential>.
- CDER Nitrosamine Impurity Acceptable Intake Limits. FDA Guidance Documents, 10/01/2024. [zřít 2024]. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits>.
- Eisenbrand G, Spiegelhalder B, Kann J, et al. Carcinogenic N-nitrosodimethylamine as a contamination in drugs containing 4-dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (amidopyrine, aminophenazone). Arzneimittelforsch. 1979;29(6):867-869.
- Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005;60:821-829.
- Tuesuwan B, Vongsutiters V. Nitrosamine contamination in pharmaceuticals: Threat, impact, and control. J Pharm Sci. 2021;110(9):3118-3128.
- Wang CH, Chen I, Chen CH, Tseng YT. Pharmacoepidemiological research on N-nitrosodimethylamine contaminated ranitidine use and long-term cancer risk: A population-based longitudinal cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:12469-12484.
- King FJ, Searle AD, Urquhart MW. Ranitidine-Investigations into the Root Cause for the Presence of N-Nitroso-N,N-dimethylamine in Ranitidine Hydrochloride Drug Substances and Associated Drug Products. J Pharm Sci. 2020;24(12):2915-2926.
- Doležal M, Miletin M, Kučerová M, et al. Farmaceutická chemie léčiv kardiovaskulárního, trávicího a vylučovacího systému. 1. vyd., Praha, Karolinum, 2022, 320 str. [ISBN 9788024651026].
- Wichitnithad W, Nantaphol S, Noppakhunsomboon K, Rojsittithak P. An update on the current status and prospects of nitrosation pathways and possible root causes of nitrosamine formation in various pharmaceuticals. Saudi Pharm J. 2023;31(2):295-311.
- Nasr NEH, Metwally GM, Ahmed EO, et al. Investigating the root cause of N-nitrosodimethylamine formation in metformin pharmaceutical products. Exp Opin Drug Saf. 2021;20(7):1-8.
- Helguera AM, Cordeiro MND, Pérez MÁC, et al. Quantitative structure carcinogenicity relationship for detecting structural alerts in nitroso-compounds; Sex: Male; Route of administration: Water Toxicol Appl Pharmacol. 2008;231(2):197-207.
- Jackson SE, Brown J, Tattan-Birch H, Shahab L. Impact of the disruption in supply of varenicline since 2021 on smoking cessation in England: A population study. Addiction. 2024;119(7):1203-1210.
- Schlingemann J, Burns MJ, Ponting DJ, et al. The landscape of potential small and drug substance related nitrosamines in pharmaceuticals. J Pharm Sci. 2023;112(5):1287-1304.
- FDA Guidance for Industry, Aug 2023, Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs), and published AIs. [Cited september 2024]. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits#predicted>.
- Alshehri YM, Alghamdi TS, Aldawsari FS. HS-SPME-GC-MS as an alternative method for NDMA analysis in ranitidine products. J Pharm Biomed Anal. 2020;191:113582.
- Ames BN, Durston WD, Lee FD. An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens. Proc Nat Acad Sci. 1973;70(3):782-786.
- Ames BN, Cann MC J. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals: discussion. Proc Natl Acad Sci. 1976;73(3):950-954.

Rizika pro české lékárny spojená s odchodem Severního Irska ze společného evropského trhu

Informace Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv

Po odchodu Velké Británie z EU (tzv. Brexit) došlo z důvodu neexistence pevné hranice mezi Severním Irskem (NI) a Irskou republikou k dohodě, která upravovala podmínky pohybu zboží (i léků). Díky ní platí v NI pravidla daná Směrnicí EU pro ověřování pravosti léčiv (FMD, Falsified Medicines Directive; EU 2016/161). Napětí kvůli rozdílnému regulačnímu stavu NI ve srovnání se zbytkem Velké Británie vedlo k úpravě této dohody platné k 1. lednu 2025. Za schvalování všech léků uváděných na trh v NI tak bude zodpovědný britský Úřad pro regulaci léčiv a zdravotnických prostředků (MHRA).

Dopady na evropský trh

Nepředpokládá se, že odchod NI ze společného trhu (tzv. NIXIT) a odpojení z Evropského systému pro ověřování pravosti léčiv (EMVS) vyvolá v českých lékárnách problémy.

Všechny léky prodávané na území Velké Británie (UK) musí být označeny „UK only“, aby se zabránilo dovozu těchto léčiv do EU. Tzv. „joint packs“, tedy balení pro UK i EU již nebude možné distribuovat na obou trzích s výjimkou těch, která již jsou v oběhu a byla zařazena do distribuce před 1. lednem 2025. Léčiva dovážená z NI do EU stále musí

splňovat požadavky FMD. Došlo k úpravě všech národních systémů pro ověřování pravosti léčiv tak, aby zohlednily nadcházející novou situaci (např. vznikem nového alertu atd.).

NIXIT: možná rizika

Padělky nesoucí falešná data z legitimních britských balení by se mohly dostat do dodavatelského řetězce EU. Evropská organizace pro ověřování pravosti léčiv (EMVO) i Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv (NOOL) proto doporučují věnovat zvýšenou pozornost při ověřování, vyřazování a výdeji léků s britskými identifikátory. Pokud je takové balení načteno, systém vygeneruje alert „A70 – trh není dostupný“, respektive alert „A1 – produktový kód není znám“ nebo „A2 – šarže nenalezena“ v případě, že v EMVS neexistují kmenová data či nebyla nahrána šarže.

Jak v takových případech postupovat, v současnosti řeší NOOL se Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

NOOL doporučuje hledat aktuální informace na stránkách www.czmvo.cz a www.sukl.cz, které budou postupně zveřejňovány od konce listopadu 2024.



**Národní organizace
pro ověřování
pravosti léčiv**

Rising consumption of anticoagulants in Central and Eastern European countries in the period 2007–2019

Kateřina Malá-Ládová¹, Helena Šťastná Koblihová^{1,2}, Eva Zimčíková¹, Anna Oleárová³, Ria Benko⁴, Maria Matuz⁴, Reka Viola⁴, Katarina Gvozdanović⁵, Pero Draganic⁶, Irina Iaru⁷, Josef Malý¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Faculty in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

²Department of Clinical Pharmacy, Hospital Rudolfa a Stefanie, Benešov, Czech Republic

³Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Bratislava – Hospital Ružinov, Bratislava, Slovakia

⁴Institute of Clinical Pharmacy, University of Szeged, Hungary

⁵Department of Pharmacoepidemiology, Teaching Institute of Public Health „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb, Croatia

⁶Agency for Medicinal Products and Medical Devices, Zagreb, Croatia

⁷Department of Pharmacology, Physiology and Pathophysiology, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

Introduction and Aim: Due to the growing incidence of thromboembolic disease and atrial fibrillation, increasing trends in anticoagulants consumption can be expected. The aim of this study was to analyse the consumption of anticoagulants in the Czech Republic, Croatia, Hungary, Romania, and Slovakia between 2007 and 2019.

Methods: A retrospective analysis of anticoagulants comprising B01AA, B01AB, B01AE, B01AF and B01AX was performed using ATC/DDD methodology. The analysis was initiated in the year before the launch of the first non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC). The consumption of each drug was assessed based on annual data and was expressed as DDD per 1,000 population per day (DDD/TID).

Results: The overall rates of anticoagulant consumption increased in all countries. Specifically, doubled in the Czech Republic, Croatia, and Slovakia, more than tripled in Hungary and more than quadrupled in Romania. Parenteral anticoagulant consumption remained stable or decreased, while the proportion of oral anticoagulants increased from an average of 61.41% in 2009 to 66.95% in 2019. The use of vitamin K antagonists declined, with the highest rate in the Czech Republic (11.16 DDD/TID in 2019). NOAC consumption showed substantial growth: from 0.002 to 8.33 DDD/TID in the Czech Republic, 0.001 to 6.73 in Croatia, 0.009 to 8.31 in Hungary, 0.0005 to 5.40 in Romania, and 0.03 to 10.77 in Slovakia. By 2019, rivaroxaban was the most commonly used NOAC in all countries, apart from Romania.

Conclusion: The study showed an overall increase in the anticoagulant consumption. However, specific characteristics of individual countries need to be further analysed to better understand the different factors influencing utilization patterns.

Key words: drug utilization analysis, Europe, oral anticoagulation, parenteral anticoagulation.

Rostoucí spotřeba antikoagulancií v zemích střední a východní Evropy v letech 2007–2019

Úvod a cíl: S rostoucí incidencí tromboembolických onemocnění a fibrilace síní lze předpokládat rostoucí trend ve spotřebě antikoagulancií. Cílem práce bylo analyzovat spotřeby antikoagulancií v České republice (ČR), Chorvatsku, Maďarsku, Rumunsku a na Slovensku v letech 2007–2019.

PharmDr. Kateřina Malá-Ládová, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Faculty in Hradec Králové, Charles University
ladovaka@faf.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(4):XXX-XXX

Článek přijat redakcí: ?? ?? 2024

Článek přijat po recenzích: ?? ?? 2024

www.csfarmacie.cz

/ Čes. slov. Farm. 2024;73(4):XXX-XXX / ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE



Nástroje používané k hodnocení inhalační techniky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic – přehled literatury

Gabriela Strnadová¹, Tereza Hendrychová¹, Vladimír Koblížek², Vratislav Sedlák², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod a cíl: Chronická obstrukční onemocnění plic, mezi která patří bronchiální astma a chronická obstrukční plicní nemoc, se mimo jiné vyznačují nedostatečnou adhezí k inhalační technice. Hodnocení inhalační techniky a následná opakovaná edukace pacienta by měly být běžnou součástí managementu terapie. Cílem předkládaného článku bylo na základě rešerše literatury podat přehled nástrojů, které jsou využívány k hodnocení inhalační techniky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic, a dále podrobněji analyzovat jednotlivé dotazníky/kontrolní listy (z anglického *checklist*) specifické pro skupinu inhalátorů či pro konkrétní typ inhalátoru.

Metodika: Pro rešerši byla použita bibliografická databáze PubMed. Zařazeny byly původní práce v českém, anglickém, německém a francouzském jazyce publikované v období 2014–2023, které se zaměřovaly na hodnocení inhalační techniky u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic.

Výsledky: Vstupní kritéria splnilo 66 studií, z nichž 49 studií hodnotilo inhalační techniku pomocí jednotlivých dotazníků/kontrolních listů, 10 studií pomocí elektronických monitorovacích zařízení, 7 studií pomocí TAI-12 (*Test of the Adherence to Inhalers*) a 1 studie pomocí Vitalografu AIM™ (*Aerosol Inhalation Monitor*). V některých pracích byla použita kombinace výše uvedených metod.

Závěr: Dominantní postavení v hodnocení inhalační techniky zaujímal použití jednotlivých dotazníků/kontrolních listů, jejichž reprodukovatelnost je omezená vzhledem k jejich různorodosti a nejednotné terminologii. Pro sjednocení hodnocení inhalační techniky ve výzkumu i klinické praxi je žádoucí zavést jednoduchý validovaný nástroj použitelný pro všechny typy inhalačních systémů.

Klíčová slova: bronchiální astma, chronická obstrukční plicní nemoc, inhalační technika, adherence k inhalační technice, nástroje pro hodnocení inhalační techniky.

Evaluation tools used for assessing inhalation technique in patients with chronic obstructive lung disease – a literature review

Introduction and aim: Chronic obstructive lung diseases, including bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, among others, are characterized by inadequate adherence to inhalation technique. Evaluation of inhalation technique and subsequent repeated patient's education should be a routine part of therapy management. The aim of this article was to provide an overview of tools used to assess inhalation technique in patients with chronic obstructive lung disease based on a literature search and to analyse in more detail individual questionnaires/checklists specific for a group of inhalers or for a particular type of inhaler.

Methods: Bibliographic database PubMed was used for the literature review. Original papers in Czech, English, German and French published in the period 2014–2023 focusing on assessing inhalation technique in patients with chronic obstructive lung disease were included.

Results: The inclusion criteria were met by 66 studies, of which 49 studies assessed inhalation technique using individual questionnaires/checklists, 10 studies using electronic monitoring devices, 7 studies using the TAI-12 (Test of the Adherence to Inhalers) and 1 study using Vitalograph AIM™ (Aerosol Inhalation Monitor). In some works, a combination of the above methods was used.

Conclusion: The use of individual questionnaires/checklists, whose reproducibility is limited due to their heterogeneity and inconsistent terminology, dominated the evaluation of inhalation technique. There is a need to introduce a simple validated tool applicable to all types of inhalation systems to unify the assessment of inhalation technique in research and clinical practice.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inhalation technique, adherence to inhalation technique, evaluation tools for assessing inhalation technique.

Úvod

Bronchiální astma (AB) a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představují nejčastější chronická onemocnění dýchacích cest, která jsou charakteristická reverzibilní či ireverzibilní bronchiální obstrukcí, s níž souvisí limitovaný průtok vzduchu v dýchacích cestách a další symptomy typické pro jednotlivá onemocnění (1, 2). Klíčovým farmakoterapeutickým postupem u těchto onemocnění je podávání inhalační léčby (3, 4), jejíž účinnost úzce souvisí s adekvátní adharencí k léčbě (5).

Termín adherence k léčbě je nejčastěji definován jako rozsah, ve kterém pacientovo chování odpovídá doporučením zdravotníka nebo léčebným standardům. To zahrnuje nejen užívání léčiv, jak byla předepsána, ale také dodržování režimových opatření a změnu životního stylu (6). Konsenzuální český překlad taxonomie mezioborové odborné společnosti International Society for Medication Adherence (ESPACOMP) zní jako proces, během něhož pacienti užívají svá léčiva podle předepsaného režimu (7). Pacienti s chronickým plicním onemocněním se obecně vyznačují menší mírou adherence k léčbě v porovnání s jinými chronickými onemocněními (např. nádorová onemocnění, onemocnění gastrointestinálního traktu) (8, 9). S nedostatečnou adharencí k léčbě se potýká více než 50 % pacientů s AB či CHOPN (3, 4, 10), což může zapříčinit horší klinické výstupy, negativně ovlivnit úroveň kompenzace daného onemocnění a následně i mortalitu (8).

Z výše uvedené problematiky je třeba v kontextu podávání inhalační léčby samostatně vyčlenit termín inhalační technika (IT) (3, 4, 11, 12) vystihující kvalitativní hledisko adherence k inhalační léčbě (např. manipulace s inhalátorem) (11, 12), které nepochybně ovlivňuje efektivitu inhalační léčby i její rizika (3, 4, 11, 12). IT zahrnuje aspekty týkající se přípravy inhalačního systému a pacienta před vlastní inhalací, proces vlastní inhalace a kroky, které by po vlastní inhalaci měly následovat (12). Dosud publikovaná literatura udává, že s nesprávnou IT se potýká většina pacientů (často až 90 %) (3, 13, 14) v závislosti na typu inhalačního systému (13, 14), k čemuž může částečně přispívat častá potřeba kombinování více inhalátorů u jednoho pacienta (8). Správné zacházení s inhalačními systémy může být problematické nejen pro pacienty, ale také pro zdravotníky napříč profesemi (3, 15).

V klinické praxi je kladen důraz na opakovanou edukaci pacientů aplikujících inhalační léčbu (3, 4) s prokazatelně pozitivním efektem (16, 17). Jako součást managementu terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly správné IT pomocí standardizovaných nástrojů, a to zejména u pacientů s nedostatečnou kontrolou onemocnění (3, 4).

Cíl

Cílem předkládaného článku bylo na základě rešerše literatury podat přehled nástrojů, které jsou využívány k hodnocení IT u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic, a dále podrobněji analyzovat jednotlivé dotazníky/kontrolní listy (z anglického *checklist*) specifické pro skupinu inhalátorů či pro konkrétní typ inhalátoru.

Metodika

Do přehledu literatury byly zařazeny publikace, které se zaměřovaly na hodnocení IT (adherence k IT) u pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním. Vyhledávání bylo realizováno v bibliografické databázi PubMed pomocí MeSH (*Medical Subject Headings*) termínů: *obstructive lung diseases; treatment adherence and compliance; administration, inhalation*. Zahrnuty byly články psané v českém, anglickém, německém a francouzském jazyce publikované v období 2014 až 2023. Vyřazeny byly protokoly studií, přehledové články, systematické přehledy a metaanalýzy. Dále byly z přehledu vyloučeny publikace, ve kterých nebylo možné dohledat podrobnější informace o způsobu hodnocení IT a nebylo ani odkazováno na aktuálně dostupný zdroj, jenž by předkládal konkrétní dotazník či kontrolní list, podle kterého byla IT posuzována. Též nebyly zařazeny publikace, které při hodnocení čerpaly ze zdroje, který byl v jiném jazyce, než bylo definováno. Rovněž nebyly zahrnuty články, ve kterých nebyla IT hodnocena objektivně zdravotníkem či výzkumným pracovníkem (např. subjektivní hodnocení zvládnutí jednotlivých kroků IT pacientem či hodnocení IT dotazováním se pacienta telefonicky) nebo kde byla IT hodnocena bez uvedení relevantních výsledků (např. pouze pro potřebu selekce pacientů zahrnutých do dalšího hodnocení). Vyhledané publikace byly v prvním kroku posouzeny dle názvu a abstraktu. Práce neodpovídající určené metodice byly vyřazeny a u zbývajících publikací bylo ve druhém kroku provedeno hodnocení dle plného textu. Poté byla provedena analýza zařazených publikací se zaměřením na nástroje, které byly použity k hodnocení IT u pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic. Dané nástroje byly klasifikovány na vizuální, elektronické a edukační s následnou podrobnou analýzou jednotlivých dotazníků/kontrolních listů specifických pro skupinu inhalačních systémů či pro konkrétní typ inhalátoru. Tab. 1 uvádí přehled inhalačních systémů, u nichž byla v zařazených pracích IT hodnocena. Problematice elektronických monitorovacích zařízení pro hodnocení IT se předkládaný přehled podrobněji nevěnuje včetně situací, kdy byl následně k hodnocení IT použit dotazník/kontrolní list. Terminologie pro označení významu kroků či chyb, které byly v rámci

Tab. 1. Přehled inhalačních systémů

Skupina inhalačních systémů	Konkrétní inhalační systém
Tlakové aerosolové inhalátory	pMDI
	Rapihaler* (Aerosphere)
	K-haler
	Autohaler
Tlakové aerosolové inhalátory + spacer	
SMI	Respimat
sDPI	Breezhaler
	Spinhaler (Aerolizer)
	Handihaler
	Elpenhaler
	Rotahaler
mDPI	Diskus (Accuhaler)
	Ellipta
	Nexthaler
	Turbuhaler
	Twisthaler
	Genuair (Novolizer)
	Forspiro
	Spiromax
	Easyhaler
	Diskhaler

Vysvětlivky zkratk: mDPI – vícedávkové inhalátory suchého prášku (z anglického multi-dose dry powder inhalers); pMDI – tlakový aerosolový inhalátor (z anglického pressurized metered-dose inhalers); sDPI – jednodávkové inhalátory suchého prášku (z anglického single-dose dry powder inhalers); SMI – inhalátory jemné mlžiny (z anglického soft mist inhalers).

*neuvezen jmenovitě, ale dle souhrnu údajů o přípravku Bevespi Aerosphere® byl vytvořen dotazník/kontrolní list

Jednotlivých dotazníků/kontrolních listů hodnoceny, byla převzata ze zařazených publikací.

Výsledky

Nalezeno bylo celkem 389 publikací, z nichž bylo 312 vyřazeno po přečtení abstraktu, dalších 11 po posouzení plného textu. Stanovená vstupní kritéria splnilo 66 prací, v nichž byla IT hodnocena nejčastěji konkrétními dotazníky/kontrolními listy (49 studií) (18–66), elektronickými monitorovacími zařízeními (10 studií) (67–76), validovaným TAI-12 (Test of the Adherence to Inhalers) (7 studií) (37, 77–82), Vitalografem AIMTM (Aerosol Inhalation Monitor) (1 studie) (83) či jejich kombinací. Přehled konkrétních nástrojů včetně četnosti jejich použití v zařazených studiích uvádí Tab. 2.

Celkem 32 (65,3 %) ze 49 studií hodnotících IT pomocí konkrétního dotazníku/kontrolního listu, které byly podrobněji analyzovány, bylo observačních. Všechna hodnocení byla provedena za přímého pozorování proškoleným zdravotnickým či výzkumným pracovníkem. Práce cílily zejména na hodnocení IT a identifikaci potenciálně souvisejících faktorů. Dalšími zkoumanými aspekty byly mimo jiné adherence k léčbě a faktory s ní spojené, úroveň kompenzace onemocnění, kvalita života pacientů, jejich spokojenost s inhalačním systémem nebo efektivita provedených intervencí ke zlepšení IT a pro podporu adherence k léčbě či self-managementu pacientů.

Zastoupení pacientů s AB (17 studií), CHOPN (16 studií) či jejich kombinací (15 studií) bylo téměř rovnoměrné. Jedna studie byla provedena na zdravých dobrovolnících bez předchozí diagnózy AB či CHOPN. V případě, že se nejednalo o dospělou populaci, uvádí Tab. 3 konkrétní věková rozmezí. Čtyři studie hodnotily IT u dětí a tři studie byly zaměřené na starší pacienty (≥ 60 let, resp. ≥ 65 let). Do předkládané rešerše nebyla zařazena žádná práce hodnotící IT u zdravotníků.

V analyzovaných studiích byly autory v rámci jednotlivých dotazníků/kontrolních listů předkládány seznamy konkrétních kroků a/ nebo chyb. Kroky, které podmiňují doručení léčiva do místa působení byly dle zařazených publikací označeny jako esenciální (v překladu též „kritické“, např. sejmutí kryt náustku). Označení kritické (v překladu též „hlavní“ či „kompletní“) chyby bylo použito pro chyby, které obdobně jako esenciální kroky zapříčiňují, že se do plic nedostane potřebné množství léčiva (např. nesejmutí krytu náustku). V ostatních případech byly chyby považovány za méně významné a nesly v závislosti na autorovi různá označení (v překladu „nekritické“, „menší“, „částečné“ či „neadekvátní“, např. nedržení inhalátoru ve svislé poloze). Jednotlivé studie uváděly buď seznam rovnocenných kroků, které je třeba provést v rámci správné IT, aniž by vydělovaly kroky esenciální (20 studií), nebo seznam pouze esenciálních kroků (5 studií). V případě hodnocení IT prostřednictvím chyb, k nimž může dojít, byly předkládány seznamy pouze méně významných (2 studie), či naopak kritických chyb (3 studie). Kombinace výše uvedených seznamů byla pozorována v 19 studiích. Při zápisu počtů kroků nebo chyb do Tab. 3 byly uvažovány pouze ty, které souvisely s denním použitím inhalátoru (např. se netýkaly přípravy inhalačního systému před prvním použitím). Počty jednotlivých kroků a chyb se v rámci konkrétních prací velmi lišily: od 3 do 22 kroků (z toho až 13 esenciálních kroků), resp. od 4 do 20 chyb (z toho až 10 kritických chyb).

Tab. 2. Přehled nástrojů k hodnocení IT využívaných v zařazených studiích

Typ nástroje	Konkrétní nástroj	Četnost
Vizuální	Dotazník/kontrolní list specifický pro skupinu inhalátorů/ konkrétní typ inhalátoru	49
	TAI-12	7
Elektronické monitorovací zařízení	INCA zařízení	9
	Hailie sensor	1
	Smart spacer	1
	Flo-tone	1
	Remote Directly Observed Therapy	1
		1
Nástroj pro edukaci správné IT	Vitalograf AIM™	1

Vysvětlivky zkratk: AIM – z anglického Aerosol Inhalation Monitor; INCA – hodnocení compliance k inhalátorům (z anglického Inhaler Compliance Assessment); IT – inhalační technika; TAI – test adherence k inhalátorům (z anglického Test of the Adherence to Inhalers).

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektivita nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Wu J, 2024, Čína (18)	Zhodnotit AKL, identifikovat chyby v IT a F spojené s ↓ AKL	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 1423 ZZ: 24	—	N	—	7/—	AKL a IT byly na suboptimální úrovni, což zdůrazňuje nutnost tréninku a důkladné sledování, a to zejména rizikových P s uvedenými F.
Kouranloo K, 2023, Velká Británie (19)	Zhodnotit IT u P hospitalizovaných bez zapříčinění AB, porovnat efektivitu intervencí pro ↑ IT	INTERV Přímé pozorování, dotazník	AB P: 80 ZZ: 1	pMDI Handihaler Diskus Elipta Turbuhaler	S	7/—*	—	Vizuální intervence byla efektivnější v porovnání s intervencí verbální. Je také uživatelsky přívětivá a nákladově efektivní.
Pappalardo AA, 2022, USA (20)	Porovnat roli komunitního ZP a certifikovaného specialisty v managementu nekontrolovaného AB u dětí	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB P (5-16): 223 ZZ: 1	pMDI pMDI + spacer Turbuhaler	N	11/—*	—	Ve skupině vedené komunitním ZP došlo ke ↑ IT a AKL v porovnání se skupinou vedenou certifikovaným specialistou.
Rodrigues AT, 2021, Portugalsko (21)	Zhodnotit efektivitu farmaceutem vedených intervencí ke ↑ IT	PILOT RCT Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 201/132 ZZ: 48	pMDI Respimat Breezhaler Elipta Turbuhaler Spiromax	N	9/—* 11/— 8/—*	—	Farmaceutem vedené intervence vedly ke ↑ IT s možným pozitivním dopadem na náklady na zdravotní péči.
Roche N, 2022, Francie (22)	Zhodnotit IT u P s nekontrolovaným AB, identifikovat F spojené s chybami a vztah mezi chybami a kontrolou AB při změně IS	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P: 1433/1398 ZP: 135	Diskus Turbuhaler Spiromax	N	—	12/7 18/7 14/4	Edukace, správná IT, AKL a spokojenost s IS jsou klíčové pro úspěšnost inhalační léčby, což zdůrazňuje nutnost pravidelného monitorování IT a spokojenosti s IS zejména u P s nekontrolovaným AB.
Ahn JH, 2020, Jižní Korea (23)	Zhodnotit AKL, IT, změny v kvalitě života a spokojenost s IS po opakované edukaci P zdravotní sestrou	PROSP Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 333/261 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Diskus Elipta Turbuhaler Genuair	S	—	—/6 —/5 —/7 —/4 —/3 —/4*	Opakovaná edukace vedená zkušenou zdravotní sestrou vedla ke ↑ AKL, IT a spokojenosti s IS bez sig. vlivu na kvalitu života.
Schreiber J, 2020, Německo (24)	Porovnat chybovost a preference P u jednotlivých IS, jejich ovlivnění vlastnostmi IS a dalšími F	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 105 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Elpenhale Diskus Nexthale Turbuhale Genuair Forspiro Spiromax	S	12/— 11/— 10/— — 11/— — 13/— 10/— — —	13/— 11/— 10/— — 11/— — 13/— 10/— — —	Výběr IS pro konkrétního P je klíčový a závisí na mnoha F. Preference konkrétního P mohou dále ↑ AKL a výsledky léčby.
Bresolini DSR, 2020, Brazílie (25)	Zhodnotit efektivitu domácích návštěv zdravotní sestry vs. ambulantních konzultací pomocí hodnocení AKL a IT u dětí s těžkým AB	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB P (3-17): 34/29 ZZ: 1	pMDI pMDI + spacer s maskou pMDI + spacer s náustkem (1 nádech) pMDI + spacer s náustkem (více nádechů) sDPI Turbuhaler	N	8/—*	—	Domácí návštěvy zdravotní sestry byly efektivní a vedly ke ↑ IT v porovnání s ambulantními konzultacemi. Vliv na AKL nebyl prokázán.

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích (pokračování)

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektivita nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Barbara SA, 2021, Austrálie (26)	Identifikovat F spojené s chybami negativně ovlivňujícími léčbu AB	RETRO-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 40): 4134	pMDI Diskus Turbuhaler	S	—	5/— 4/— 9/—	Na základě zjištěných F lze identifikovat P s ↑ rizikem negativních výsledků AB, predikovat kvalitu IT a výběr IS individualizovat pro konkrétního P.
Willard-Grace R, 2020, USA (27)	Zhodnotit efektivitu tréninku vedeného zdravotním koučem ke ↗ AkL a IT	RCT Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (≥ 40): 192/138 ZZ: 7	pMDI Respimat Handihaler Diskus	S	—/10* —/13*	—	Zdravotní koučink může zlepšit péči o P s CHOPN.
Ahn JH, 2019, Jižní Korea (28)	Zhodnotit AkL, IT, identifikovat F spojené s častými exacerbacemi	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 189 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Diskus Ellipta Turbuhaler Genuair	N	—	—/6 —/5 —/7 —/4 —/3 —/5 —/4	Hodnota BMI, mMRC a výskyt kritických chyb má vliv na frekvenci exacerbací. Zdůrazňuje důležitost edukace a monitorování zejména u P s častými exacerbacemi.
Khdour MR, 2020, Izrael (29)	Implementovat a zhodnotit vliv farmaceutické péče v nemocničním prostředí na kontrolu AB, AkL a IT	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB P: 217/200 ZZ: 1	pMDI Diskus Turbuhaler	S	9/3* 9/4	—	Kvalifikovaný a proškolený farmaceut má v nemocničním prostředí pozitivní vliv na účinnost léčby, kontrolu AB, AkL a IT.
Can C, 2020, Turecko (30)	Zhodnotit IT a pravidelnost užívání kontrolní medikace u dětí s AB	PROSP-OBS Přímé pozorování, dotazník	AB P (6-18): 100 ZZ: 1	pMDI + spacer sDPI Turbuhaler	N	7/— 5/— 4/—	—	Pravidelné užívání bylo pozorováno u mladších P. Zdůrazňuje nutnost opakované edukace k zajištění účinné terapie.
Padmanabhan M, 2019, Indie (31)	Zhodnotit IT, identifikovat F spojené s IT	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (14-85): 385 ZZ: 1	Rotahaler	S	8/4	13/—	Správná IT je stále nedosažitelným cílem, proto je třeba P opakovaně edukovat.
Gültekin O, 2019, Kypr (32)	Zhodnotit znalosti P o léčbě, IT, spokojenost s poskytnutými informacemi a postoj ke ZP	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 140/110 ZP: 122/82	pMDI pMDI + spacer Handihaler Diskus Turbuhaler	V	8/4* 9/4 8/4 7/4	—	Byla prokázána nespokojenost P s poskytnutými informacemi, ačkoli dle ZP byla informovanost dostatečná. Důraz je třeba klást na edukaci P směřující k eliminaci kritických chyb v IT.
Duarte-de-Araújo A, 2020, Portugalsko (33)	Zhodnotit vliv non-adherence, nesprávné IT P a nedodržování doporučených postupů ZP na úroveň kompenzace CHOPN	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 303/285 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Spinhaler Handihaler Diskus Ellipta Turbuhaler Genuair Spiromax	N	—/5*	10/7 9/6 7/4* 6/3* 8/5 7/4	Nebyl prokázán negativní vliv non-adherence, nesprávné IT a nedodržování doporučených postupů na úroveň kompenzace CHOPN. P s více symptomy byli více adherentní.
Duarte-de-Araújo A, 2019, Portugalsko (34)	Zhodnotit IT stabilních P a vliv vybraných F na IT	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 300 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Spinhaler Handihaler Diskus Ellipta Turbuhaler Genuair Spiromax	N	—/5*	10/7 9/6 7/4* 6/3* 8/5 7/4	Správnost IT závisela na typu IS, přesvědčení P o nutnosti užívání a dalších uvedených F, nikoli na současném používání více IS a preferencích P.

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích (pokračování)

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektivita nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Janežič A, 2020, Slovinsko (35)	Zhodnotit IT a zdravotní výstupy u P používajících ICS	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 12): 145 ZZ: 16	pMDI Diskus Turbuhaler Twisthaler	N	8/—*	—	Většina pacientů při použití IS chybí. Při dosahování dobrých zdravotních výstupů je třeba brát v potaz nejen typ IS, ale také charakteristiky P a jejich AkL.
Feldman GJ, 2019, USA (36)	Zhodnotit IT a snadnost používání IS u P bez předchozí zkušenosti s DPI	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 537/517 ZZ: 32	ElIPTa	N	10/—	—	Většina P bez předchozí zkušenosti s DPI byla schopna s IS zacházet správně a manipulaci hodnotila jako snadnou.
Ngo CQ, 2019, Vietnam (37)	Zhodnotit AKL, IT u P hospitalizovaných s akutní exacerbací a identifikovat potenciálně související F	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 70 ZZ: 1	pMDI Respimat DPI	S	—	—/7*	Prokázána byla ↓ úroveň AkL a IT s vlivem míry dušnosti, celkového zdravotního stavu, počtu exacerbací a délky hospitalizace.
Gregoriano C, 2018, Švýcarsko (38)	Zhodnotit IT, její vliv na kvalitu života a úroveň kompenzace onemocnění	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 169/165 ZZ: 5	pMDI pMDI + spacer Breezhaler Handihaler Diskus ElIPTa Turbuhaler	N	—	10/4 9/3 11/6* 10/4 8/3 10/5	Správná IT byla spojena s lepším zdravotním stavem a plicními funkcemi, což zdůrazňuje nutnost opakované edukace P a pravidelných kontrol IT.
Oliveira MVC, 2018, Brazílie (39)	Zhodnotit IT, preference a spokojenost P s mírným či středně těžkým CHOPN v rámci 2 IS	RCT Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (≥ 40): 140/133 ZZ: 10	Respimat Breezhaler	N	9/2 22/3	—	Breezhaler byl spojen s ↑ preferencemi P a spokojeností s IS. Při výběru IS by měl být kladen důraz na preference P a trénink IT.
Koya T, 2018, Japonsko (40)	Zhodnotit AKL ICS, chyby v IT a jejich vliv na kontrolu AB	RETRO Přímé pozorování, dotazník	AB P: 290	pMDI Diskus Turbuhaler	N	15/—*	16/— 20/—*	AKL ICS a správná IT přispívají ke kontrole AB.
Ding B, 2019, USA (41)	Zhodnotit IT, charakterizovat četnost a konkrétní chyby v IT u P bez předchozího tréninku	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (40–80): 61 ZZ: 2	pMDI Respimat	N	11/— 13/—	9/6 10/5	Klíčovým aspektem rutinní péče o P s CHOPN je opakovaná edukace a trénink bez ohledu na používaný IS a přechodí zkušenosti s IS.
Man KN, 2018, Čína (42)	Porovnat preference, spokojenost P a výskyt chyb v IT v rámci 3 IS u pacientů bez předchozí zkušenosti s DPI	RCT Přímé pozorování, dotazník	Zdraví dobrovolníci (≥ 40): 130 ZZ: 1	Breezhaler ElIPTa Genuair	N	—	19/6 14/4 16/6	Každý z uvedených IS vykazoval určité výhody i nevýhody, ačkoli nejlepšího hodnocení u P dosáhl Genuair. Verbální instruktaž spolu s demonstrací manipulace s IS může přispět ke ↓ počtu chyb v IT.
Bournival R, 2018, Kanada (43)	Zhodnotit IT a preference P u Handihaleru vs. 3 nových IS	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 207/98 ZZ: 2	Respimat Breezhaler Handihaler Genuair	N	6/— 10/— 7/— 5/—	9/5 15/10 11/7 9/5	IT byla nedostatečná u všech hodnocených IS bez prokázané souvislosti mezi preferencí konkrétního IS P a IT.
Thomas RM, 2017, USA (44)	Zhodnotit proveditelnost online videokonference a její vliv na IT a kvalitu života	PILOT Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 48/35 ZZ: 1	pMDI DPI	S	13/— 12—17/—	—	Trénink poskytnutý prostřednictvím online videokonference vedený farmaceutem by mohl vést ke ↑ IT, kvality života, self-managementu a AkL.

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích (pokračování)

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektiva nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Bell D, 2017, Velká Británie (45)	Zhodnotit schopnost P manipulovat s IS a jeho preference (součástí vývojového programu)	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (≥ 12): 311/307 ZZ: 2	pMDI K-haler	N	8/4 8/5	—	Zacházení s pMDI a K-halerem je pro P rychle naučitelné. Preference P a snadnost použití uvedených IS převažovaly nad porovnáváním DPI.
Wong LY, 2017, Malajsie (46)	Zhodnotit vliv ambulantního léčebného programu vedeného farmaceutem na kontrolu AB	RCT Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 21): 171/157 ZZ: 4	pMDI	N	6/—	—	Ambulantní léčebný program vedený farmaceutem vedl k sig. ↑ klinických výstupů, AkL, IT a znalosti P o léčbě.
Azzi E, 2017, Austrálie (47)	Identifikovat a lépe porozumět F ovlivňujícím IT	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P: 348/238 ZZ: 96	pMDI Diskus Turbuhaler	N	13/— 10/— 12/—	—	IT je nejen fyzickou dovedností P, ale zahrnuje také základní behaviorální složku, které je třeba věnovat pozornost.
Bartolo K, 2017, Malta (48)	Identifikovat F predikující správnou IT	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 208 ZP: 2	pMDI pMDI + spacer	N	12/4*	—	Byl potvrzen vliv již dříve známých (pohlaví, úroveň vzdělání) a dalších nově zjištěných F, jejichž znalost by mohla napomoci optimalizovat IT.
Melzer AC, 2017, USA (49)	Zhodnotit charakteristiky P a IS spojené s nesprávnou IT	PROSP/ RETRO-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (≥ 40): 688 ZZ: 7	pMDI Handihaler Diskus	S	11/— 10/— 14/—	—	Nesprávná IT je běžným problémem u P s CHOPN. Intervence pro ↑ IT by měly být součástí managementu léčby.
Takaku Y, 2017, Japonsko (50)	Identifikovat počet farmaceutem vedených instruktaží potřebných k minimalizaci chyb v IT u P bez předchozí zkušenosti s IS	PROSP-OBS Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 216 ZZ: 1	pMDI Respiat Breezhaler Ellipta Turbuhaler	N	10/— 9/— 12/— 8/— 10/—	5/—* 4/—* 5/—	U P bez předchozí zkušenosti s IS je třeba provést alespoň 3 instruktaže k dosažení efektivní IT s minimem chyb.
Dudvarski Ilic A, 2016, Srbsko (51)	Zhodnotit vliv IT na úroveň kompenzace onemocnění a kvalitu života	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 312 ZZ: 9	Turbuhaler	N	7/—	—	Správná IT je jeden z nejvýznamnějších F úspěšné léčby, proto je třeba zajistit edukační programy ke ↑ IT, což povede i ke ↑ úrovni kompenzace onemocnění.
Jahedi L, 2017, Austrálie (52)	Zhodnotit preference a postoje P vůči IS a jejich vliv na IT	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P: 25	pMDI pMDI + spacer (1 nádech) pMDI + spacer (více nádechů) Diskus Turbuhaler Autohaler	V	9/— 8/— 7/— 10/— 11/— 9/—	—	IT byla nesprávná navzdory přesvědčení P o její správnosti. Neschopnost P odlišovat IS od vlastního léčiva a nezapojení P do výběru IS poukázaly na nedostatečné pochopení role správné IT v léčbě AB.
Riley JH, 2016, Velká Británie (53)	Zhodnotit IT a snadnost používání Ellipty a preference P (Ellipta vs. Handihaler)	RCT Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P (> 40): 655/475 ZZ: 73	Ellipta	N	3/—	—	Používání Ellipty bylo hodnoceno jako snadné a P preferované v porovnání s Handihalerem, což může přispět ke ↑ AkL a zdravotních výstupů.

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích (pokračování)

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektiva nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Poureslami I, 2016, Kanada (54)	Vyvinout a zhodnotit efektivitu kulturně a jazykově specifických audiovizuálních edukačních materiálů pro podporu self-managementu P	RCT Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 100/91 ZZ: 1	-	V	10/—	—	Edukace v kulturně a jazykově relevantním formátu vedla ke ↑ IT, dále k porozumění postupům léčby a schopnosti zvládat akutní exacerbace.
Turan O, 2017, Turecko (55)	Zhodnotit F ovlivňující AKL a IT u starších P	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (≥ 65): 121 ZZ: 3	pMDI Spinhaler Handihaler Turbuhaler Diskhaler	S	10/—*	—	Dosažení správné IT je pro starší P obtížnější vzhledem k četným predisponujícím F, zejména přítomnosti kognitivního deficitu.
Maricoto T, 2015, Portugalsko (56)	Zhodnotit IT a její vliv na úroveň kompenzace onemocnění	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (≥ 12): 62 ZZ: 1	pMDI pMDI + spacer DPI	N	4/—*	—	Chybavost v IT ovlivňuje úroveň kompenzace AB, zatímco u CHOPN tato souvislost nebyla prokázána. Edukace a trénink IT má pozitivní vliv na efektivitu léčby.
Sriram KB, 2016, Austrálie (57)	Zhodnotit AKL, IT a identifikovat potenciálně související F	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 150 Z: 1	pMDI + spacer Handihaler Diskus Turbuhaler	S	11/— 14/— 10/— 11/—	10/—*	AKL a IT byla na suboptimální úrovni bez prokázání ovlivňujících F. I přesto by pravidelné hodnocení AKL a IT mělo být součástí běžné klinické praxe.
Pothirat C, 2015, Thajsko (58)	Zhodnotit IT u stabilních P	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	CHOPN P: 103 ZZ: 1	pMDI pMDI + spacer Handihaler Diskus	N	—/7 —/8 —/6*	—	IT byla ve většině případů nesprávná, zejména u P s ↓ vzděláním. Trénink prokazatelně vedl ke ↑ IT.
Capanoglu M, 2015, Turecko (59)	Zhodnotit AKL, IT a jejich vliv na kontrolu AB, identifikovat F související se správnou IT u dětí s AB	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P (1-18): 171 ZZ: 1	pMDI + spacer DPI	N	—/7*	—	Úroveň kontroly AB byla na ↑ úrovni u P se správnou IT. Opakovaný trénink je zásadní pro ↑ IT, zejména pokud má matka P ↓ vzdělání.
Aydemir Y, 2015, Turecko (60)	Zhodnotit IT, identifikovat F a charakteristiky P spojené s nesprávnou IT navzdory tréninku	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (15-84): 342 ZZ: 1	pMDI sDPI Diskus Turbuhaler Easyhaler	N	12/— 17/— 9/— — —	13/7 12/6 10/5 12/7 11/6	Navzdory tréninku byla IT u starších P a P používajících pMDI většinou nesprávná. Předepisující ZP by měl tyto F zohlednit při výběru IS a edukovat P o správné IT.
O'Connor R, 2015, USA (61)	Zhodnotit, do jaké míry kognitivní schopnosti vysvětlují asociaci mezi zdravotní gramotností a AKL u starších P	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 60): 452/425 ZZ: 8	pMDI DPI	S	—/8 —/7	—	Kognitivní deficit u starších P redukuje souvislost mezi zdravotní gramotností a AKL. Intervence zaměřené na ↑ managementu AB je třeba zjednodušit, aby došlo ke ↓ kognitivní zátěži P.
Arora P, 2014, Indie (62)	Zhodnotit IT	PROSP-OBS Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P (15-60): 300 ZZ: 1	pMDI pMDI + spacer DPI	N	8/—*	10/— 12/—*	U většiny P byla pozorována IT s četnými chybami. Edukace správné IT by mohla vést nejen ke ↑ kontroly onemocnění, ale i k dlouhodobé redukci dávky léčiv.

Tab. 3. Přehled konkrétních dotazníků či kontrolních listů využívaných v zařazených studiích (pokračování)

První autor článku, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie, hlavní metody sběru dat	Diagnóza, počet subjektů	Inhalační systém	Objektivita nástroje	Počet všech kroků/ esenciálních kroků	Počet všech chyb / kritických chyb	Závěr
Chorão P, 2014, Portugalsko (63)	Zhodnotit četnost chyb v IT, snadnost používání, oblíbenost IS a vztah mezi IS, charakteristikou a preferencemi P	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB, CHOPN P: 301 ZZ: 1	pMDI Respimat Breezhaler Spinhaler Handihaler Diskus Turbuhaler Genuair Autohaler Miat-haler	N	11/— 12/— 17/—* 11/—* 10/— 11/—	—	Nesprávná IT je častým problémem, zejména u P s uvedenými F. Nebyla prokázána souvislost mezi předepsáním P preferovaného IS a ↑ IT.
Federman AD, 2014, USA (64)	Zhodnotit vliv zdravotní gramotnosti na chování starších P v rámci self-managementu AB	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 60): 452/433 ZZ: 5	pMDI DPI	S	—/8 —/7	—	U starších P s ↓ zdravotní gramotností byla ↓ AkL a IT. Ke ↑ výstupů AB je třeba multifaktoriální přístup s vhodnou komunikační strategií.
Lurslurchachai L, 2014, USA (65)	Identifikovat F predikující ↓ IT, zhodnotit vztah mezi ↓ IT a AkL	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	AB P: 326/304 ZZ: 2	pMDI	V	8/—	—	Byla prokázána souvislost mezi ↓ IT a ↓ AkL. Hodnocení IT u P používajících pMDI může být nápomocné při identifikaci P s ↓ AkL.
Baddar S, 2014, Omán (66)	Zhodnotit vliv compliance a IT na kontrolu AB	PROSP Přímé pozorování, dotazník	AB P (≥ 12): 218 ZZ: 1	-	N	4/—	—	Správná IT a AkL souvisí s ↑ kontrolou AB. Dané aspekty by proto měly být rutinně hodnoceny.

Vysvětlivky zkratk: ↓ – nízký; ↑ – vysoký; ↗ – zlepšení; AB – bronchiální astma; AkL – adherence k léčbě; ANA – analytická studie; BMI – index tělesné hmotnosti (z anglického Body Mass Index); DPI – inhalátor suchého prášku (z anglického dry powder inhaler); F – faktor; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICS – inhalační kortikosteroidy; INTERV – intervenční studie; IS – inhalační systém; IT – inhalační technika; mMRC – modifikovaná škála dušnosti (z anglického Modified Medical Research Council Scale); N – ne; OBS – observační studie; P – pacient; PILOT – pilotní studie; pMDI – tlakový aerosolový inhalátor (z anglického pressurized metered-dose inhaler); PROSP – prospektivní studie; RETRO – retrospektivní studie; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; S – standardizace; sDPI – jednodávkový inhalátor suchého prášku (z anglického single-dose dry powder inhaler); sig. – signifikantní; USA – Spojené státy americké; V – validace; vs. – versus; ZP – zdravotnický pracovník; ZZ – zdravotnické zařízení.

Velikost populace uvedena v poměru baseline (vstupní)/final (výstupní).

*shodný počet kroků nebo chyb u následujících uvedených typů inhalačních systémů

Jednotlivé seznamy se častěji zaměřovaly na hodnocení IT u konkrétních inhalátorů (80 %; např. Turbuhaler, Diskus) v porovnání s hodnocením skupin inhalačních systémů (např. inhalátory suchého prášku). Ve třech studiích nebyl typ inhalačního systému blíže specifikován. Důvodem bylo např. klasifikování inhalátorů pouze na základě obsažených účinných látek. Nejčastěji byly hodnoceny tlakové aerosolové inhalátory (35 studií), Turbuhaler (25 studií) a Diskus (21 studií). Naopak hodnocení IT u K-haleru, Nexthaleru, Twisthaleru či Forspira bylo provedeno pouze jednotkami analyzovaných studií.

Podkladem pro tvorbu jednotlivých seznamů kroků či chyb byla doporučení odborných společností (např. American Thoracic Society, German Respiratory League), doporučení výrobce, souhrn údajů o léčivém přípravku, příbalová informace či literární rešerše, často s přihlédnutím ke klinické praxi. V některých studiích byly použity seznamy již vytvořené, které byly mnohdy modifikovány týmem specialistů. Nejčastěji se jednalo o nástroje, jejichž objektivita nebyla cíleně hodnocena či v práci uvedena (31 studií). Pomocí standardizovaných a validovaných dotazníků/kontrolních listů byla IT hodnocena ve 14, resp. ve čtyřech studiích. Validované dotazníky/kontrolní listy shodně uváděly pouze seznamy kroků, resp. esenciálních kroků, nikoli chyb.

Diskuze

Ačkoli je v klinické praxi apelováno na rutinní monitorování IT pomocí standardizovaných nástrojů (3, 4), předložený přehledový článek přináší jasný důkaz o různorodosti nástrojů, které jsou k hodnocení IT používány. Variabilita v tomto ohledu znesnadňuje orientaci napříč správným zacházením s inhalačními systémy a zároveň vede k obtížnému porovnání a diskuzi výsledků jednotlivých studií (11, 84, 85).

Dominantní postavení v hodnocení IT nepochybně zaujímají jednotlivé dotazníky/kontrolní listy (84, 86), které jsou efektivní a zároveň praktické nejen při hodnocení IT, ale také mohou sloužit jako vodítko při opakované edukaci pacientů (ale i zdravotníků) a následně ke zhodnocení efektu intervencí zacílených na zlepšení IT (84). V tomto přehledovém článku bylo identifikováno více než 70 % publikací využívajících tuto metodu hodnocení IT bez zásadních rozdílů mezi dotazníky/kontrolními listy používanými u různých skupin pacientů (s ohledem např. na diagnózu, věk). Zásadním předpokladem pro konzistentnost hodnocení IT je srozumitelnost a jednoznačnost použitého nástroje tak, aby byl případně využitelný pro další tým hodnotitelů, což bylo u některých analyzovaných dotazníků/kontrolních listů shledáno jako neuspokojivé, a to z několika důvodů.

Za velký nedostatek lze považovat nejednotnou terminologii vyskytující se napříč analyzovanými studiemi, ve kterých byla hodnocena jak IT, tak adherence k IT, což lze finálně považovat za totožné. Jak již bylo popsáno ve výsledkové části, také označení jednotlivých kroků nebo chyb zohledňující jejich význam pro doručení léčiva do místa působení bylo různorodé. Konsensus nebyl shledán ani v definování a terminologii správné a nesprávné, resp. adekvátní či neadekvátní IT (84). Některé studie uvádí pouze dosažení 100 % IT (tzn. všechny kroky provedeny správně a/nebo zcela bez chyby) jako správné, jiné připouští v tomto případě určitou míru chybovosti (např. bez kritické chyby, ale s jednou méně významnou chybou či správné provedení více než 75 % kroků).

Dále je třeba poukázat na fakt, že byla pozorována velká variabilita v počtu sledovaných kroků či chyb v jednotlivých dotaznících/kontrolních listech. Toto zjištění bylo předpokládáno a koresponduje s dosud publikovanou literaturou (84, 85, 86). Jasně ho ilustruje např. to, že v rámci některých studií byly hodnoceny i kroky, které nejsou součástí denního použití inhalačního systému (39, 41), ale je nezbytné je provést vždy před prvním použitím nebo pokud inhalátor nebyl delší dobu používán. Ačkoli souvislost zatím nebyla potvrzena, literatura upozorňuje na tendenci větší chybovosti u dotazníků/kontrolních listů s širším portfoliem hodnocených kroků (85). Další nejasnosti přinesly čtyři studie, které předkládaly v rámci dotazníku/kontrolního listu seznam nadřazených kroků (např. příprava inhalátoru), které byly dále členěny na další dílčí kroky (např. sundat kryt náustku, zkontrolovat počítadlo inhalátoru, protřepat inhalátor), přičemž následný způsob vlastního hodnocení IT byl různý. Většinou byly hodnoceny pouze jednotlivé dílčí kroky (36, 40, 50), pouze výjimečně zároveň i kroky nadřazené (63).

V případě, že studie přímo neuváděla konkrétní dotazník/kontrolní list v textu či v doplňujících přílohách, bylo často problematické dohledat zdroj, ze kterého autoři při hodnocení IT vycházeli. To se týkalo zejména studií, které čerpaly z doporučení, jež byla nahrazena aktuálnějšími verzemi (57, 60), což mohlo vést např. k tomu, že ne vždy byl uveden dotazník/kontrolní list pro všechny inhalační systémy, u nichž byla IT hodnocena (24, 60). Dále byly identifikovány studie, které uváděly dle zdrojového doporučení pouze počet kroků či chyb (19, 21, 25, 44, 46, 61, 64), jež byly v některých případech konkrétně vyjmenovány (18, 30, 51, 52, 56). Jiná studie modifikovala již vytvořený dotazník/kontrolní list (27), ale provedení konkrétních změn bohužel nebylo specifikováno. Je třeba též zmínit, že s výjimkou čtyř publikací od dvou různých autorů (23, 28, 33, 34) nebyl v rámci hodnocení IT nikdy použit stejný dotazník/kontrolní list. Byly však zařazeny dvě studie (44, 49), které vycházely ze stejného zdroje, nicméně po jeho modifikaci došly k rozdílným dotazníkům/kontrolním listům.

Určitou roli hraje i objektivita použitého nástroje, přičemž standardizované (19, 23, 24, 26, 27, 29, 31, 37, 44, 49, 55, 57, 61, 64) či validované (32, 52, 54, 65) dotazníky v tomto přehledovém článku činily pouze 37 %. V ostatních studiích nebyla standardizace či validace nástroje blíže popsána, což jej může znevýhodňovat pro další použití. Proces validace určuje, zda jsou nástrojem generovány výsledky, které mohou být s jistotou použity při rozhodování v klinické praxi (84).

Rozsáhle validovaným nástrojem je Test of Adherence to Inhalers (TAI), který je dostupný ve dvou verzích, a to TAI-10 a TAI-12. TAI-12, který

byl použit v 11 % analyzovaných studií, je oproti původní verzi rozšířen o dvě otázky určené pro hodnocení zdravotnickými pracovníky, které napomáhají určit klinické aspekty non-adherence (87). Konkrétně se jedná o nepravidelnost v důsledku zapomínání užít léčbu nebo úmyslnou či nevědomou non-adherenci z důvodu nepochopení dávkovacího schématu a/nebo nesprávné IT (88). IT je hodnocena na základě výskytu kritických chyb, které jsou v TAI-12 předkládány jako jmenovitý seznam zvlášť pro tlakové aerosolové inhalátory a inhalátory suchého prášku (87). Kritické chyby z TAI-12 se ve většině shodují s kritickými chybami, které se vyskytovaly napříč jednotlivými dotazníky/kontrolními listy. Je však otázkou, zda je možné zodpovězením jediného dotazu obsáhnout hodnocení tak komplexní problematiky jako je IT, ačkoli je hodnocena dle seznamu konkrétních kritických chyb (87).

Překvapivým zjištěním bylo použití Vitalografu AIMTM pro hodnocení IT, i když se nejedná o zdravotnický prostředek s měřicí funkcí a jeho účel je čistě edukační (89). Tento nástroj byl vyvinutý pro nácvik vlastního nádechu. Při inhalaci skrze simulátor inhalátoru zaznamenává: koordinaci aktivace tlakové nádoby se zahájením nádechu u tlakových aerosolových inhalátorů, průtokovou rychlost nádechu, dobu inhalace a dobu zadržení dechu po dobu 7 až 10 sekund jak u tlakových aerosolových inhalátorů, tak u inhalátorů suchého prášku. Na základě posouzení měřených parametrů souhrnně vyhodnotí, zda byl proces vlastní inhalace optimální, suboptimální či nedostatečný (90).

Cílem analyzovaných prací bylo zejména hodnocení IT. Důvodem je jednoznačná souvislost mezi nesprávnou IT a mírou kompenzace onemocnění nebo vyšší nákladů na péči (91, 92). Inhalační terapie AB a CHOPN představuje extrémně nákladnou část zdravotní péče. Dle volně dostupných dat Státního ústavu pro kontrolu léčiv dosahovaly totální náklady za rok 2023 téměř tří miliard Kč (93). Je tedy zřejmé, že pokud pacienti nezacházejí správně se svým inhalátorem, může to vést k důležitým farmakoekonomickým konsekvencím.

Pozornost byla věnována i faktorům, které mohou souviset s nesprávným zacházením s inhalačním systémem a mohou být nápomocné při identifikaci rizikových pacientů. Věk, vzdělání, pohlaví či socioekonomický status, které byly diskutovány i v dalších studiích (91), byly nejčastěji zmiňovanými faktory ovlivňujícími IT. Závěrem analyzovaných prací bylo zjištění, že IT je ve většině případů nesprávná, což vedlo autory ke zdůraznění nutnosti pravidelné edukace, tréninku a monitorování zejména pacientů s uvedenými rizikovými faktory.

Klíčovou roli by v tomto ohledu měl napříč systémem zdravotní péče zastávat farmaceut, který je již v rámci pregraduální výuky systematicky vzděláván v zacházení se všemi aplikačními formami léčiv. V případě dlouhodobé léčby AB a CHOPN, která probíhá převážně ambulantně, se důležitost farmaceuta násobí. Základem strukturovaného hodnocení IT by měl být jednoduchý validovaný nástroj využitelný pro všechny typy inhalačních systémů, který by mohl sloužit i jako vodítko při následné opakované edukaci nejen pacientů, ale i zdravotnických pracovníků.

Mezi limity práce patří to, že se nejedná o standardní systematický přehled, a že vychází pouze z jediné bibliografické databáze. Nastavený algoritmus vyhledávání popsaný výše může rozsah nalezených výsledků také limitovat. Problematický může být v některých případech český překlad termínů použitých v originálních pracích. Na druhou stranu

se jedná o rozsáhlou rešerši, která nebyla v české literatuře dosud publikována.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že hodnocení IT pomocí jednotlivých dotazníků/kontrolních listů bylo nejčastěji využívanou metodou napříč analyzovanými studiemi, ačkoli jejich reprodukovatelnost v klinické praxi je omezená vzhledem k heterogenitě v počtu sledovaných kroků a nejednotné terminologii. Nadále je třeba zdůrazňovat potřebu vytvoření jednoduchého a srozumitelného validovaného

nástroje, který by byl využitelný pro všechny typy inhalačních systémů, což by umožnilo sjednotit hodnocení IT, srovnávat výsledky jednotlivých studií a zajistit konzistentnost nejen při hodnocení IT, ale i edukaci pacientů či zdravotníků k zajištění lepších klinických výstupů. Klíčovou roli by v tomto ohledu měl zastávat farmaceut na různých úrovních péče.

Zapojení Mgr. Gabriely Strnadové bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 665) a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (GA UK 156324).

Rozšířenou verzi tohoto článku najdete v tomto čísle jako e-publikaci.



LITERATURA

1. Asthma [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2024 May 6. [cited 2024 May 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2023 March 16. [cited 2024 May 21]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update) [Internet]. United States of America: Global Initiative for Asthma; 2024. [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report) [Internet]. United States of America: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease; 2024 [cited 2024 May 21]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
5. Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E, et al. What We Mean When We Talk About Adherence in Respiratory Medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):802-812.
6. Adherence to longterm therapies: evidence for action [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2003. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9?sequence=1>.
7. Malá-Ládová K, Voříšková E, Košťálová B, et al. Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody. *Vnitř Lek.* 2022;68(2):E22-8.
8. George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adher.* 2019;13:1325-1334.
9. George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care.* 2018;63(6):818-831.
10. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, et al. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care.* 2020 Nov;65(11):1738-1750.
11. Vytrisalova M, Hendrychova T, Tuskova T, et al. Breathing Out Completely Before Inhalation: The Most Problematic Step in Application Technique in Patients with Non-Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:241.
12. Hendrychova T, Svoboda M, Maly J, et al. Self-Reported Overall Adherence and Correct Inhalation Technique Discordance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population. *Front Pharmacol.* 2022 August 12; 13:860270.
13. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017 Apr 3;27(1):22.
14. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008 Apr;102(4):593-604.
15. Plaza V, Giner J, Rodrigo GJ, et al. Errors in the Use of Inhalers by Health Care Professionals: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 May-Jun;6(3):987-995.
16. Nálevková K, Hendrychová T, Koblížek V, et al. Efektivní intervence ke zvýšení adherence k inhalační terapii pacientů s bronchiálním astmatem. *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):31-37.
17. López-Campos JL, Quintana Gallego E, Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Jul 10;14:1503-1515.
18. Wu J, Meng W, Ma Y, et al. Errors and Adherence to Inhaled Medications in Chinese Adults with COPD. *J Gen Intern Med.* 2024 Jan;39(1):69-76.
19. Kouranloo K, Dey M, Hanna J, et al. Opportunistic optimization of inhaler technique in hospitalized adults with asthma: a two-phase educational study. *J Asthma.* 2023 Sep;60(9):1775-1786.
20. Pappalardo AA, Martin MA, Weinstein S, et al. Improving Adherence in Urban Youth With Asthma: Role of Community Health Workers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Dec;10(12):3186-3193.
21. Rodrigues AT, Romano S, Romão M, et al. Effectiveness of a pharmacist-led intervention on inhalation technique for asthma and COPD patients: The INSPIRA pilot cluster-randomized controlled trial. *Respir Med.* 2021 Aug-Sep;185:106507.
22. Roche N, Aguilaniu B, Paternotte S, et al. Real-life association between inhaler technique, patient preference and asthma control in patients with uncontrolled asthma switched to budesonide/formoterol DuoResp® Spiromax® combination. *J Asthma.* 2022 Apr;59(4):765-774.
23. Ahn JH, Chung JH, Shin KC, et al. The effects of repeated inhaler device handling education in COPD patients: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2020 Nov 12;10(1):19676.
24. Schreiber J, Sonnenburg T, Luecke E. Inhaler devices in asthma and COPD patients - a prospective cross-sectional study on inhaler preferences and error rates. *BMC Pulm Med.* 2020 Aug 20;20(1):222.
25. Bresolini DSR, Queiroz MVNP, Gaspar GR, et al. Use of home visits in pediatric severe asthma: randomized controlled trial. *Rev Esc Enferm USP.* 2020 Mar 16;54:e003538.
26. Barbara SA, Kritikos V, Price DB, et al. Identifying patients at risk of poor asthma outcomes associated with making inhaler technique errors. *J Asthma.* 2021 Jul;58(7):967-978.
27. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med.* 2020 Jan;18(1):5-14.
28. Ahn JH, Chung JH, Shin KC, et al. Critical Inhaler Handling Error Is an Independent Risk Factor for Frequent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Interim Results of a Single Center Prospective Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Dec 2;14:2767-2775.
29. Khmour MR, Elyan SO, Hallak HO, et al. Pharmaceutical care for adult asthma patients: A controlled intervention one-year follow-up study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 Apr;126(4):332-340.
30. Can C, Akkelle E, Gökmirza Özdemir P, et al. Assessment of regular drug use and inhaler technique skills in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020 Mar-Apr;48(2):124-129.
31. Padmanabhan M, Tamilarasu K, Rajaram M, et al. Inadequate inhaler technique, an everlasting problem, is associated with poor disease control - A cross sectional study. *Adv Respir Med.* 2019;87(4):217-225.
32. Gültekin O, Abdi AM, Al-Baghdadi H, et al. Counseling of inhalation medicine perceived by patients and their healthcare providers: insights from North Cyprus. *Int J Clin Pharm.* 2019 Oct;41(5):1272-1281.
33. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, et al. COPD: Analysing factors associated with a successful treatment. *Pulmonology.* 2020 Mar-Apr;26(2):66-72.
34. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, et al. COPD: misuse of inhaler devices in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 May 30;14:1209-1217.

**Další literatura u autorů
nebo na webu www.csfarmacie.cz**

Přídavná léčba poruch chování u pacientů s kognitivním deficitem

Ivana Tašková

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Článek poskytuje informace o farmakoterapii behaviorálních a psychologických symptomů demence (BPSD) v kontextu medicíny založené na důkazech. Jeho cílem je přinést pro čtenáře praktický a edukativní přehled managementu těchto symptomů.

Kognitivní poruchy, včetně demence, jsou důsledkem narušení vyšších korových funkcí mozku. Demence se často projevuje nejen typickou poruchou kognitivních funkcí, ale právě také BPSD, mezi které patří např. agitovanost, agresivita, úzkost, psychózy a poruchy spánku. Tyto symptomy postihují až 97 % osob s demencí a významně snižují kvalitu života jak pacientů, tak i pečovatелů. BPSD jsou také často pro pacienty a pečující více stresující než samotné kognitivní symptomy. Behaviorální symptomy zahrnují širokou škálu příznaků, od neagresivních forem, jako je popocházení a opakování pohybů, až po agresivní projevy jak verbální, tak brachiální. Psychologické symptomy mohou zahrnovat deprese, úzkosti a psycho-tické příznaky, jako jsou paranoidita a bludy.

Příčiny BPSD mohou být různé, stejně tak faktory, které je ovlivňují (např. komedikace, komorbidita, osobnostní rysy pacienta, nevhodná komunikace pečovatелů a vlivy prostředí). Farmakoterapie BPSD je komplexní a často zahrnuje použití antipsychotik, antidepresiv, benzodiazepinů nebo kognitiv. Vzhledem k různorodosti projevů a příčin BPSD nelze však aplikovat jednotný farmakoterapeutický přístup. Preferovány by vždy měly být nefarmakologické postupy, s výjimkou případů závažné formy deprese, psychózy nebo agrese, které mohou ohrozit pacienta nebo jeho okolí. V praxi je mnoho léků indikovaných k terapii BPSD používáno v off-label režimu. Farmakoterapie BPSD by měla být zahájena až po vyloučení jiných příčin BPSD. Také by měla být nasazena až po zvážení všech rizik a možného benefitu, dále preferujeme nasazení nízkých geriatrických dávek, nutné je monitorování nežádoucích účinků, pravidelné přehodnocování efektu a podávání léků co nejkratší možnou dobu.

Klíčová slova: behaviorální a psychologické symptomy demence, psychofarmaka, demence.

Adjunctive treatment of behavioral disorders in patients with cognitive deficit

The article provides an overview of the pharmacotherapy of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in the context of evidence-based medicine. Its goal is to provide readers with a practical and educational overview of managing these symptoms. Cognitive disorders, including dementia, result from the disruption of higher cortical functions of the brain. Dementia often manifests not only through cognitive dysfunction but also through BPSD, such as agitation, aggression, anxiety, psychosis, and sleep disturbances. These symptoms affect up to 97% of patients with dementia and significantly reduce the quality of life for both patients and caregivers. BPSD are often more stressful for patients and caregivers than the cognitive symptoms themselves.

Behavioural symptoms include a wide range of manifestations from non-aggressive forms such as pacing and repetitive movements to aggressive and agitated behaviour (verbal and physical). Psychological symptoms can include depression, anxiety, and psychotic symptoms such as paranoia and delusions.

The causes of BPSD can be varied, as well as their risk factors (including e.g. co-medication, comorbidities, the patient's personality traits, inappropriate communication by caregivers, and environmental influences). The pharmacotherapy of BPSD is complex and often involves the use of antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, or acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Due to the diversity of manifestations and causes of BPSD, a unified pharmacotherapeutic approach cannot be applied. Non-pharmacological approaches should always be preferred, except in cases of severe depression, psychosis, or aggression that may endanger the patient or someone else. In practice, many medications indicated for BPSD therapy are used off-label. The pharmacotherapy of BPSD should only begin after ruling out other causes of BPSD. Furthermore, it should only be initiated after considering all risks and potential benefits, starting with low geriatric doses, monitoring side effects, regularly reassessing effectiveness, and administering medications for the shortest possible duration should be also applied.

Key words: behavioural and psychological symptoms of dementia, psychopharmacology, dementia.

Úvod

Kognitivní porucha je výsledkem narušení vyšších korových funkcí mozku (tj. paměti, intelektu, časové a prostorové orientace, gnostických funkcí, chápání, úsudku, schopnosti komunikovat a plánovat aj.) (1). Může vzniknout akutně, být krátkodobá a přechodná, například na podkladě stresu, onemocnění nebo i vyvolaná léčiv, často ve formě **deliria**. Mezi léčiva indukující delirium patří zejména anticholinergní a dopaminergní látky, opiáty (2).

Pokud je kognitivní porucha, zejména paměti, chroničtějšího rázu a podle vyšetření kognitivních funkcí však není překročena hranice demence, hovoříme o **mírné kognitivní poruše** (mild cognitive impairment, MCI) (3). Taková míra kognitivního poškození již nelze připsat normálnímu stárnutí a může být stacionární, progresivní nebo se může normalizovat v závislosti na základní příčině nebo léčbě. Kognitivní porucha může být také často způsobena onemocněním nervového systému, traumatem, infekcí, užíváním léčiv, nutričním deficitem nebo expozicí toxinům (4). MCI je také považována za preklinické stadium demence a v populaci se vyskytuje asi u 12–18 % pacientů nad 65 let. Představuje zvýšené riziko rozvoje syndromu demence, jelikož zhruba 10–12 % pacientů s MCI do stadia demence ročně zprogreduje (5) a z tohoto důvodu je nutné tuto populaci sledovat.

Demenci pak definujeme jako syndrom, u kterého dominuje právě úpadek kognice a sekundárně i dalších psychických funkcí natolik výrazně, že je u pacienta již narušena schopnost provádět každodenní aktivity a postupně se stává plně závislým na svém okolí. Delirium pak často na demenci nasedá, protože mozek, u kterého je funkce mozkové kůry již narušena, je na jeho rozvoj více náchylný (1, 3). Nejčastější formy demence jsou Alzheimerova nemoc (60 %), dále následují vaskulární demence a demence s Lewyho tělisky (LBD). Demence se také může vyskytovat u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a to asi u 30 až 70 % z nich. Prozatím nemáme kauzální terapii demence, a proto kombinujeme přístupy nefarmakologické s farmakologickými, kterými se jednak snažíme zbrzdit progresi onemocnění (kognitiva), a jednak léčit přidružené behaviorální a psychologické symptomy demence (BPSD) (1).

BPSD vznikají jako důsledek neurodegenerace, která kromě oblastí zodpovědných za kognitivní funkce rovněž zasahuje i jiná centra např. regulace emocí. Pacient se stává daleko citlivější vůči stresorům a jeho schopnost interagovat s okolím se neustále zhoršuje. K příčinám vedoucím ke vzniku BPSD tedy patří jak faktory pacienta (např. komorbidita, premorbidní osobnostní rysy), tak i pečujících osob (např. nevhodná

komunikace – vztek a agrese) nebo prostředí (např. nadměrná stimulace, změna místa pobytu). Alespoň jedním symptomem BPSD trpí během průběhu onemocnění až 97 % pacientů s demencí (6). BPSD zahrnují širokou škálu různorodých symptomů s velkou variabilitou. Mezi behaviorální symptomy patří agitovanost, verbální a brachiální agresivita, bloudění, nepřiléhavé jednání, desinhibované chování, vykřikování, hromadění předmětů či poruchy příjmu potravy. Psychologické symptomy se mohou projevit poruchami nálady, úzkostí, poruchami vnímání a myšlení, případně paranoiditou a poruchami spánku. BPSD jsou pro syndrom demence typické, nikoliv univerzální a nevypovídají o jejím stadiu. Obecně lze ale konstatovat, že pacienti s mírnými stadii trpí spíše poruchou nálady, ve středních stadiích psychózami a v těžkých fázích agresí a agitovaností (7, 8). BPSD se vyskytují u všech typů demencí. Klastre konkrétních typů BPSD může být pro některé druhy demencí typičtější. Např. u LBD častěji pozorujeme psychózu a vizuální halucinace, pro frontotemporální demenci bývá typické desinhibované chování (6). Pro pacienty bývají BPSD daleko více stresující než vlastní kognitivní porucha, nicméně jsou mnohdy pozdě diagnostikovány a léčeny. Dále výrazně snižují kvalitu života nemocným i pečovateli a často vedou k hospitalizacím či institucionalizaci nemocného (6, 7, 8).

Behaviorální poruchy lze také dělit na neagresivní a agresivní formy a apatie. Mezi **neagresivní formy** mohou patřit zejména projevy agitace: popocházení, snaha opustit domov či pobytové zařízení, opakování pohybů, snaha se někoho opakovaně dotýkat, kladení stejných otázek či opakování slov nebo frází, v těžších fázích demence je to pak vykřikování a nařikání. Agitovanost může být i důsledkem tělesného dyskomfortu (např. zácpy a bolesti). Často se vyskytuje v nočních hodinách a je spojena s inverzí spánku. **Verbálně agresivní formy** poruch chování mohou vypadat např. jako nadávky, klení, ječení, vyhrožování a jsou pro okolí velmi vyčerpávající. **Brachiální agresivita** je často namířená vůči věcem (ničení nábytku, trhání prádla), ale může být namířena i vůči lidem, a to nejčastěji ve formě aktivního negativismu (tzv. nespokojenost při péči – koupání, krmení, podávání léků). Agresivita se vyskytuje asi u 20 % pacientů v domácím prostředí a až u 50 % institucionalizovaných osob. **Apatie** je pak přítomna zejména u závažných forem demencí. Dále se může vyskytovat desinhibice, pod kterou si lze představit např. sociálně a sexuálně nevhodné chování (6, 7, 8, 9).

Druhou skupinu BPSD představují **psychologické symptomy**. **Úzkosti** vznikají na podkladě chronického stresu nebo postupně progredujícího kognitivního deficitu a velmi často vedou i k agitaci. Dále

se u pacientů může projevit **deprese**, která je u osob s demencí velmi častá a např. v rámci Alzheimerovy demence se vyskytuje až u 50 % pacientů, u vaskulární demence ještě častěji. Může být oligosymptomatická. Pacienti také mohou často zdůrazňovat somatické obtíže bez vlastního somatického korelátu nebo mohou být dysforičtí, impulzivní a agitovaní. Pozornost si zaslouží také **psychotické příznaky**. Jejich rozvoj bývá akutní, nepravidelný, nejčastěji se jedná o paranoiditu či misinterpretace. Lehčí formy mají tendence spontánně ustupovat, jelikož k plnému rozvoji bludné produkce je potřeba intaktních korových funkcí. Je nutné je zaléčit, pouze pokud jsou pro pacienta obtěžující (7, 9).

Farmakoterapie BPSD

Díky výrazné komplexnosti projevů a různorodosti příčin BPSD nelze aplikovat jednotný farmakoterapeutický přístup ve smyslu „one-size fits all“ na všechny typy BPSD. Nejpodstatnější je zjistit příčinu vzniku BPSD, a pokud to lze, kauzálně tuto problematiku řešit (bolest, zácpa, infekce). Za každé okolnosti však má být preferována nefarmakologická léčba až na tři situace, které tvoří výjimku: závažná forma deprese a psychózy či agrese, u kterých může dojít k bezprostřednímu ohrožení pacienta či jeho okolí. Naprostá většina psychofarmak indikovaných k terapii BPSD je použita v režimu off-label. V praxi jsou nejčastěji předepisována antipsychotika, antidepresiva, benzodiazepiny nebo kognitiva (6).

Skupiny psychofarmak v rámci terapie BPSD a jejich rizika

Antidepresiva

Antidepresiva mají u pacientů s demencí zdokumentovanou účinnost při agitaci, ale rozsah jejich efektu při terapii deprese v rámci demence je omezenější (6).

Box 1. Několik pravidel při terapii BPSD (upraveno dle 6, 10)

- Vyloučit jiné příčiny BPSD (somatické onemocnění, zácpa, bolest)
- Upřednostnit nefarmakologické metody
- Farmakoterapii volit jako první volbu pouze v případě závažné deprese, psychózy či agrese, kdy je ohrožen pacient nebo okolí
- Postupovat dle medicíny založené na důkazech
- Zvážit rizika a benefity vybrané farmakoterapie u konkrétního pacienta
- Nasadit léčivo v malé dávce a pomalu titrovat, podávat geriatrické dávky
- Monitorovat nežádoucí účinky
- Pravidelně přehodnocovat efekt
- Podávat léčivo co nejkratší možnou dobu

Obecně však platí, že antidepresiva přinášejí pacientům s demencí zpravidla méně rizik než skupina antipsychotik. Mezi jejich rizika patří prodloužení QTc intervalu, hypotenze a pád, hyponatremie, epiparoxysmus, vznik metabolického syndromu aj. U pacientů s demencí nebo MCI se jako nevhodná jeví antidepresiva, která mají výraznější anticholinergní efekt. Mohou při dlouhodobém podávání negativně ovlivňovat kognici a případně mít i delirogení potenciál (11).

Problematická oblast terapie některými antidepresivy je riziko krvácení, které přináší zejména skupina léčiv SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), ale zřejmě i skupina SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a TCA (tricyklická antidepresiva). Podávání antidepresiv SSRI zvyšuje riziko krvácení cca 1,5× (OR 1,39; 95% CI: 1,23–1,58). Riziko dále narůstá při souběžném podávání jiných léčiv zvyšujících toto riziko (např. perorální antikoagulancia, nesteroidní antiflogistika, acetylsalicylová kyselina) (12). U pacientů užívajících perorální antikoagulancia, kterým je předepisováno SSRI, je vždy nutné individuálně vyhodnotit riziko krvácení (13), např. na základě skórovacího systému HAS-BLED (14, 15).

Rizikové oblasti skupiny antidepresiv, včetně výrazně rizikových léčiv a bezpečnějších alternativ shrnuje tabulka 1.

Antipsychotika

Antipsychotika tvoří jednu z nejčastěji předepisovaných skupin léčiv u pacientů s BPSD, ačkoliv evidence dokumentující jejich efektivitu není robustní a rozsah jejich účinku je popisován jako mírný. Jejich omezený benefit je navíc vyvažován poměrně dobře popsány riziky, včetně zvýšení mortality (1,6 až 1,7× oproti populaci s demencí užívající placebo) (6).

Antipsychotika, zejména při dlouhodobém podávání, mohou tedy u křehké populace s demencí představovat závažnější problém. Existují data, která popisují zvýšenou mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Užívání léčiv zejména z první generace antipsychotik je u pacientů s demencí spojováno se signifikantním nárůstem rizika vzniku cévní mozkové příhody (OR 1,49; 95% CI 1,24–1,77), druhá generace má zřejmě toto riziko vyjádřeno méně (OR 1,31; 95% CI 0,74–2,30) (17).

I přes známá rizika a nedostatečné důkazy o jejich benefitu jsou antipsychotika nadále v praxi pacientům s demencí indikována (18), proto je jejich podávání vhodné co nejvíce časově omezit, zejména z důvodu jejich negativního vlivu na kognici, zvýšeného

Tab. 1. Rizika skupiny antidepresiv (dle 1, 10, 16)

Riziková oblast	Nejrizikovější varianta	Příklad bezpečné varianty
Arytmie	Citalopram, escitalopram, TCA	Sertralin
Metabolické nežádoucí účinky	Mirtazapin, TCA	SSRI, SNRI
Anticholinergní nežádoucí účinky	TCA, paroxetin	Ostatní SSRI, SNRI
Epiparoxysmus	Bupropion, TCA	SSRI
Hyponatremie	SSRI, SNRI, TCA, IMAO	Mirtazapin
Tachykardie, hypertenze	SNRI, TCA	Sertralin
Riziko krvácení	SSRI (SNRI, TCA)	Bupropion
Serotoninový syndrom	SSRI, SNRI, TCA, IMAO	Bupropion
Vyšší interakční potenciál	Bupropion, duloxetin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin	Sertralin, citalopram, escitalopram

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TCA – tricyklická antidepresiva

rizika úmrtí a rizika vzniku pneumonie (19). U mírných forem BPSD není proto vhodné antipsychotika podávat vůbec a ani u středně závažných a závažných forem není plošné podávání antipsychotik doporučeno (18).

Tyto látky také zvyšují u pacientů riziko sedace (RR 2,62; 95% CI 1,51–4,56) a riziko extrapyramidových příznaků (RR 2,26; 95% CI 1,58–3,23) (20). Specifickou skupinu tvoří pacienti s Parkinsonovou nemocí nebo s LBD. U nich je vhodné se skupině antipsychotik za každou cenu vyhnout z důvodu jejich vyšší citlivosti na extrapyramidové nežádoucí účinky. Pokud je antipsychotika i přesto nutné podat, mají být preferována léčiva z druhé generace s nízkou afinitou k D2 receptorům (kvetiapin, případně olanzapin nebo klozapin) (18).

Českým specifikem je pak podávání tiapridalu a melperonu. Zahraniční guidelines zmiňují pouze melperon, který lze dle německých doporučení u pacientů s demencí v indikovaných případech (zejména agrese, agitace) použít vzhledem k jeho vhodným farmakodynamickým účinkům (chybějící anticholinergní efekt), pro jeho použití v indikaci poruch spánku u pacientů s demencí však neexistují žádné důkazy (19). Tiapridal, který je rovněž antipsychotikem tzv. bez „antipsychotického efektu“, zahraniční doporučené postupy nezmiňují, nicméně existují zdroje, které ho při agitaci/agresivitě u pacientů s demencí označují za efektivní a relativně bezpečnou variantu k podání jiných antipsychotik (21, 22, 23). Není proto důvod tiapridal z arzenálu léčiv určených k farmakoterapii BPSD vyřazovat. Melperon a tiapridal jsou navíc obsaženy i v Doporučených postupech Psychiatrické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně – Farmakoterapie neklidu a demencí (24).

Problematické oblasti skupiny antipsychotik, včetně výrazně rizikových léčiv a bezpečnějších alternativ, obsahuje tabulka 2.

Benzodiazepiny

Benzodiazepinům je nutné se u pacientů s demencí vyhnout pro jejich zvýšené riziko vzniku závislosti, zhoršení kognice, pádů a delirogenní potenciál (19). Dále může být jejich podávání u této populace spojeno s vyšším rizikem zlomenin proximálního femuru a se zvýšenou mortalitou (27).

Jejich dlouhodobé podávání může souviset i s rozvojem demence (OR od 1,38; 95% CI 1,07–1,77 do 1,78; 95% CI 1,33–2,38). Toto riziko se zdá signifikantně vyšší pro ženy a je zřejmě na dávce závislé (28). Podle autorů systematického review kolektivu Zhonga (2023) měli pacienti užívající benzodiazepiny riziko demence 1,49násobné (95% CI 1,30–1,72). Toto riziko se dle autorů navíc zvýšilo o 22 % na každých 20 definovaných denních dávek léčiv ze skupiny benzodiazepinů za rok (RR 1,22; 95% CI 1,18–1,25) (28). Pro potvrzení kauzality vzniku demence s dlouhodobým podáváním benzodiazepinů je ale potřeba další výzkum (28, 29).

V rámci literatury založené na důkazech neexistuje dostatečná evidence pro použití benzodiazepinů v indikaci poruch spánku u pacientů s demencí (19) a dle jiných doporučení není v rámci terapie BPSD vhodné podávat intramuskulární diazepam (18). Pokud je podání benzodiazepinů nezbytné, je nutné preferovat co nejkratší dobu podání a také krátkodobě působící látky (v ČR oxazepam) (19).

Kognitiva

BPSD lze do jisté míry ovlivnit i kognitivu, tedy inhibitory acetylcholinesterázy (ACHEi) nebo memantinem. Přičemž ACHEi zlepšují dle některých dat spíše apatii, depresi, úzkosti a psychotické symptomy a memantin má efekt spíše na neklid, agitaci, podrážděnost, případně bludy (7, 9). Velikost jejich efektu na zmírnění BPSD dle robustních dat je však omezená (redukce o necelé dva body na 120bodové škále) (6).

NICE guidelines doporučují nasadit ACHEi při závažných poruchách chování v rámci Alzheimerovy demence (lehká a střední fáze) nebo LBD, např. pokud nelze nasadit antipsychotika nebo byla stejně jako nefarmakologické postupy bez efektu. Memantin lze pak zvažovat u Alzheimerovy demence (těžká fáze), pokud jsou ACHEi kontraindikovány nebo byly neefektivní (10).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky ACHEi patří ty gastrointestinální, které jsou ale méně závažné, a kardiovaskulární účinky, které mohou mít fatálnější následky (tj. vznik hypotenze, hypertenze, fibrilace síní nebo bradykardie). Závažné formy gastrointestinálních nežádoucích účinků (krvácení) jsou velmi vzácné. Nežádoucí účinky jsou často na dávce závislé, proto je doporučena pomalá titrace, těsná monitorace a v případě projevu nežádoucího účinku snížení dávky či vysazení.

Tab. 2. Rizika skupiny antipsychotik (1, 10, 16, 25, 36)

Riziková oblast	Nejrizikovější varianta	Příklad bezpečné varianty
Sedace	Klozapin, olanzapin, kvetiapin, chlorprotixen, levomepromazin	Aripiprazol, amisulprid, brexpiprazol, kariprazin
Hypotenze	Klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, paliperidon, levomepromazin	Aripiprazol, amisulprid, brexpiprazol, kariprazin
Metabolické nežádoucí účinky	Klozapin, olanzapin	Aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, lurasidon, ziprasidon
Extrapyramidová symptomatika	Haloperidol, amisulprid, sulpirid, risperidon, paliperidon, flufenazin, flupentixol	Kvetiapin, klozapin, olanzapin
Riziko prodloužení QTc intervalu a vzniku arytmií TdP	Haloperidol, kvetiapin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, amisulprid, sulpirid	Aripiprazol, brexpiprazol, lurasidon, kariprazin
Hormonální poruchy	haloperidol, amisulprid, sulpirid, risperidon, paliperidon, flufenazin, flupentixol	Aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, kvetiapin
Poruchy krvetvorby	klozapin, olanzapin, levomepromazin	Amisulprid, haloperidol
Anticholinergní nežádoucí účinky	klozapin, olanzapin, kvetiapin, levomepromazin	Amisulprid, haloperidol
NMS	Všechna antipsychotika	Kvetiapin

NMS – neuroleptický maligní syndrom, TdP – Torsade de pointes

Podávání ACHEi může zhoršit stav pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, astmatem, vředovou chorobou gastroduodenální a obstrukční poruchou v močových cestách nebo epilepsií. Metaanalýzy hodnotící závažné nežádoucí účinky neshledaly statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými ACHEi (30).

Memantin je obecně lépe tolerován než ACHEi a je považován i za bezpečnější léčivo. Může způsobit bolest hlavy, zmatenost a motání hlavy. Opatrnost je u něj nutná zejména u pacientů s epilepsií a dekompenzovanou hypertenzí či srdečním selháním, hlášeny jsou i případy hepatitid (6, 31).

Farmakoterapie jednotlivých forem BPSD

Při léčbě BPSD mají být vždy preferovány nefarmakologické postupy (úprava prostředí, poruch sensorických funkcí, pravidelný režim dne, případně různé typy terapií aj.). Pokud jejich efekt není dostatečný a/nebo mají BPSD závažný průběh, je nutné přistoupit k farmakoterapii, zejména v případě agitace, agrese, deprese, úzkosti a psychózy, případně poruch spánku. Konkrétní postupy při terapii těchto forem BPSD shrnují následující odstavce.

Agitace a agresivita

Pokud se u pacientů vyskytnou závažné formy agitace nebo agrese, lze podle některých guidelines použít antidepresiva ze skupiny SSRI (18), přičemž nejsilnější evidenci má citalopram. Přehodnocení jeho podávání má být následně učiněno po dvou měsících od nasazení. Nejvyšší riziko citalopramu zřejmě spočívá v prodloužení QTc intervalu a u rizikových pacientů je vhodné provést kontrolní EKG, zejména pokud pacient užívá další riziková léčiva prodloužující QTc interval nebo pokud má např. kardiovaskulární komorbiditu. Trazodon má v rámci terapie agitace a agresivity nízkou míru evidence, i když je v praxi využíván pro jeho sedativní potenciál (10).

Guidelines dále hovoří o tom, že u výrazně agitovaných nebo agresivních pacientů s demencí, kteří jsou nebezpeční sobě nebo okolí a kde ostatní nefarmakologické metody léčby deliria/psychotických symptomů selhaly nebo nešly uplatnit, lze podat i antipsychotika (19, 32). Druhá generace antipsychotik (konkrétně risperidon, aripiprazol, olanzapin, kветiapin) pravděpodobně u pacientů s demencí míru agitace mírně snižují (SMD -0,21; 95% CI: -0,30 až -0,12) (20).

Německá recentní doporučení (19) upřednostňují při agitaci a agresi jako první volbu risperidon, který má nejsilnější evidenci, případně lze přechodně jako druhou volbu použít haloperidol. Citalopram doporučují pouze jako alternativu a opět ho mezi antidepresivy označují jako léčivo s nejlepší efektivitou (SMD = -0,44, 95% CI: -0,72 až -0,16).

Terapie antipsychotiky nemá trvat déle než týden (32), zejména v rámci diagnózy deliria. Ale obecně platí, že pokud je dlouhodobější podávání antipsychotik u pacienta s demencí nutné, je vhodné jejich benefit a riziko u konkrétního pacienta pravidelně přehodnocovat (nejpozději v měsíčních intervalech) (19) tak, aby se zamezilo jejich dlouhodobému podávání.

Úzkost

Závažnější formy úzkostné symptomatiky je vhodné u pacientů s demencí zaléčit a jako první volbu je doporučeno podat látky SSRI

(32). Mezi další léčiva, která ale mají menší oporu v literatuře založené na důkazech, patří i buspiron, tiaprid, melperon, případně kветiapin v nízké dávce (7). Obecná snaha vyhnout se benzodiazepinům by měla být zachována i v této indikaci. Pokud je pacient výrazně agitovaný, lze dle předchozího textu zvažovat krátkodobé podání antipsychotik nebo i krátkodobě působících benzodiazepinů (32).

Deprese

Pokud je pacient klinicky depresivní, je vhodné nasazení antidepresiv zvažovat. Ze všech látek vykazoval při terapii deprese u osob s demencí významně lepší efekt než placebo sertralin (SMD: -1,16; 95% CI: -2,17 až -0,15) a mirtazapin (SMD: -1,94; 95% CI: -3,53 až -0,36) (19). Některá doporučení navrhuji jako první volbu citalopram. Další alternativou může být trazodon (32). Za každou cenu je vhodné vyhnout se anticholinergním TCA a paroxetinu, případně látkám s dlouhým poločasem, jako je fluoxetin (7).

Psychóza

Pokud je nutné antipsychotika v této indikaci podávat, je vhodné začínat od nejnižších dávek a titrovat pomalu. Současně je vhodné jejich podávání co nejdříve přehodnotit, a to nejpozději po 6 týdnech (32).

Stran efektivity a tolerance antipsychotik víme, že první generace (konkrétně haloperidol) může u pacientů s demencí mírně příznaky psychózy ovlivnit (SMD -0,29; 95% CI: -0,55 až -0,03) (20). Nicméně guidelines preferují podání risperidonu (18).

Nespavost včetně nočních stavů neklidu

U nespavosti je vhodné začít úpravou režimu a dodržováním spánkové hygieny. Z léčiv, která lze v rámci terapie nespavosti použít, se uvádí za bezpečnou variantu mirtazapin, trazodon a melatonin (7). Evidence efektivity melatoninu je limitovaná, nicméně je jeho podávání relativně bezpečné a lze zvažovat. Při úporné nespavosti lze pak zvažovat i Z-hypnotika nebo promethazin, ale pouze krátkodobě, protože je jejich podávání u populace s demencí rizikové (10).

Přehled jednotlivých BPSD a jejich farmakoterapie první volby jsou shrnuty v tabulce 3, současně jsou uvedené i oblasti rizik, které jsou nutné monitorovat.

Tab. 3. Farmakoterapie BPSD a rizikové oblasti vhodné k monitoraci (10, 16, 18, 19, 32)

BPSD	Farmakoterapie 1. volby	Oblast rizika
Agitace, agrese	Risperidon	Prodloužení QTc intervalu, hyperprolaktinémie, hypotenze
	Citalopram	Prodloužení QTc intervalu, hyponatremie, krvácení
Psychóza	Risperidon	Prodloužení QTc intervalu, hyperprolaktinémie, hypotenze
Deprese	Sertralin	Hyponatremie, krvácení
	Mirtazapin	Sedace, metabolické nežádoucí účinky
Úzkost	Citalopram, escitalopram	Hyponatremie, prodloužení QTc intervalu, krvácení
	Sertralin	Hyponatremie, krvácení
Nespavost	Mirtazapin	Sedace, metabolické nežádoucí účinky
	Trazodon	Sedace, hypotenze

Závěr

Kognitivní poruchy představují významný zdravotní problém, který ovlivňuje jak pacienty, tak jejich pečovatele. Jejich včasné rozpoznání a správná diagnóza je zásadní pro efektivní léčbu a zlepšení kvality života postižených osob.

BPSD pak představují další výzvu, neboť mohou výrazně narušit denní život pacientů a výrazně zvýšit zátěž pro pečovatele. Efektivní

management těchto symptomů zahrnuje jak nefarmakologické metody, tak pečlivě vybranou farmakoterapii, vždy s ohledem na individuální potřeby a rizika pro pacienta.

Celkově je nezbytné zajistit komplexní přístup k léčbě těchto pacientů, který zahrnuje preventivní opatření, včasnou diagnózu, multioborový přístup aj., aby se dosáhlo pro pacienty s demencí co nejlepšího možného výsledku.

LITERATURA

- Mohr P, et al. Klinická psychofarmakologie. 2017. Praha: Maxdorf. ISBN: 978-80-7345-546-0.
- Tašková I. Kognitivní poruchy vyvolané medikací II. Remedia. 2023;33(4):1-7.
- Holmerová I, et al. Poruchy kognitivních funkcí u starších pacientů. Kap Kardiol. 2012;4:24-27.
- Bartoš A. Kognitivní funkce, soběstačnost a kognitivní syndromy. Psychiatrie pro praxi. 2022;23(2):91-97.
- Rektorová I. Neurodegenerativní demence. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2009;72/105(2):97-109.
- Blazer DG et Schultz SK. (2018). Geriatric Psychiatry. Clinical Review Articles. Psychiatric Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier. ISBN: 978-0-323-58170-7.
- Tašková I, et al. (2021). Psychofarmaka v kazuistikách. 1. vydání. Praha: Maxdorf jeseň-us. ISBN: 978-80-7245-678-8.
- Korábečný J, et al. (2020). Alzheimerova nemoc. Praha: Maxdorf. ISBN: 978-80-7345-643-6.
- Jiráček R. Poruchy chování a nálady u demencí. Psychiatrie pro praxi. 2011;12(2):56-60.
- Taylor D, et al. (2018). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13. vydání. London: Wiley Blackwell.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health. 2008;4:311-320.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2022 Dec;54(1):80-97. doi: 10.1080/07853890.2021.2017474. PMID: 34955074; PMCID: PMC8725830.
- Rahman AA, He N, Rej S, et al. Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. Thromb Haemost. 2023 Jan;123(1):54-63. doi: 10.1055/a-1932-8976. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36037829.
- Ali A, Siddiqui AA, Ali M, et al. Meta-analysis on performance of ABC and GARFIELD-AF compared to CHA2DS2-VASc and HAS-BLED in anticoagulated atrial fibrillation patients. Cardiovasc Revasc Med. 2023 Oct 12;S1553-8389(23)00848-5. doi: 10.1016/j.carrev.2023. 10. 007. Epub ahead of print. PMID: 37880043.
- Gao X, Cai X, Yang Y, et al. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021 Nov 22;8:757087. doi: 10.3389/fcvm.2021.757087. PMID: 34881309; PMCID: PMC8648046.
- Stahl MS. (2013). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (4th ed.). Cambridge: Cambridge University Press. ISBN: 978-1-107-68646-5.
- Hsu WT, Esmaily-Fard A, Lai CC, et al. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Am Med Dir Assoc. 2017 Aug 1;18(8):692-699. doi: 10.1016/j.jamda.2017. 02. 020. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431909.
- CDPC 2015: Laver K, Cummin RG, Dyer SM, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. Med J Aust. 2016;204(5):191-193. Available from https://cdpc.sydney.edu.au/wp-content/uploads/2019/06/CDPC-Dementia-Guidelines_WEB.pdf
- S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion – Januar 2016). Available from https://dn-vp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/S3-Leitlinie_Demenzen_Langversion_2023_11_28_Final_1701248604534.pdf
- Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, et al. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 17;12(12):CD013304. doi: 10.1002/14651858.CD013304.pub2. PMID: 34918337; PMCID: PMC8678509.
- Zangani C, Giordano B, Stein HC, et al. Efficacy of tiapride in the treatment of psychiatric disorders: A systematic review. Hum Psychopharmacol. 2022 Sep;37(5):e2842. doi: 10.1002/hup.2842. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35313032.
- Roger M, Gerard D, Leger JM. Intérêt du tiapride dans les états d'agitation du sujet âgé. Revue des études publiées [Value of tiapride for agitation in the elderly. Review of published studies]. Encephale. 1998 Sep-Oct;24(5):462-8. French. PMID: 9850821
- Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, et al. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. Psychopharmacology (Berl). 2000 Mar;148(4):361-6. doi: 10.1007/s002130050064. PMID: 10928308.
- Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP, 2018. Available from <https://postupy-pecce.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence/farmakoterapie-neklidu>.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):918. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890.
- Wijdicks FME. Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate. Available from www.uptodate.com.
- Wu CC, Liao MH, Su CH, Poly TN, Lin MC. Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia in the Elderly Population: An Umbrella Review of Meta-Analyses. J Pers Med. 2023 Oct 12;13(10):1485. doi: 10.3390/jpm13101485. PMID: 37888096; PMCID: PMC10608561.
- Ferreira P, Ferreira AR, Barreto B, Fernandes L. Is there a link between the use of benzodiazepines and related drugs and dementia? A systematic review of reviews. Eur Geriatr Med. 2022 Feb;13(1):19-32. doi: 10.1007/s41999-021-00553-w. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34403113.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015 May 27;10(5):e0127836. doi: 10.1371/journal.pone.0127836. PMID: 26016483; PMCID: PMC4446315.
- Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin P, Chenoweth L, Gorman M, Quirke L, Bethune G, Forbes F, Hilmer S. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Deprescribing Cholinesterase Inhibitors and Memantine. Sydney: The University of Sydney; 2018. The full guideline and supporting documents are available at: <http://sydney.edu.au/medicine/cdpc/resources/deprescribing-guidelines.php>.
- Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, et al. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. Neurol Sci. 2013 Sep;34(9):1581-9. doi: 10.1007/s10072-013-1290-3. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23370896; PMCID: PMC3784058.
- Guidelines for the Management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). Summary document for Primary Care Produced November 2017 review date November 2020. Available from: <https://lancsmmg.nhs.uk/media/1064/27-guidelines-for-bpsd-full-document-revised-may-2022.pdf>.

Farmaceutika v konventní knihovně benediktinského kláštera Broumov v roce 1801

Barbora Machová

Katedra pomocných věd historických a archivnictví FF UHK (studující)

Článek popisuje složení knižní sbírky medicínské literatury v knihovně kláštera Broumov podle katalogu z roku 1801, zvláště přibližuje knihy z oblasti farmacie a botaniky. Provádí porovnání se současným stavem knihovního oddělení „Medici“ a ze záznamů na dochovaných knihách se pokouší určit předchozí majitele a uživatele knih a zjistit, zda a jak klášter v lékárnictví komunikoval s okolním světským prostředím.

Klíčová slova: farmaceutická literatura, klášter Broumov, knihovny benediktinů, raný novověk.

Pharmaceutical literature in the Broumov Benedictine convent library in the year 1801

The article describes composition of the medical collection in the Broumov Benedictine convent library based on a catalogue from the year 1801, with detailed description of titles on pharmacy and botanics. This is followed by comparison with contemporary content of the „Medici“ library department, identification of previous book owners and users based on records on preserved books, and an attempt to find out how the monastery communicated with its secular surroundings in the field of pharmacy.

Key words: pharmaceutical literature, Broumov monastery, Benedictine libraries, early modern age.

Úvod

Za rozvoj vědění ve vzdálené minulosti vděčíme do velké míry mnišským řádům a klášterům. Nejstarší mužský řád benediktinů se soustřeďoval na spiritualitu, uchovávání vědění i na tzv. klášterní medicínu – odtud pochází tradice klášterních lékáren a pěstování rostlin. Knihy z oblasti medicíny byly odjakživa součástí klášterních knihoven a tak je tomu i v Broumově. Broumovský klášter založili v 13. století benediktini z břevnovského kláštera, aby rozvíjel osídlení a hospodářství v tehdy pustém území „za Stěny“, z něž část je dnes polské Kladsko. Klášter rostl co do významu i bohatství. Již od počátku byla v klášteře škola, pozdější známé broumovské klášterní gymnázium absolvovali třeba Bohuslav Balbín nebo Alois Jirásek. V broumovské knihovně byl uložen Codex Gigas, tzv. Dáblova bible (než ji opat daroval císaři Rudolfo II. do Prahy, odkud ji odvezli Švédové...). S Břevnovem zůstal Broumov úzce propojen, v neklidných dobách 15.–17. století byly oba kláštery spojeny a břevnovský klášter podřízen broumovskému opatovi. V 50. letech 20.

století pak postihla klášter neblahá komunistická „Akce K“, při níž mimo jiné byla část knižního fondu kláštera mimo barokní konventní knihovnu zničena (zničeny byly opatská a gymnaziální knihovna), nejstarší tisky byly naopak odvezeny do Památníku národního písemnictví (1). Knihovna byla svěřena do správy Studijní knihovny Zdeňka Nejedlého v Hradci Králové (později Studijní vědecké knihovny), v roce 1991 byl celý klášter navrácen benediktinům.

Dnes je klášter v Broumově známý pro svou architekturu a barokní sálou knihovnu, čítající nyní na 17 000 svazků. Celý obsah knihovny však dlouho nebyl zkoumán. Proto v letech 2016–2020 probíhal v historické konventní knihovně benediktinského kláštera v Broumově projekt *Brána moudrosti otevřená: barokní kulturní dědictví klášterů Broumov a Rajhrad*, zaměřený na zkoumání a konzervaci knihovního fondu¹. Mimo jiné byla během projektu objevena sada devíti knihovních katalogů, které sestavil knihovník a podpřevor kláštera Rupert Strahl v letech 1790–1802 a které byly dosud považovány za ztracené (2). Jedná se

1 Na projektu spolupracovali Univerzita Hradec Králové, Univerzita Pardubice a Moravská zemská knihovna, prezentace a výstupy projektu jsou dostupné na webové stránce <https://branamoudrosti.cz/pages/project.html>.



Farmaceutická péče u pacientů s bolestí v krku nevyžadující lékařskou péči

Lenka Ťupová¹, Tereza Hendrychová¹, Josef Malý^{1,2}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutické fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha

Poradenství při samoléčení lehkých zdravotních obtíží je jednou z dominantních složek farmaceutické péče zejména v lékárenské praxi. Bolest v krku je velmi častým důvodem pro návštěvu lékárny. Dle aktuálních světových poznatků je největším úskalím managementu léčby bolesti v krku spolehlivé rozřídění pacientů na nekomplikované a potenciálně komplikované případy, které by mělo ideálně proběhnout na úrovni předlékařské péče, tedy v lékárně. Za tímto účelem bylo v článku představeno praktické využití algoritmu pro samoléčení při řešení bolesti v krku. Zavedení systematického přístupu do běžné farmaceutické praxe by mohlo přispět k zefektivnění poskytované farmaceutické péče a snížení rizika opomenutí varovných symptomů. Článek dále poskytuje přehled volně dostupných terapeutických možností bolesti v krku.

Klíčová slova: bolest v krku, faryngitida, algoritmus samoléčení, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care for patients with sore throat not requiring medical attention

Counsultancy in self-treatment of mild health problems is one of the dominant aspects of providing pharmaceutical care, especially in pharmacy practice. A sore throat is one of the most common reasons for visiting a pharmacy. According to current knowledge, the biggest pitfall of sore throat management is the systematic and reliable classification of patients into uncomplicated and potentially complicated cases, which should ideally take place at the level of pre-medical care, i.e. in a pharmacy. For this purpose, the practical use of the self-treatment algorithm in the therapy of sore throat was presented in the article. The introduction of a systematic algorithm into pharmacy practice could contribute to higher efficacy of the provided care and reduce the risk of overlooking warning symptoms (red flags). The article also provides an overview of over the counter therapeutic options for sore throat.

Key words: sore throat, pharyngitis, self-treatment algorithm, pharmaceutical care.

Úvod

Bolest v krku patří celosvětově mezi z nejčastějších důvodů pro vyhledání zdravotní péče pacienty. Ve většině případů se jedná o nezávažný stav způsobený virovými původci. Zároveň však může být bolest v krku velmi silná, nepříjemná a pacientem značně negativně vnímaná. Při nedosažení rychlé úlevy se pacienti často obrací přímo na lékaře (1). Přestože je všeobecně předpokládáno, že pacienti se u lékaře nejčastěji dožadují předepsání antibiotické léčby, mezinárodní studie z roku 2020 zahrnující 13 zemí a 5 196 pacientů ukázala, že pacienti preferují stanovení prognózy a radu ohledně rychlé symptomatické úlevy (2), kterou by spolehlivě na první úrovni mohli pacientům poskytnout farmaceuti. V takovém případě je však nutné, aby farmaceuti byli schopni systematicky zhodnotit závažnost pacientova stavu a v případě potřeby

ho odeslati k lékaři nebo zahájili adekvátní symptomatickou samoléčbu. Doporučené postupy pro léčbu bolesti v krku jsou obvykle primárně zaměřeny pouze na rozeznání akutní bakteriální infekce a vhodnosti preskripce antibiotik, avšak doporučení ohledně symptomatické samoléčby chybí nebo je upozaděno. Z tohoto důvodu je cílem našeho přehledu navrhnout strukturovaný postup samoléčby bolesti v krku s důrazem na maximalizaci účinku a minimalizaci rizik zvolené terapie s ohledem na nynější trendy doplněné o informace k přípravkům aktuálně dostupným na trhu.

Samoléčení

Definice samoléčení může být v celkovém kontextu poměrně složitá a rozsáhlá, zahrnuje však předpoklad, že je zahájeno a prováděno bez

předchozí porady se zdravotnickým pracovníkem, v užším významu konkrétně bez porady s lékařem, prostřednictvím volně prodejných léčivých přípravků a dalšího volně dostupného sortimentu či rad. V praxi samoléčbě často předchází návštěva lékárny a konzultace potíží s farmaceutem nebo farmaceutickým asistentem. Tato služba bývá považována za samozřejmé minimum náležící k výdeji volně prodejného sortimentu a spíše zřídka je vnímána jako komplexní zdravotnický výkon, který má svá pravidla, vyžaduje zdravotnické vzdělání a je zásadní pro bezpečnou a účinnou léčbu konkrétního pacienta (3, 4).

Vzhledem k rozmanitosti obtíží pacientů, u kterých farmaceut většinou nezná bližší informace o osobní ani zdravotní anamnéze, je důležité, aby bylo postupováno dle univerzálního postupu, tzv. algoritmu. Při jeho dodržování je možné bezpečně rozhodnout o vhodnosti zahájení samoléčby bez rizika přehlédnutí důležité informace, čímž je zajištěn maximální efekt léčby a zároveň minimalizována všechna případná rizika. Šestikrokový algoritmus samoléčení byl navržen a prezentován pracovníky Katedry sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a již několik let je využíván při výuce studentů a jeho praktické využití je znázorněno na samoléčbě bolesti v krku v tomto článku (5).

Bolest v krku a její příčiny

Bolest v krku bývá v literatuře často vnímána jako synonymum pro akutní faryngitidu, která se vyznačuje prudkou řezavou bolestí v krku se začervenaním a bolestivým polykáním. Až v 95 % případů je virového původu, nejčastějšími patogeny jsou adenoviry, koronaviry a rinoviry. V případě prudkého nástupu symptomů, vysoké horečky a bolesti svalů a kloubů je vhodné zvážit onemocnění chřipkou nebo covid-19. V případě bakteriální infekce je nejčastějším původcem *Streptococcus pyogenes*, především *Streptococcus* skupiny A (GAS), u dospělých pacientů se mohou vyskytovat i streptokoky ze skupin C a G, méně často pak mykoplazmata či chlamydie, s ještě nižší významností u dětí (1, 6).

Kromě akutní faryngitidy může být bolest v krku příznakem jiného závažnějšího nebo skrytého onemocnění. Tato možnost by měla být zvážena zejména při neustupující nebo stále se opakující bolesti bez dalších doprovodných příznaků typických pro běžné infekce horních cest dýchacích, nebo naopak vyznačující se specifickými symptomy. Z infekčních onemocnění je třeba vzít v potaz např. infekční mononukleózu, herpetickou infekci, spalovou angínu nebo méně často akutní infekci virem lidské imunodeficiency (HIV).

Z neinfekčních příčin může být bolest v krku přítomna u refluxní choroby jícnu, alergické rinitidy, u aktivních i pasivních kuřáků, při časté expozici suchému vzduchu, nadměrném mluvení a únavě hlasivek, nádorovém onemocnění, přítomnosti cizího tělesa, chrápání nebo po tracheální intubaci (1, 6, 7). Nesmíme rovněž opomenout bolest v krku vzniklou v důsledku nežádoucích účinků léčiv. Ta bývá nejčastěji spojována se špatnou aplikací inhalačních kortikosteroidů, ale může se projevit např. i po inhalaci salmeterolu či ipratropia nebo nazální aplikaci kromoglykátu sodného. Dalším příkladem může být bolest v krku po aplikaci některých vakcín, zejména proti influenze a varicelle. Bolest v krku může signalizovat i rozvoj závažnějších nežádoucích účinků,

jako je agranulocytóza (např. klopazín, metamizol), respirační tíseň (např. thiopental), angioedém (např. skupina ACEI) nebo poškození jater (např. fenytoin) (8).

Důležitým faktem je, že na základě prosté bolesti v krku není možné spolehlivě odlišit mezi virovou, bakteriální a neinfekční příčinou a stanovení diagnózy musí vždy probíhat víceúrovňově (6, 9).

Aktuality ze světových doporučení pro léčbu bolesti v krku

Coutinho a kol. (2021) porovnal v systematickém přehledu 36 nejaktuálnějších doporučených postupů pro léčbu bolesti v krku za posledních 10 let z 26 států z celého světa se zastoupením všech kontinentů. Tento přehled ukázal celosvětově velmi rozmanitý přístup k managementu léčby bolesti v krku, přičemž největší nesrovnalosti se týkaly diagnostických postupů a rozhodujících kritérií pro volbu konkrétní léčby. Většina ze srovnávaných doporučených postupů obsahovala informace týkající se antibiotické léčby, ale pouze 20 dokumentů zmiňovalo též symptomatickou léčbu a pouze čtyři dokumenty obsahovaly doporučení ohledně dostupných topických přípravků. Zajímavé také je, že většina postupů shrnovala přehledy varovných symptomů, avšak často bez ohledu na reálný výskyt daného rizika v dané lokalitě (10).

V roce 2023 Gunnarsson a kol. provedl kritickou analýzu současných poznatků a přístupů k léčbě bolesti v krku, ke které přizval několik zkušených lékařů z Evropy a Spojených států amerických s cílem vytvořit společný univerzální návod pro co nejefektivnější management bolesti v krku dle nejaktuálnějších poznatků (9).

Za největší úskalí označili autoři spolehlivé rozpoznání pacientů s bolestí v krku s předpokládaným nekomplikovaným vs. potenciálně komplikovaným, resp. kritickým průběhem. Většina doporučených postupů rozlišuje mezi nekomplikovanou a komplikovanou variantou na základě výskytu varovných symptomů a posouzení klinických příznaků využívajících např. „Centor score, McIsaac score nebo FeverPain score“ (6), které však nedokážou spolehlivě predikovat akutní hnisavé komplikace, jako jsou peritonzilární absces, otitis media, sinusitida nebo vzácné sepse. U zdánlivě nekomplikovaných průběhů rovněž chybí individuální zhodnocení rizika pro výskyt nehnisavých komplikací, zejména revmatické horečky (RH) s následným poškozením srdce. Za výrazný nedostatek autoři dále považují nedostatečné využívání a podhodnocování detekce GAS pomocí point-of-care-testing (POCT) analýzy (9).

Jako optimální řešení navrhli autoři zavedení systematického třídění pacientů na základě jasně vypracovaného postupu. Zároveň považují za efektivní, aby toto třídění probíhalo na úrovni předlékařské péče a bylo vedeno např. vyškoleným farmaceutem nebo zdravotní sestrou, kteří by mohli rovněž provádět POCT. Léčba pacientů s nekomplikovanou bolestí v krku a nízkým rizikem pro rozvoj RH by poté zůstala v režii těchto zdravotnických pracovníků. Naopak potenciálně komplikované případy by byly indikovány pro návštěvu lékaře. V některých zemích již tento systém funguje a výrazně snižuje ekonomické náklady na zdravotní péči, čekací lhůty v ordinacích lékaře a rovněž nadměrné předepisování antibiotik (9, 11).

Samoléčení bolesti v krku dle algoritmu pro samoléčení

Samoléčení bolesti v krku by mělo být systematicky vedeno dle obecného algoritmu pro samoléčení, tak aby byla posouzena všechna rizika a zároveň léčba dosahovala maximální efektivity a cílů léčby. V rámci jednotlivých kroků algoritmu by měly být brány v potaz kritické body nejaktuálnějších doporučení pro léčbu bolesti v krku.

1. Získání informací o potížích:

- Projevy bolesti krku – řezání, škrábání, pálení, bolest při polykání, zduřelé uzliny.
 - Doprovodné symptomy – např. bolest hlavy, únava, rýma, bolesti svalů, ztráta chuti a čichu, vyrážka.
 - Varovné symptomy – zhoršení příznaků po 3 dnech, neschopnost otevřít ústa, jednostranný otok hrdla, vysoká horečka a zimnice, dušnost, stridor (zvukový fenomén slyšitelný pouhým uchem vycházející z oblasti hrtanu charakteru sípání, chrčení, pískání nebo bublání), bolest nereagující na symptomatickou

léčbu a zhoršující se v nepřítomnosti chladu občas doprovázená kašlem. Souhrn varovných příznaků je uveden v tabulkách 1 a 2.

- Délka obtíží – zhoršení po 3 dnech, nezlepšení příznaků do 5 dnů od začátku léčby, celková délka trvání více než 8 dní (1, 6, 7, 9, 12).

2. Získání informací o pacientovi.

- Věk pacienta
 - Dítě – vyšší riziko původce GAS, vyšší riziko laryngitidy a jejích fatálních komplikací.
 - Adolescent – vyšší riziko výskytu infekční mononukleózy.
 - Senior – vyšší riziko komplikovaného průběhu zejména u křehkého, polymorbidního pacienta.
- Stanovení výše rizika rozvoje RH – pacienti z rozvojových zemí, pacienti s nižším sociálním statutem (např. bezdomovci), pacienti z určitých regionů se zvýšeným výskytem RH (Afrika, Jihovýchodní Asie a Západní Pacifik) v kombinaci s mírou komplikovanosti bolesti v krku.

Tab. 1. Kritéria pro třídění pacientů s nekomplikovaným a komplikovaným průběhem bolesti v krku; přepracováno dle Gunnarsson et al. (2023) (9)

	Zjevně nekomplikovaná	Potenciálně komplikovaná	Potenciálně kritická
Historie			
Snížená funkce imunitního systému	Ne	Ano	
Peritonzilární absces v anamnéze	Ne	Ano	
Návštěva	První návštěva	Opakovaná návštěva pro zhoršení/ přetrvávání příznaků	
Akutní symptomy bolesti v krku:			
Zhoršení	Bez zhoršení	Zhoršení po 3 dnech	
Celkové trvání	Méně než 5 dní nebo 5–8 dní s výrazným zlepšením v posledních 1–2 dnech	Více než 5 dní bez výrazného zlepšení nebo více než 5 dní (HIV, mononukleóza, chronická příčina)	
Intenzita bolesti	Mírná až střední nebo zpočátku silná dobře reagující na podané analgetikum	Silná bolest se slabou odezvou na analgetickou léčbu	
Lokalizace bolesti	Především oboustranná	Jednostranná	
Akutní symptomy mimo hrdlo:			
Ztuhlý krk a stočení k jedné straně	Ne	Ne	Ano
Otok tváře a krku	Ne	Ne	Ano
Bolest na hrudi	Ne	Ne	Ano
Změna mentálního stavu	Ne	Ne	Ano
Vylučování moči	Ano v posledních 12 h	Ne v posledních 12–17 h	Ne více než 17 h
Neschopnost plně otevřít ústa	Ne	Ano	
Obtížné polykání slin, slintání	Ne	Ne	Ano (epiglotitida?)
Silná lokální bolest krku, trupu, končetin	Ne	Ne	Ano (nekrotizující fascitida?)
Abdominální symptomy	Ne	Ne	Zvracení nebo průjem (toxiny?)
Fyzikální vyšetření:			
Celkový stav	Mírný, celkově neovlivněný	Výrazně ovlivněný	
Skvrnitý popelavý vzhled kůže nebo nebělající vyrážka	Ne	Ne	Ano
Červená neblednoucí vyrážka, pocitově povrch smrkového papíru, jahodový jazyk	Ne	Ano	
Těžký třes	Ne	Ne	Ano
Cyanóza	Ne	Ne	Ano na kůži, rtech, jazyku
Respirační stres nebo stridor	Ne	Ne	Ano (epiglotitida?)
Silný, šedý membránový potah krku a mandlí	Ne	Ne	Ano (difterie?)
Tělesná teplota	≥ 36–39,5 °C	< 36 °C nebo ≥ 39,5–41 °C	> 41 °C

HIV – virus lidské imunodeficiency

Tab. 2. Přehled varovných symptomů – „RED FLAGS“ a jejich řešení. Zpracováno dle Krüger et al. (2021) (6)

Individuální přístup k léčbě:	Doporučení k ORL specialistovi:	Okamžité odeslání do nemocnice:	Přehodnocení případu při nezlepšení po 3 dnech:
Podezření na spálu	Podezření na neoplasmus	Stridor nebo obtížné dýchání (podezření na epiglottitidu nebo infekční mononukleózu)	Diferenciální diagnóza na základě konkrétních příznaků
Podezření na infekční mononukleózu	Podezření na peritonzilární absces	Příznaky závažného systémového onemocnění (např. meningitida, difterie, Kawasakiho syndrom aj.)	Zvážit možné příznaky závažného systémového onemocnění
Jiné ohnisko nemoci (např. pneumonie, bronchitida, otitis media, sinusitida)	Obtíže přetrvávající více než 6 týdnů	Známky závažných hnisavých komplikací (peritonzilární a para- nebo retrofaryngeální absces)	Neúčinnost antibiotické léčby (rozvoj rezistence)
Nemoci vyvolávající závažnou imunosupresi (např. HIV, TBC, stav po transplantaci)	Opakující se akutní tonzilitida – více než 6x za rok (zvážit chirurgické možnosti)	Exsikace (vysušení)	
Zvýšené riziko pro akutní revmatickou horečku			
Závažné komorbiditý			

HIV – virus lidské imunodeficiency; ORL – otolaryngologie; TBC – tuberkulóza

- Imunokompromitovaní pacienti – např. pacienti užívající imunosupresiva, trpící autoimunitním onemocněním nebo po transplantaci.
- Historie výskytu akutní faryngitidy a četnost rekurencí.
- Těhotné ženy a kojící ženy.
- Polymorbidní pacienti (1, 6, 7, 9, 12).

3. Rozhodnutí o vhodnosti samoléčení bolesti v krku.

Lze shrnout, že samoléčení je vhodné u pacientů s předpokládaným nekomplikovaným průběhem onemocnění a nízkým rizikem pro rozvoj RH. Systematické třídění pacientů na nekomplikované a potenciálně komplikované případy je graficky shrnuto v tabulce 1.

4. Zvážení terapeutických alternativ

Pro samoléčení bolesti v krku lze zvážit více alternativ, které lze využít jednotlivě nebo ve vzájemné kombinaci. Zvolit lze systémově podávaná analgetika, např. paracetamol nebo volně prodejná nesteroidní antiflogistika (NSA; preferován ibuprofen, naproxen) (1, 6). Výhodou systémového podání je dlouhá doba účinku a současná úleva od dalších příznaků, jako jsou bolest hlavy, svalů a kloubů a zvýšená teplota. Nevýhodou je pozdější nástup účinku nebo systémové nežádoucí účinky, které musí být zváženy u jednotlivých pacientů. Rovněž může být problematické spolknout tablety při současném otoku hrdla a bolestivém polykání (1).

Druhou variantou je volba topických přípravků obsahujících farmakologicky účinnou léčivou látku, které obvykle působí ihned, ale výrazně kratší dobu oproti systémovým léčivům, a proto je zde vyšší riziko nadužívání. Neexistuje žádná studie prokazující vyšší účinnost konkrétní účinné složky nebo lékové formy. Topické přípravky by tak měly být voleny na základě popisu charakteru bolesti v krku, avšak s ohledem na preference či komorbiditý konkrétního pacienta (1, 12, 13).

Poslední variantou je užití podpůrných topických přípravků s obsahem rostlinných drog, propolisu, zvlhčujících látek apod. (1).

5. Výběr konkrétního léčivého přípravku

Po zvážení všech terapeutických alternativ je následně pacientovi nabídnut konkrétní léčivý přípravek (LP), popř. zdravotnický prostředek

(ZP) v lékové formě nejvhodnější pro daného pacienta s ohledem na možnosti způsobu podání a dávkování. Pokud má námi zvolený přípravek více vhodných lékových forem, je dobré pacienta zapojit do rozhodnutí, kterou lékovou formu preferuje. V případě nenalezení vhodné varianty ze sortimentu LP a ZP lze léčbu podpořit vhodně zvoleným doplňkem stravy.

6. Dispenzace

U zvoleného přípravku farmaceut popíše pacientovi způsob podání, dávku, dávkový interval a neopomene jej informovat o maximální dávce (denní/jednotlivé). Rovněž pacienta poučí o správném skladování a informuje o možných nežádoucích účincích, které by mohly pacienta ohrozit nebo odradit od léčby (např. nepříjemná pachuť, znecitlivění jazyka). Na závěr musí být připomenuta vhodná délka samoléčení bolesti v krku a v případě zhoršení obtíží po 3 dnech nebo nevymizení po více než 8 dnech by měla být pacientovi doporučena návštěva u lékaře.

Přehled aktuálně dostupných přípravků pro symptomatickou úlevu od bolesti v krku

Systémově podávaná léčiva

Systémově aplikovaná analgetika jsou považována za nejefektivnější symptomatickou léčbu bolesti v krku. Z volně prodejných léčiv jsou k dispozici léčivé přípravky s obsahem paracetamolu, NSA a kyseliny acetylsalicylové (ASA). Přestože některé studie uváděly vyšší účinnost NSA, zatím neexistuje jasný klinický důkaz potvrzující lepší účinnost některého ze zmíněných léčiv, a proto lze výběr přizpůsobit preferenci pacienta, avšak vždy s ohledem na pacientův stav a přidružené komorbiditý (1).

Při tlumení bolesti v krku je doporučováno začít nejnižší terapeutickou dávkou a při nedostatečném účinku dávku dále titrovat na nejvyšší možnou. Účinek obvykle nastupuje během 1 až 2 hodin a přetrvává přibližně 6 hodin, případně déle dle typu zvolené účinné látky. Vyšší efektivity lze dosáhnout podáním léčiv ve formě šumivých tablet, které jsou výhodné i z hlediska snadnějšího polykání u pacientů s otekým hrdlem a podpory dostatečné hydratace (1, 6).

NSA – nejvíce zkušeností je u léčby bolesti v krku s podáním ibuprofenu, jehož iniciační dávka je volena mezi 200 a 400 mg. Jako alternativu

Tab. 3. Přehled aktuálně dostupných topických léčivých přípravků pro bolest v krku (12, 14, 22)

Účinná látka	Obchodované přípravky	Maximalizace účinku	Minimalizace rizik
Chlorhexidin	Septofort (pastilky)	■ Nežvýkat, rozpustit v ústech (platí pro všechny pastilky) ■ Nepodávat během jídla a pití, odstup alespoň 20 min (platí pro všechny topické formy) ■ Neužívat 30 min před nebo po čištění zubů z důvodu inkompatibility s aniontovými látkami	■ Od 6 let ■ Max. 5 dní z důvodu ovlivnění přirozené mikroflóry ■ Pravidelné čištění zubů pro prevenci zabarvení
Cetylpyridin	Halset (pastilky), Neoseptotele třešeň (pastilky)	■ Neužívat s mlékem z důvodu snížení účinnosti ■ Neužívat 30 min před nebo po čištění zubů z důvodu inkompatibility s aniontovými látkami	■ Od 4 let (Neoseptotele), od 6 let (Halset) ■ Ne při otevřených poraněních v dutině ústní – zpomalení hojení
Jodovaný povidon + alantoin	Jox (koncentrát pro kloktadlo, sprej),	■ Správná aplikace lékové formy (sprej – zasunout stříčku co nejdále do krku a vstříknout na mandle, kloktadlo – dostatečně dlouhá aplikace, vyplivnout, nepolykat)	■ Od 6 let (kloktadlo), od 8 let (sprej) ■ Nekombinovat s dalšími dezinfekcemi dutiny ústní, zejména peroxidem vodíku ■ KI – alergie, 2 týdny před vyšetřením radiojódem, těhotenství, kojení
Dichlorobenzylalkohol/ amylmetakresol	Orasept med a citron, menthol (pastilky), Strepsils med a citron, mentol a eukalyptus, jahoda bez cukru, citron bez cukru	■ Varianta bez cukru vhodná pro pacienty s DM a obezitou	■ Od 6 let ■ Max. délka užití 3 dny (5 dní Neo-angin) z důvodu možného ovlivnění přirozené mikroflóry dutiny ústní
+ lidokain	Strepsils plus spray (sprej)		■ Od 12 let (Strepsils plus) ■ Nevhodné pro pacienty s astma bronchiale (Strepsils plus)
+ kyselina askorbová	Strepsils pomeranč s vitamínem C		
+ levomenthol	Neo-angin šalvěj, třešeň, bez cukru (pastilky)		
Oktenidin	Octenidine Klosterfrau (pastilky)		■ Od 12 let ■ Samoléčení maximálně 4 dny
Benzoxonium chlorid + lidokain	Orofar (pastilky, sprej)	■ Při silné bolesti lze zkrátit doporučený dávkovací interval	■ Od 4 let (sprej), od 5 let (pastilky) ■ Opatrnost u pacientů s poruchou srdečního rytmu
Benzalkonium chlorid	Septotele D, menthol (pastilky)	■ Neužívat s mlékem z důvodu snížení účinnosti	■ Od 4 let
Hexetidin	Stopangin (sprej)	■ Upozornit na možnou změnu chuti a čichu, přechodné pálení jazyka	■ Od 8 let ■ Neřít po dobu 30 minut po aplikaci – vysoký obsah alkoholu ■ KI – laryngitida pro riziko laryngospasmu
Benzydamin	Belozyme (kloktadlo, sprej), Galverde (pastilky), Larymed citron, pomeranč a med (pastilky) Orocalm (sprej), Orocalm forte (sprej), Tantum verde eukalyptus, mint, lemon, orange and honey (pastilky), Tantum verde spray, spray forte (sprej), Tantum verde (kloktadlo)	■ Široké spektrum účinku včetně antifungálního – vhodný u neznámého původce ■ Protizánětlivý, analgetický a částečně lokálně anestetický účinek – vhodný při otoku hrdla ■ Lze užít i na afty ■ Některé varianty bez cukru – vhodné pro pacienty s DM a obezitou	■ Od 6 let, Tantum Verde spray forte není určen pro děti ■ Opatrnost u pacientů s astma bronchiale ■ Opatrnost u pacientů s KI podání systémových NSA z důvodu rizika částečného systémového vstřebání ■ Spreje a kloktadla obsahují alkohol ■ Možné ovlivnění přirozené mikroflóry
+ cetylpyridin	Septabene (sprej), Septabene citron a bezový květ, eukalyptus (pastilky)		
Flurbiprofen	Strepfen, Strepfen pomeranč bez cukru (pastilky), Strepfen sprej, Strepfen sprej med a citron (sprej)	■ Vhodný při otoku hrdla a zarudnutí ■ Varianta bez cukru vhodná pro pacienty s DM a obezitou	■ Od 12 let ■ KI – u pacientů s KI podání systémových NSA z důvodu systémového vstřebávání
Dexpanthenol	Panthenol Quintessence (tbl)	■ Podpůrná léčba při zánětu hrtanu, laryngitidě a po odstranění krčních mandlí ■ Lze užít v těhotenství do 10 mg/den	■ Od 14 let
Lidokain	Trachisan (pastilky)	■ Rychlá symptomatická léčba silné bolesti v krku	■ Od 18 let ■ KI – do 12 let, hnisavé záněty dutiny ústní ■ Délka léčby max. 3 dny

Tabulka shrnuje na trhu aktuálně dostupné topické léčivé přípravky pro léčbu bolesti v krku dle Databáze léčiv SÚKL k 31. 10. 2024. Dále uvádí možnosti maximalizace účinku a minimalizace rizik, což jsou důležité nástroje farmaceutické péče pro zajištění bezpečné, účinné a nákladově efektivní léčby. Maximalizace účinku zahrnuje např. volbu optimálního léčiva včetně jeho správného podávání, režimová opatření nebo podporu adherence pacienta k léčbě. Minimalizace rizik spočívá např. v respektování KI, managementu nežádoucích účinků nebo lékových interakcí. Poznámka: Pro všechny uvedené léčivé přípravky platí KI v případě přecitlivělosti na některou z jeho složek. Vysvětlivky: DM – diabetes mellitus; KI – kontraindikace; NSA – nesteroidní antiflogistika.

lze použít naproxen, který má delší dobu účinku. Ostatní volně prodejné léčiva ze skupiny NSA nejsou léčivem volby pro bolest v krku. Před doporučením podání NSA je nutné zvážit možné nežádoucí účinky a interakce s chronickou medikací či nevhodnost podání při určitých komorbiditách. Kontraindikacemi NSA jsou ASA či NSA indukované astma, senná rýma nebo kopřivka, aktivní vředová choroba nebo anamnéza gastrointestinálního (GIT) krvácení v souvislosti s NSA, krvácivé stavy, závažné srdeční selhání nebo třetí trimestr gravidity. Zvýšené opatrnosti při jejich podávání je třeba dbát u těhotných žen v prvním trimestru, dětí, seniorů, jaterní či ledvinné nedostatečnosti, CHOPN, nosní polypózy, nekontrolované arteriální hypertenze i ostatních těžších forem kardiovaskulárních onemocnění a dále u pacientů užívajících léčiva ovlivňující krevní srážlivost nebo zvyšující riziko krvácení do GIT (1, 6, 14, 15).

Paracetamol – pro léčbu bolesti v krku je indikovaný od dávky 325 mg, výhodou je možnost podání pacientům s většinou komorbidit s výjimkou těžké dysfunkce jater. V případě abúzu alkoholu nebo při těžkém poškození ledvin je doporučeno redukovat denní dávku nebo prodloužit dávkovací interval. Opatrnost je třeba při současné terapii hepatotoxickými léčivy, enzymovými induktory či warfarinem (1, 15).

Kyselina acetylsalicylová – nepatří mezi preferenční léčiva, někteří pacienti ji však stále vyžadují. Účinek na bolest v krku byl potvrzen v několika studiích, s vyšším efektem u šumivých tablet. Doporučená počáteční dávka je od 325 mg. Omezení platí obdobná jako u NSA, navíc je kontraindikováno podání u dětí do 15 let (1, 14).

U systémové léčby bolesti v krku je vhodné též zmínit pohled na podání glukokortikoidů, ačkoliv nejsou volně prodejné. Glukokortikoidy všeobecně nejsou doporučeny pro symptomatickou léčbu bolesti v krku jednak z důvodu nedostatečné úlevy od bolesti, která je hlavním cílem léčby, a rovněž pro riziko nežádoucích účinků převyšující zde možný benefit. Výjimkou je závažný průběh bolesti v krku s extrémním otokem hrdla, zde však léčba musí být vedena pod dohledem lékaře (1, 6).

Topicky podávaná léčiva

Lokálně aplikovaná léčiva pro léčbu bolesti v krku bývají ve světových doporučeních často opomíjena, avšak u pacientů jsou velmi oblíbená a obvykle preferovaná. Jejich výhodou je rychlé dosažení účinku v místě podání i nižší riziko systémových nežádoucích účinků a lékových interakcí. Nicméně trvání účinku je oproti systémovým léčivům kratší a často je vyžadováno častější podání, které může vést k nadužívání léčiva. V současné době neexistuje žádná studie dokládající vyšší účinnost kteréhokoliv topického přípravku, volba tedy opět probíhá s ohledem na preferenci pacienta a minimalizaci rizik vzhledem ke komorbiditám (1).

Lékové formy topických přípravků

Topické přípravky pro léčbu bolesti v krku jsou formulovány do pastilek, orálních sprejů, kloktadel, popř. mohou být také ve formě čajů. Z aplikačního hlediska jsou nejžádanější především pastilky a spreje, které jsou připraveny k okamžitému použití bez nutnosti předchozí přípravy. U pastilek je nutné zvážit věk pacienta a schopnost vycucát pastilku bez rizika vdechnutí, u sprejů je vždy třeba vložit stříčku až do

zadní části dutiny ústní, což u některých pacientů může vyvolat dávivý reflex. Za nevýhodu kloktadel je považována jednak nutnost přípravy před použitím např. odměření, ředění, jednak složitá aplikace včetně rizika vdechnutí/polknutí. Z terapeutického hlediska jsou za nejúčinnější považovány pastilky, které vzhledem k prodlouženému kontaktu se sliznicí dutiny ústní a hltanu vykazují nejvyšší iniciační koncentraci v místě účinku a zároveň nejpomalejší clearance (1, 13, 14).

Dle mechanismu účinku můžeme topické přípravky pro léčbu bolesti v krku dělit na antiseptika, lokální anestetika, NSA a ostatní.

Antiseptika pro léčbu bolesti v krku

Chlorhexidin – antiseptikum s antimikrobiálním účinkem na široké spektrum původců. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na negativně nabitou bakteriální stěnu, změnu její struktury a následný únik iontů narušující osmotickou rovnováhu. Vykazuje rovněž účinek proti lipofilním virům, kvasinkám a dermatofytům (14–16). V německy mluvících zemích je pro léčbu bolesti v krku v současné době upozaďován z důvodu nárůstu rezistence a výraznějšímu cytogennímu a mutagennímu účinku oproti jiným dostupným antiseptikům (17).

Jodovaný povidon – vysoce účinné germicidní antiseptikum s širokým spektrem proti většině bakterií, virům, houbám, protozoím a sporám s nízkým rizikem rozvoje rezistence a rychlým působením v místě podání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří lokální podráždění v místě aplikace. Kontraindikací je alergie na jód, dva týdny před vyšetřením radiojodem, těhotenství a kojení. Při onemocnění štítné žlázy je možné s opatrností podávat do 7 dní, je však vhodné upřednostnit jinou alternativu léčby (14–16).

Cetylpyridin – širokospektré antiseptikum s účinkem proti gram-pozitivním, gram-negativním bakteriím a virům. Mechanismus účinku spočívá zejména v narušení bakteriální buněčné stěny a osmotické rovnováhy. Nejsou popsány žádné závažné nežádoucí účinky ani sklon k významnému rozvoji rezistence (15, 18).

Amylmetakresol/dichlorbenzylalkohol – fixní kombinace antiseptik s antibakteriálním a antivirovým účinkem. Dichlorbenzylalkohol vykazuje znečistivující efekt obdobný lokálním anestetikům. Nejsou známy žádné závažné nežádoucí účinky ani data ohledně rozvoje rezistence (14).

Oktenidin – širokospektré antiseptikum narušující bakteriální buněčnou stěnu, dále s antifungálním a antivirovým účinkem. Zatím nebyl popsán výskyt rezistence. Mezi nejčastější možné nežádoucí účinky patří dočasné zbarvení jazyka (14, 17).

Benzoxonium chlorid – antiseptikum, vyšší účinnost na gram-pozitivní bakterie. Vykazuje antifungální účinky, avšak jenom mírné antivirové. Působí pouze proti membránovým virům, např. viru chřipky a parainfluenzy. Na trhu se vyskytuje v kombinaci s lidokainem, čímž dochází ke zvýšené a rychlé úlevě od bolesti (14).

Benzalkonium chlorid – antiseptikum s antibakteriálním a antivirovým účinkem, narušuje cytoplazmatickou membránu mikroorganismů (14).

Hexetidin – antiseptikum s antibakteriálním a antivirovým účinkem. Mechanismus účinku je založen na strukturální podobnosti s thiaminem. Vykazuje rovněž mírný anestetický efekt. Může vyvolat laryngo- nebo

bronchospasmus, proto není vhodný při podezření na laryngitidu a u pacientů s obstrukčními onemocněními plic (14, 16).

Lokální anestetika

Lidokain – pro použití v léčbě bolesti v krku je dostupný samostatně nebo v kombinaci s antiseptiky. Při lokálním podání a dodržování doporučeného dávkování se nepředpokládá významný systémový efekt. I přesto není vhodný u pacientů s poruchami srdečního rytmu. Vyšší opatrnost je žádoucí rovněž u alergiků a pacientů s poruchou polykání nebo malých dětí z důvodu zvýšeného rizika aspirace pastilky v důsledku znecitlivění sliznice hrdla (14).

NSA

Benzydamin – podstatou účinku je inhibice syntézy prostaglandinů, což snižuje všechny lokální projevy zánětu, zároveň působí středně silným lokálně anestetickým účinkem a vykazuje antimikrobiální aktivitu (G+ i G- patogeny) i efekt proti *Candida albicans*. Při místní aplikaci benzydaminu dochází k průniku do vnitřní vrstvy epitelu, což umožňuje jeho akumulaci v zanícené tkáni. Systémová biologická dostupnost je velmi nízká (10 %), z čehož plyne i nízké riziko systémových nežádoucích účinků. Z těch, které se mohou objevit lokálně, je uváděna necitlivost nebo pocit píchání. U rizikových pacientů (např. astmatici) je třeba zohlednit možnost vyvolání laryngo- či bronchospasmu. Není vhodné ho používat u pacientů s precitlivělostí na salicyláty nebo jiná NSA (14, 16, 19).

Flurbiprofen – jedná se o smíšený COX-1/COX-2 inhibitor s určitou selektivitou vůči COX-1, vykazuje tak účinky typické pro ostatní NSA. Při použití formy pastilek či orálního spreje velmi dobře proniká i do hlubších vrstev exponované sliznice a v plném rozsahu dochází také k systémové absorpci. Maximální vrcholové plazmatické koncentrace flurbiprofenu jsou při lokálním podání shodné s koncentracemi dosahovanými po ekvivalentní spolknuté dávce, jsou však dosahovány rychleji. Nástup účinku při bolesti v krku je popisován již po několika minutách

s trváním až 6 hodin. Vzhledem k používaným nižším dávkám i potřebě pouze krátké celkové doby aplikace je použití flurbiprofenu v lokální léčbě bolesti v krku považováno za bezpečné. Nicméně u pacientů s vyšším rizikem rozvoje nežádoucích účinků či některou z kontraindikací typických pro NSA (viz. výše) je na místě opatrnost a preference jiných účinných látek. Podle údajů z klinických studií se po lokálním podání flurbiprofenu nejčastěji objevují poruchy chuti, nepříjemné pocity v ústech nebo mírné zažívací potíže (14, 16, 20, 21).

Obecně lze shrnout, že benzydamin je vhodnější u pacientů, u kterých potřebujeme zacílit širší spektrum patogenů a zároveň minimalizovat riziko systémových nežádoucích účinků, úleva od bolesti je též podpořena lokálně znecitlivujícím účinkem. Flurbiprofen je volen zejména u pacientů s výrazně zarudlým a oteklým hrdlem, z důvodu vyššího rizika systémových nežádoucích účinků jej nevolíme u pacientů, u nichž je kontraindikováno podání léčiv ze skupiny NSA (13, 22).

Ostatní léčivé látky

Dexpantenol – alkoholový analog kyseliny pantothenové (vitamin B5). V organismu se metabolizuje na vit. B5 a vykazuje stejné biologické účinky. Lze jej využít jako podpůrnou léčbu při zánětech sliznice v dutině ústní a při laryngitidě (14).

Levomental – účinkuje na základě stimulace receptorů chladu TRPM8 na sliznici, čímž je vyvolán analgetický efekt podporující úlevu od bolesti v krku. Není vhodný u malých dětí s podezřením na laryngitidu a u pacientů se zvýšeným rizikem bronchospasmu (8, 14).

Homeopatika

Principem klinické homeopatie je pochopení příznaku nemoci jakožto reakce celého organismu v hlubších patofyziologických a psychosomatických souvislostech. Homeopatická léčba by měla být ideálně vedena zkušeným homeopatem. Zastoupení homeopatických přípravků v lékárně se však stále rozšiřuje a někteří pacienti jejich používání upřednostňují před jinými terapeutickými alter-

Tab. 4. Přehled homeopatických léčiv pro léčbu bolesti v krku (14, 23, 24, 27, 28)

Název	Obtíže	Dávkování
Belladonna 9 C	Zarudlé překrvené mandle, pocit tepavé bolesti. Možný výskyt horečky, rudé tváře	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Apis mellifica 15, 30 C	Pocit pálivé, bodavé bolesti, otok hrdla. Není pocit žízně, ale ulevuje pití studených nápojů	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Lachesis mutus 9 C	Profialovělé, tmavé hrdlo, pocit sevření hrdla. Často bolestivost levé mandle. Citlivost krku na dotek	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Hepar Sulfuris 9 CH	Bolest v krku, jako by tam bylo zapíchnuté cizí těleso (drobek, kost), které dráždí ke kašli. Pomáhá teplý obklad	5 granulí každou hodinu do zlepšení kašle
Mercurius solubilis 9 C	Povleklý, oteklý jazyk s otisky zubů po stranách, páchnoucí dech, zvýšená tvorba slin, mandle oteklé a povleklé	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Phytolacca decandra 9 C	Bolest při polykání, která vystřeluje do uší	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Aconitum napellus 9 C	Náhle bolest po prudkém ochlazení v průvanu (klimatizace, otevřené okno...), žízeň, případně teplota	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Rhus toxicodendron 9 C	Bolest v krku po prochlazení obvykle v dešti, úleva přichází při pití teplých nápojů	5 granulí každou hodinu, po zlepšení 4–5x denně
Homéogène	Bolest v krku, polykomponentní přípravek	1 tableta pod jazyk každou hodinu, interval prodlužovat dle pocitu zlepšení
Angin-Heel S	Bolest v krku, polykomponentní přípravek	1 tableta pod jazyk každých 15 minut po dobu 2 hodin, poté 3x denně. Užít 15–20 minut před jídlem

Tab. 5. Přehled vybraných zdravotnických prostředků pro podporu léčby bolesti v krku (29)

Název	Hlavní účinné složky	Využití
Müllerovy pastilky	Šalvěj/islandský lišejník/kajepuťový olej/olej čajovníku australského	Mírnění symptomů doprovázejících infekce krku
Virostop pastilky, sprej	Extrakt z čisté krétské obsahující vysoký obsah polyfenolů	Tvorba ochranného filmu zamezujícího průniku virů a bakterií
STOPKAŠEL Medical pastilky Dr. Weiss STOPKAŠEL Angin-Ex sprej na bolest v krku	Extrakt z jitrocele, boswellie, mateřídoušky, bazalky, eukalyptu	Lokální protizánětlivý, znecitlivující a regenerační účinek. Udrží vlhkost sliznic
HERBALMED Medical Antivirus Dr. Weiss pastilky	Islandský lišejník, světlík lékařský, proskurník lékařský, vitamin C	Antioxidační, protizánětlivý, regenerační účinek, tvorba ochranného filmu
Alpicold ústní sprej	Propolis, glycerol	Zklidňuje zánět v krku, tvoří ochranný film
Coldisept nanoSilver orální sprej	Nanokoloid stříbra, extrakt z irského mechu, minerální soli	Podpora léčby zánětů krku způsobených bakteriemi a plísněmi, regenerace sliznic, tvorba ochranné bariéry
Otorig ústní sprej	OzoilE – směs ozonidů s vitamínem E, menthol, sorbitol, glycerol	Zklidnění zánětu, zmírnění otoku a pálení, regenerace sliznic, neovlivňuje ústní mikroflóru
GeloRevoice	Hydrogel komplex s kyselinou hyaluronovou	Tvorba ochranného filmu, regenerace sliznice
Hydropastilky	Pantothenát vápenatý, hydrogel komplex s kyselinou hyaluronovou	Zvlhčení a regenerace sliznice
ActiMaris OROPHARYNX Sprej na záněty a infekce	Hypertonický roztok alkalicky ionizované mořské vody	Čistí a zvlhčuje sliznici, zmírňuje otok, rozpouští sekret, protizánětlivý a antibakteriální účinek

Tab. 6. Přehled léčiv volby pro rizikové skupiny pacientů s bolestí v krku (12, 14, 30, 31)

Riziková skupina	Vhodná léčba
Děti do 1 roku	Problém identifikace symptomu (neřeknou si) ■ Popíjení vlažného heřmánkového čaje ■ Systémová analgetika: ■ Paracetamol; jednotlivá dávka: 10–15 mg/kg, rozestup 4–6 h, maximální denní dávka 60 mg/kg ■ Ibuprofen od 3 měsíců; jednotlivá dávka: 5–10 mg/kg, rozestup 6–8 h, maximální denní dávka: 40 mg/kg
Děti 1–2 roky	Volba lékové formy s ohledem na možnost vdechnutí, spolknutí: ■ Popíjet vlažný heřmánkový čaj ■ Systémová analgetika (paracetamol, ibuprofen) ■ Zklidňující a podpůrné přípravky, např.: Junior angin sirup od 1 roku (ZP), STOPKAŠEL medical sirup od 1 roku (ZP), Erdoherbal medový sirup (DS)
Děti 3–6 let	Zvládnou vycukat pastilku, popř. lízátko. Spreje a kloktadla omezeně, raději vytírat krk: ■ Od 3 let: např.: STOPKAŠEL medical pastilky (ZP), Junior-angin lízátko (ZP), Vincetka pastilky (DS), Sambucus Immuno Kids lízátko (DS) ■ Od 4 let: např.: Neoseptolet, Septoleta D, Orofar sprej, Müllerovy pastilky islandský lišejník, šalvěj (ZP), Junior-angin pastilky (ZP) ■ Od 5 let: např.: Septofort, Orofar pastilky
Děti od 6 let	Možnost volby všech lékových forem, konkrétní typ a účinná látka dle platného SPC: ■ Od 6 let: např.: Neo-Angin, Tantum verde pastilky, Septabene, Strepsils pastilky, Jox kloktadlo ■ Od 8 let: např.: Jox sprej, Stopangin ■ Od 12 let: Tantum verde sprej, Strepfen, Strepsils plus
Těhotné a kojící	Pro většinu topických přípravků nedostatek zkušeností. Preferována fytoterapie (řepík, heřmánek, islandský lišejník), včelí produkty, Vincentka, panthenol a homeopatika. Při silné bolesti v krku systémová analgetika – paracetamol (po celé těhotenství), ibuprofen (KI: 1. a 3. trimestr)
Alergici	Opatrnost u přípravků obsahujících včelí produkty, silice, NSA (astmatici), lokální anestetika, jód
Pacienti s KVO one-mocněním a/nebo antitrombotickou léčbou	Arytmie: ■ Bez lokálních anestetik – riziko proarytmogenního efektu zejména při nedodržení dávkování Antitrombotická léčba: ■ Bez NSA
Diabetici	Volit přípravky bez obsahu cukru

Tabulka shrnuje přehled přípravků volby pro léčbu bolesti v krku u rizikových skupin pacientů. V rámci samoléčení by měla být volba těchto přípravků respektována a ostatní alternativy, které lze podat s opatrností by měly být voleny až po konzultaci s lékařem. Vysvětlivky: DS – doplněk stravy; KI – kontraindikace; KVO – kardiovaskulární onemocnění; NSA – nesteroidní antiflogistika; SPC – Souhrn údajů o přípravku; ZP – zdravotnický prostředek

nativami. Proto by farmaceuti měli mít alespoň základní přehled o možnostech homeopatické léčby nebo by měli být minimálně schopni posoudit, zda homeopatický přípravek pacientovi vydat, nebo mu raději doporučit jinou alternativu. Obecně lze využít homeopatickou léčbu u všech věkových skupin včetně novorozenců a seniorů a rovněž u těhotných žen či polymorbidních pacientů. Zvýšená pozornost je na místě u diabetiků, jelikož každé homeopatikum obsahuje cukr (23, 24).

Při léčbě akutních stavů platí pravidlo, že pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin od začátku homeopatické léčby, je nutné vyhledat lékařskou pomoc. Homeopatická léčba nesmí být použita v případě stavů ohrožujících život pacienta, ve vztahu k bolesti v krku např. podezření na epiglottitidu (23).

Homeopatické léčivé přípravky se vstřebávají sliznicí dutiny ústní, je tedy žádoucí, aby při jejich aplikaci byla ústa čistá. Vhodné je doporučit odstup 15–20 minut od jídla a aromatických látek (např. káva, mentol,

tabák). Homeopatika se nezapíjejí (23, 25). Přehled homeopatických přípravků pro léčbu bolesti v krku je shrnut v tabulce 4.

Zdravotnické prostředky

Dle platné legislativy (Zákon o ZP a diagnostických ZP in vitro č. 375/2022 Sb.) mohou být ZP využity pro prevenci, léčbu a mírnění nemoci, přičemž hlavní mechanismus účinku musí být fyzikální, chemické nebo mechanické povahy (např. tvorba mukoadhezivního filmu). Účinek však může být podpořen i farmakologicky, metabolicky nebo imunologicky a ZP může jako přidanou hodnotu obsahovat i léčivou látku. Jedná se tedy o další kategorii, kterou lze vyjma léčivých přípravků využít pro léčbu pacienta (26). V posledních letech se v lékárnách výrazně rozšířil sortiment ZP pro léčbu běžných onemocnění. Pro léčbu bolesti v krku jsou využívány zejména přípravky se zvlhčujícím a regeneračním účinkem nebo mírnící lokální podráždění prostřednictvím tvorby ochranné bariéry na povrchu sliznic. Stručný přehled vybraných ZP je uveden v tabulce 5.

Podpůrné přípravky a procedury

Léčbu bolesti v krku lze podpořit i řadou nefarmakologických postupů a dodržováním některých režimových opatření, která se přizpůsobují dle charakteru bolesti. V některých případech mohou pomoci teplé obklady nebo popíjení horkých nápojů, z čajů je vhodný např. heřmánkový, řepkový, bezový nebo šalvějový. Při laryngitidách nebo výrazném zarudlém zduření hrdla je vhodnější chlad a dostatečná vlh-

kost vzduchu, čehož lze dosáhnout dostatečným větráním. Obecně je žádoucí po dobu trvání bolesti v krku konzumovat jídlo, které lze dobře rozmělnit a nedráždí sliznici, tzn. vyhnout se např. výraznému koření, kávě, čokoládě a suchým hrubým potravinám. Vhodné jsou naopak různé kaše nebo potraviny schopné potáhnout sliznice, např. med (1, 14).

Celkovou kondici lze podpořit i některými doplňky stravy, jejichž skupina je velmi rozmanitá, avšak za zmínku stojí orální probiotikum Bactoral, které přispívá k úpravě přirozené mikroflóry v dutině ústní.

Závěr

Poradenství při samoléčbě patří mezi důležité součásti platného konceptu farmaceutické péče a je jedním z pilířů zdravotnických systémů vyspělých zemí světa. Bolest v krku je velmi častým důvodem pro návštěvu lékárny a vyhledání odborné rady. Systematické třídění pacientů se spolehlivým odhalením potenciálně komplikovaných případů je dle recentních publikací největším úskalím managementu léčby bolesti v krku. Z tohoto důvodu bylo v článku v souladu s aktuálními doporučeními představeno praktické využití algoritmu pro samoléčení bolesti v krku. Zavádění systematických postupů do farmaceutické praxe by mohlo výrazně zefektivnit poskytování odborného poradenství. Zároveň by toto mohlo přispět k pochopení dosud neohodnoceného poradenství jako plnohodnotného zdravotnického výkonu ze strany ostatních zdravotnických profesionálů, což by ve výsledku výrazně přispělo k lepší vitalitě a flexibilitě celého zdravotnického systému.

LITERATURA

1. Stead W. Symptomatic treatment of acute pharyngitis in adults. UpToDate® [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 11]. Available from: https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/symptomatic-treatment-of-acute-pharyngitis-in-adults?search=sore%20throat&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3.
2. van der Velden A W, Sessa A, et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res*. 2020;11:91-102.
3. Malý J, Rudolf K. Možnosti samoléčby u pacientů s dyspepsií, poruchami trávení a pálením žáhy v lékárně. *Prakt. lékařn.* 2011;71:138-143.
4. Vlček J, Malý J, Doseděl M. Farmaceutická péče u pacienta s diabetes mellitus a vztah ke klinické farmacii. *Vnitř. Lek.* 2009;55:384-388.
5. Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Prakt. lékařn.* 2010;60:306-311.
6. Krüger K, Töpfner N, Berner R, et al. Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int*. [Internet]. 2021; 118: 188-94 [cited 2024 Aug 11]. Available from: [doi:10.3238/arztebl.m2021.0121](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121).
7. Blenkinsopp A, Paxton P, Blenkinsopp J. Symptoms in the Pharmacy: A Guide to the Management of Common Illness. [Internet]. Wiley-blackwell 6th edition; 2009 [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://perpus.univpancasila.ac.id/repository/EBUPT181327.pdf>.
8. Aronson J, editor. Meyler's Side Effects of Drugs The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Elsevier; 2016.
9. Gunnarsson R K, Ebell M, Centor R, et al. Best management of patients with an acute sore throat—a critical analysis of current evidence and a consensus of experts from different countries and traditions. *Infect Dis*. 2023;55:384-395.
10. Coutinho G, Duerden M, Sessa A, et al. Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13879.
11. Mantzourani E, Wasag, D, Cannings-John R, et al. Characteristics of the sore throat test and treat service in community pharmacies (STREP) in Wales: cross-sectional analysis of 11304 consultations using anonymized electronic pharmacy records. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78:84-92.
12. Kotolová H, Kollár P. Doporučený postup – Bolest v krku. [Internet]. Česká lékárnická komora; 2018 [cited 2024 Sep 12]. Available from: <https://lekarnici.cz/wp-content/uploads/2018/09/DP-Bolest-v-krku-2018-05-09.pdf>.
13. Vránová V. Lokální podpůrná terapie bolesti hrdla. *Remedia*. 2023; 33: 336–338.
14. SÚKL. Databáze léků – SPC: Paralen, Acypyrin, Jox, Septofort, Strepsils, Octenidine Klosterrfrau, Orofar, Septotele D, Stopangin, Neo-Angin, Tantum Verde, Strepfen, Trachisan, Panthenol Quintessence, Homéogène, Angin-Heel S. [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 31]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_levic.html#/.
15. UpToDate®. Drug Information database – Povidone iodine, Cetylpyridine. [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/drug-information>.
16. Merative Micromedex®. Drug database – Chlorhexidine, Povidone iodine, Hexetidine, Benzylamide, Flurbiprofen. [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
17. Olzowy B, Müller S, Cidlinsky N A, et al. Erratum zu: Antiseptika in der HNO-Heilkunde – eine Substanzübersicht. *HNO*. 2024; 72: 536-536.
18. Mao X, Auer D, Buchalla W, et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e00576-20.
19. Ardizzone A, Boaretto G, Pericolini E, et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on Candida albicans adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Investig*. 2022;26:3613-3625.
20. Dhanda S, Evans A, Roy D, et al. A Systematic Review of Flurbiprofen 8.75 mg Dose and Risk of Haemorrhagic Events. *Front Pharmacol*. 2021;12:726141.
21. de Looze F, Shephard A, Smith A B. Locally Delivered Flurbiprofen 8.75 mg for Treatment and Prevention of Sore Throat: A Narrative Review of Clinical Studies. *J Pain Res*. 2019;12:3477-3509.
22. Suchopár J, et al. Compendium Léčivá Používaná v Podmínkách ČR. Panax Co, s.r.o.; 2018.
23. Formánková K, Kabelková M, Ludvíková I. Poznáváme Homeopatii. Grada; 2018.
24. Váňová H. Praktická Homeopatie. Grada; 2016.
25. Boiron® [Internet]. FAQ: Mýty a fakta o homeopatii. [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://www.boiron.cz/setna-lecba/faq-myty-fakta-o-homeopatii>.
26. Zákony pro lidi. Sbírka zákonů [Internet]. Zákon č. 375/2022 Sb. Zákon o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2022-375>.
27. Strieglerová J. Bolest v krku pohledem lékárníka. In: Svět homeopatie.cz [Internet]. 2024. [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://ehhttps://svethomeopatie.cz/cs/1246-bolest-v-krku-pohledem-lekarnika>.
28. Štýřová L. Bolesti v krku v létě. In: Svět homeopatie.cz [Internet]. 2024. [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://svethomeopatie.cz/cs/1013-bolesti-v-krku-v-lete>.
29. Registr zdravotnických prostředků. [Internet]. 2024. [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzs.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickyyProstredky>.
30. Bechná K. Léčba příznaků chřipky a nachlazení u dětí a přehled léčiv. *Pediatr.praxi*. 2020;21:27-33.
31. Vachek J, Tesař V, Zakiyanov O, Maxová K. Farmakoterapie v Těhotenství a Při Kojení. Maxdorf Jessenius; 2016.

Zdravotnické prostředky v hojení ran V: Speciální typy náplastí II

Barbora Vraníková, Andrej Kováčik

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Náplasti představují širokou kategorii zdravotnických prostředků s mnohostranným využitím, které sahají daleko za jejich tradiční funkci, kterou je krytí ran. Tento článek se zaměřuje na další aplikace náplastí, jako jsou fixační náplasti na kanyly, náplasti pro epikutánní testy, hřejivé a chladivé náplasti a náplasti proti akné, chrápání nebo komárům. Kromě jejich specifických funkcí článek zdůrazňuje důležitost správné aplikace těchto prostředků, což představuje klíčovou znalost nejen pro farmaceuty a farmaceutické asistenty, ale i pro ostatní zdravotnické profesionály, kteří pracují s těmito zdravotnickými prostředky v praxi.

Klíčová slova: náplasti na kanyly, náplasti pro epikutánní testy, hřejivé/chladivé náplasti, náplasti proti akné, náplasti proti chrápání, náplasti proti komárům, zdravotnické prostředky.

Medical devices in wound healing V: Special types of wound plasters II

Patches represent a broad category of medical devices with versatile applications that go far beyond their traditional function as wound dressings. This article focuses on the other possible utilization of patches, such as fixation patches for cannulas, patches for epicutaneous tests, warming and cooling patches, patches for acne, anti-snoring patches, and mosquito-repellent patches. In addition to their specific functions, the article highlights the importance of correct application, which represents crucial knowledge not only for pharmacists and pharmacy assistants but also for other healthcare professionals who work with these patches in practice.

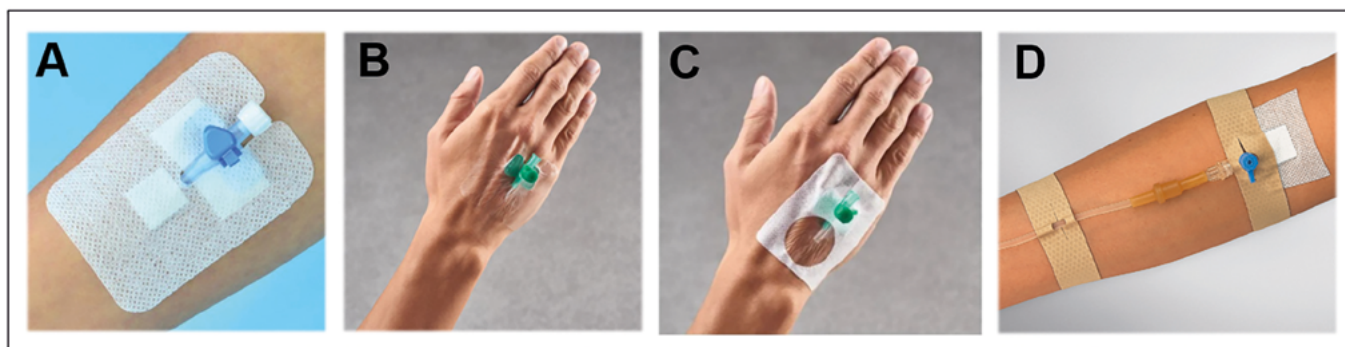
Key words: cannula fixation patches, epicutaneous test patches, warming/cooling patches, acne patches, anti-snoring patches, mosquito-repellent patches, medical devices.

Náplasti jsou neocenitelné zdravotnické prostředky využívané primárně k ochraně, fixaci nebo podpoře hojení různých poškození kožního povrchu. Tradičně tedy slouží jako primární či sekundární krytí, které má za úkol chránit poranění před vnějšími vlivy a snižovat riziko kontaminace rány spojené s rozvinutím infekce. Náplastem, jejichž hlavní funkcí je ochrana rány a podpora jejího hojení, se věnovaly předchozí práce autorů (1–3). Komerční trh však nabízí i náplasti určené k jinému použití, jako je například fixace dalších zdravotnických pomůcek (fixační náplasti na kanyly), napomáhání v diagnostice (náplasti pro epikutánní testy), eliminace chrápání (náplasti proti chrápání), prohřívání či ochlazování postižených míst (hřejivé a chladivé náplasti), napomáhání v léčbě akné (náplasti na akné) či repelentní působení (náplasti chránící před komáry).

Fixační náplasti na kanyly

Náplasti pro připevnění kanyly jsou sterilní a vyrábějí se z netkané textilie v kombinaci se savým polštářkem (např. Elastopor Steril D, Cosmopor® I.V.; Obr. 1 A), filmové polyuretanové fólie v kombinaci s netkanou textilií (např. Curafix® i. v. Junior, Curafix® i. v. Control) nebo samostatné transparentní fólie (např. ElastoDERM F-IV, Curafix® i. v. Film; Obr. 1 B) (4–6). Jejich hlavní funkcí je mechanické krytí a fixace kanyl či katétrů, k čemuž přispívá jejich specifické tvarování. Řada komerčně dostupných prostředků má navíc kontrolní okénko s transparentní fólií (Obr. 1 C), která umožňuje vizuální kontrolu místa vpichu. K náplastem jsou často přikládány samostatné polštářky sloužící k vypodložení tubusu kanyly (např. Curafix® i. v. Soft, Curafix® i. v. Control, Elastopor IV) nebo doplňkové fixační proužky k fixaci hadiček (např. Cosmopor® I. V.) (4–6).

Obr. 1. Znázornění fixačních náplastí na kanyly z netkané textilie s polštářkem (A), z transparentní fólie (B), s kontrolním okénkem (C) a fixační náplasti na kanyly a přívodní hadičky (D). Převzato a upraveno podle (4, 6)



K upevnění kanyl je možné použít také fixační náplast na kanyly a jejich přívodní hadičky z textilie Curafix® i. v. Classic (Obr. 1 D) (6). Použitý materiál pak ovlivňuje především četnost převazů, kdy u textilních náplastí je převaz nutný denně, zatímco u fóliových a polyuretanových je tato frekvence prodloužena až na 7 dní. Některé prostředky z této skupiny mohou navíc obsahovat antisepticky působící chlorhexidin glukonát (např. 3M™ Tegaderm CHG I.V. fixační krytí s chlorhexidin glukonátem), které je možné ponechat aplikované 7–10 dní.

Náplasti proti chrápání

Chrápání (ronchopatie) je nejčastěji způsobeno zúžením dýchacích cest, čímž dochází k narušení volného proudění vzduchu a zvýšení tlaku v hltanu, což se projevuje vibrací tkáně v oblasti měkkého patra (7, 8). Náplasti proti chrápání jsou zdravotnické i jiné prostředky, které zlepšují dýchání během spánku mechanickým rozevíráním nosních dýchacích cest. Nosní pásky zvyšují průchodnost nosu až o 31 % (7), čímž snižují odpor vzduchu a s tím spojené vibrace. Náplasti proti chrápání jsou vyrobeny z pružných materiálů a jsou určeny k jednorázovému použití. Jsou navrženy tak, aby kopírovaly přirozené kontury nosu. Díky schopnosti zlepšit dýchání jsou využívány nejen k redukci chrápání, ale mohou být vhodné i pro sportovce, kteří potřebují dýchat efektivněji během fyzické aktivity. Aby byla zajištěna maximální přilnavost náplasti, je nezbytné aplikovat prostředek na suchou a odmaštěnou pokožku nosu. Příkladem komerčně dostupných náplastí proti chrápání jsou Questaplast Náplast proti chrápání (9); jedná se o úzké pásky s rozšířením na koncích, které je doporučeno odstranit po maximálně 10 hodinách používání. Tyto prostředky nejsou vhodné pro děti mladší 9 let, především z důvodu rozdílné anatomie (menší nos). Další příklady náplastí proti chrápání dostupných na českém trhu zahrnují Save+Soul Nasal Strips (doba účinku 7–8 hodin; nevhodné pro děti mladší 7 let), Náplasti proti chrápání SmilePlus (s deklarovaným účinkem až 10 hodin), Pharmadoct nosní náplasti proti chrápání (hypoalergenní) nebo také Terapeutické náplasti proti chrápání a pro lepší dýchání.

Náplasti pro epikutánní testy

Epikutánní testy představují základní vyšetřovací metodu v diagnostice kontaktní alergické dermatitidy. Jejich provedení spočívá v aplikaci podezřelých substancí v alergologické koncentraci a v přesně definovaném vehikulu na klinicky zdravou kůži zad (10). K usnadnění testování slouží specifické

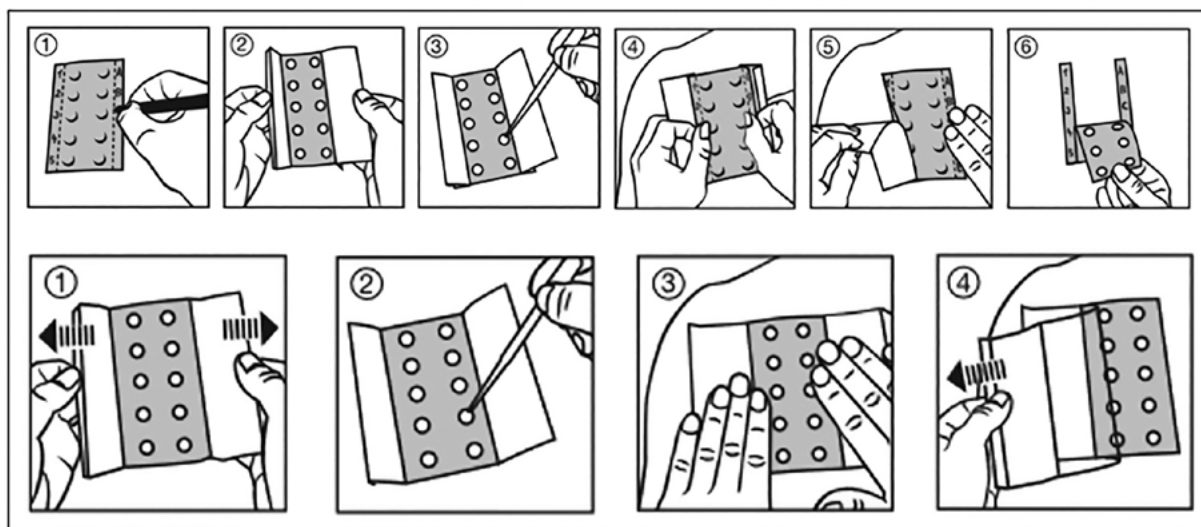
testovací náplasti, které jsou tvořeny netkanou textilií s 10 integrovanými testovacími komorami, do kterých se umísťují testované látky. Epikutánní testy se provádějí na pokožce bez chlupů, řádně osušené a zbavené mastnoty. Tím se zajistí těsný kontakt mezi kůží a alergeny. Po vytažení náplasti z obalu se její boční okraje na straně netkané textilie označí pro usnadnění diagnostiky (zpravidla kódy použitých alergenů). Poté se roztáhnou oba krycí papíry, díky čemuž je možné do testovacích komor umístit testované látky. Otevřená náplast se pak opatrně aplikuje lepicí stranou na kůži a oba krycí papíry se zcela odstraní. Pro lepší fixaci je doporučeno pečlivě přitlačit obzvláště okraje náplasti. Po uplynutí požadované doby se odstraní pouze středová část náplasti (za pomoci perforace), zatímco obě boční části se ponechají na místě tak, aby bylo možné přisoudit možné podráždění kůže popsaným testovacím látkám (Obr. 2). Příkladem náplastí pro epikutánní testy z netkané textilie může být prostředek Curatest® (6).

Kromě náplastí z netkané textilie se u epikutánních testů uplatňují také speciální fóliové (polyuretanové) náplasti, které jsou vodotěsné, a tudíž vhodné pro delší dobu aplikace. Příkladem fóliové náplasti může být prostředek Curatest® F (6), který se před aplikací nepopisuje. Po nanesení testovacích látek do integrovaných testovacích komor (5 nebo 10) a aplikaci náplasti je nezbytné stáhnout nosnou fólii za pomoci krycího papíru (Obr. 2). Po provedení testu se následně odstraní celá náplast.

Hřejivé a chladivé náplasti

Velmi oblíbenou skupinou náplastí jsou tzv. derivační náplasti vyvolávající teplý nebo studený vjem po kontaktu s kůží, čímž derivují nepříjemný pocit bolesti (např. svalů zad, krční páteře, po vpichu jehlou při očkování) na příjemnější pocit tepla či chladu. Hřejivé náplasti obsahují lokálně působící derivační látky, jako jsou např. kafr nebo kapsaicin. Alkaloid kapsaicin, který je získáván z pálivých paprik a který působí na kapsaicinové receptory bolesti, je obsažen např. v náplastech FIXAPLAST WARM kapsaicinová hřejivá náplast, Kaprona Kapsaicinová prohřívací náplast nebo také FIXAPLAST Capsolka kapsaicinová náplast (11). V případě použití kapsaicinových náplastí je vhodné vyvarovat se současnému vystavení venkovnímu zdroji tepla. Řada hřejivých náplastí působí na mechanismu, který je založen na interakci elementárního železa (ve formě železného prášku) se vzdušným kyslíkem, což vede k tvorbě tepla (teplota kolem 40 °C) (12, 13). Aby nedošlo k reakci předčasně, měl by být vzduchotěsný obal otevřen až bezprostředně před použitím hřejivé náplasti. Tyto zdravotnické prostředky navíc obsahují aktivní uhlí a anorganické hydratované hlinítkřemičitany nebo křemelinu

Obr. 2. Schematické znázornění aplikace náplastových epikutánních testů ve formě netkané textilie (nahore) nebo polyuretanové fólie (dole). Převzato a upraveno podle (6)



(oxid křemičitý), které udržují vlhkost v náplasti. Mezi příklady takovýchto náplastí patří VOLTATHERM Hřejivá náplast úleva od bolesti zad, Herbacos VERAL HOT hřejivá náplast, WUNDmed Hřejivá náplast či 3M™ NEXCARE Hřejivá náplast, které poskytují teplo po dobu až 8 hodin (14–16). Po dobu až 15 hodin pak slibuje účinek kosmetický přípravek Herbaless Hřejivá náplast s kaštanem (17). Po použití hřejivých náplastí by se neměla aplikovat na stejné místo další náplast po dobu alespoň 24 hodin. Hřejivé náplasti na bázi elementárního železa není možné stříhat, ani by neměly přijít do kontaktu s vodou. Hřejivé působící náplasti není vhodné používat rovněž na predilekční oblasti u pacientů s rizikem vzniku dekubitů. Poradit by se s lékařem či lékárníkem měli také pacienti trpící obtížemi s krevním oběhem, těhotné ženy, pacienti s neuropatií, revmatickou artritidou či kožním onemocněním (např. ekzémem, lupénkou) a dále pacienti starší 65 let kvůli riziku spojenému s vyšší citlivostí pokožky.

Jako podpůrnou léčbu zejména bolesti zad, svalů a kloubů nebo také při ztuhlosti či přetížení svalů a šlach lze také použít chladivé náplasti. Tyto zdravotnické prostředky obsahují derivátově působící menthol. Příkladem chladivé náplasti je CANNADERM Menthola chladivá náplast (18). Tato hydrogelová náplast, tvořená polyakrylátem sodným a karbomerovým gelem, obsahuje také protizánětlivě působící konopný olej. Z náplasti se po vyjmutí ze sáčku odstraní průhledný film a přiloží na čistou pokožku v místě bolesti jednou až třikrát denně, přičemž náplast může být aplikována po dobu až 8 hodin. Dalším příkladem chladivé náplasti je chladivá hydrogelová náplast DERMAPLIC určená pro děti či kosmetický přípravek Capsicollé Bylinná chladivá náplast (19, 20). Stejně jako v případě hřejivých náplastí se chladivě působící náplasti nedoporučují u pacientů s rizikem vzniku proleženin.

Náplasti na akné

Akné představuje jedno z nejrozšířenějších dermatologických onemocnění dospělé populace postihující až 90 % adolescentů. Jedná se o chronické neinfekční androgen-dependentní zánětlivé onemocnění pilosebaceózní jednotky (21). Jedním z prostředků sloužících ke zmírnění projevů akné jsou náplasti proti akné. Tyto zpravidla hydrokoloidní náplasti

udržují optimální vlhkost, což podporuje hojení a zabraňuje praskání a pnutí pokožky. Díky své absorpční schopnosti dokážou pojmout přebytečné tekutiny a hnis z akné, čímž snižují zánět a urychlují proces hojení. Efektivitu tohoto procesu je možné sledovat přímo na náplasti, kde se díky absorpci tekutin tvoří malé mléčně zbarvené skvrny či vybouleniny (22, 23). Náplasti rovněž vytvářejí ochrannou bariéru, která chrání poškozenou kůži před bakteriální kontaminací, prachem a dalšími nečistotami. Tím se minimalizuje riziko vzniku jizev, neboť náplasti chrání oblast akné před dalším podrážděním. Příkladem je zdravotnický prostředek AnsCare Náplasti na akné, který je vybaven polopropustnou membránou z polyuretanu, jež vytváří optimální vlhkostní prostředí pro hojení (23). Náplast na bázi karboxymethylcelulózy a polyuretanového filmu je odolná vůči vodě a UV záření, přičemž každá náplast je navržena tak, aby vydržela aplikovaná přibližně 12 hodin. Mezi další hydrokoloidní náplasti na akné patří např. transparentní WUNDmed Náplast na akné (24). Příkladem náplasti s obsahem kyseliny salicylové, která díky exfoliačnímu a protizánětlivému účinku pomáhá čistit póry a zmenšovat velikost stávajících pupíků, jsou kosmetické přípravky Australian bodycare Náplasti na akné proti pupínkům či HYFAC Ošetřující náplasti na akné.

Náplasti chránící před komáry

Alternativu k repelentům nabízejí VIACELL K111 Náplasti chránící před komáry ve formě transparentní polyethylenové fólie s mikrobiobkami obsahujícími silice z rostlin *Eucalyptus globulus*, *Cymbopogon citratus* a *Pelargonium graveolens* (25). Tyto speciální náplasti se aplikují na oděv, tašky, stany, kočárky apod., přičemž nesmějí přijít do kontaktu s kůží či sliznicemi, jelikož mohou vyvolávat alergické reakce. Z tohoto důvodu je nezbytné si po aplikaci náplasti důkladně umýt ruce. Po nalepení se z náplasti uvolňují obsažené silice, jejichž vůně odpuzuje komáry. Pro optimální účinek je doporučeno náplast po nalepení přibližně každých 20 minut jemně poškrábat, aby došlo k opětovnému uvolnění silic. Tento produkt lze nalézt také mimo lékárny pod označením repelentní samolepky či samolepky proti komárům, které mohou být v různých grafických provedeních; některé z nich mohou být aplikovány i přímo na pokožku.

Závěr

Náplasti jsou zdravotnické prostředky, které mají nepostradatelnou funkci v ochraně různých typů ran a poranění. Současné zdravotnictví však využívá náplasti k upevnění dalších zdravotnických pomůcek, ke stanovení či kontrole různých patofyziologických stavů nebo také mohou mít náplasti derivační účinek, což lze uplatnit v tišení různých svalových

bolestí. V sortimentu většiny zařízení poskytujících lékárenskou péči je dostupná celá řada různých produktů a jejich správné použití vyžaduje znalost jejich specifických funkcí a vlastností. Pro farmaceuty a farmaceutické asistenty je zásadní nejen orientovat se v rozmanitosti dostupných náplastí, ale také umět zvolit a aplikovat správný typ náplasti v závislosti na potřebách klienta lékárny, což může výrazně zlepšit komfort pacientů.

LITERATURA

1. Vraníková B, Kováčik A. Zdravotnické prostředky v hojení ran II: Tradiční náplasti. Praktické lékárenství. 2022;18(4):141-145.
2. Vraníková B, Kováčik A. Zdravotnické prostředky v hojení ran III: Speciální typy náplastí. Farmacie pro praxi. 2023;19(1):38-43.
3. Vraníková B, Kováčik A. Zdravotnické prostředky v hojení ran IV: Hydrogelová krytí, hydrokoloidní krytí a hydrovlákna. Farmacie pro praxi. 2023;19(4):240-247.
4. Zdravotnické prostředky Zarys. [cited 2024 October 7]. Available from: <https://www.zarys.cz/>.
5. Zdravotnické prostředky Hartmann®. [cited 2024 October 4]. Available from: <http://www.lekarnahartmann.cz>.
6. Zdravotnické prostředky Lohmann & Rauscher Česká republika. [cited 2024 October 15]. Available from: <https://www.lohmann-rauscher.com/cz-cs>.
7. Vašutová K. Chrápání. Praktické lékárenství. 2010;6(4):207-208.
8. Hobzová M., Salzman R. Chrápání – stav život ohrožující? Medicína pro praxi 2017; 14(4):180-184.
9. Zdravotnické prostředky Cyndicate. [cited 2024 October 15]. Available from: <https://cyndicate.cz/portfolio/>.
10. Langerová M, Karlová I, Šternberský J. Epikutánní testy v praxi. Dermatologie pro praxi. 2011;5(3):171-174.
11. Zdravotnické prostředky AlfaVita. [cited 2024 October 15]. Available from: <https://alfavita.cz/>.
12. Self-heating patch. Patent no. CN103965840A. [cited 2024 October 15]. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN103965840A/en>.
13. Shao J, Li X, Li Y, Lin J, Huang P. Self-Heating Multistage Microneedle Patch for Topical Therapy of Skin Cancer. Advanced Materials. 2024;36(15):2308217.
14. Zdravotnické prostředky Haleon. [cited 2024 October 18]. Available from: <https://www.haleonhealthpartner.com/cs-cz/>.
15. Zdravotnické prostředky Recordati. [cited 2024 October 18]. Available from: <https://www.recordati.cz/>.
16. Zdravotnické prostředky 3M. [cited 2024 October 18]. Available from: https://www.3m.cz/3M/cs_CZ/p/c/zdravotnicke-vyroby/.
17. Kosmetické přípravky Herbalex. [cited 2024 October 18]. Available from: <https://www.herbalex.cz/>.
18. Kosmetické přípravky Cannaderm. [cited 2024 October 18]. Available from: <https://www.cannaderm.cz/>.
19. Zdravotnické prostředky Tým pro farmacii [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.tymprofarmacii.cz/>.
20. Zdravotnické prostředky Wooshin Labottach [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.wooshinmed.com/en/>.
21. Obrovská M. Volně prodejné přípravky na léčbu akné vulgaris. Dermatologie pro praxi. 2015;9(4):182-184.
22. BAND-AID® Brand Adhesive Bandages. [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.band-aid.com>.
23. Zdravotnické prostředky Anscare. [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.anscare.com/>.
24. Zdravotnické prostředky DestPharm. [cited 2024 October 20]. Available from: <http://www.destpharm.cz/cs>.
25. Zdravotnické prostředky Viacell. [cited 2024 October 7]. Available from: <https://www.viacell.cz>.



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

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

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

XXVIII. mezinárodní sympozium o medicíně chemii se letos konalo v Římě

Evropská federace pro medicíně chemii a chemickou biologii (EFMC) pořádala svoje tradiční sympozium (International Symposium on Medicinal Chemistry, ISMC) v Římě od 1. do 5. září 2024. EFMC je hlavní organizací evropské komunity medicíně chemie a chemické biologie, má 30 členských společností a přibližně 9 000 členů. Sympozium EFMC-ISMIC se koná vždy jednou za dva roky, je klíčovým sympoziem v oblasti medicíně chemie a objevování léčiv. Letos se sympozia zúčastnilo na 1 355 účastníků, a to jak z průmyslu (24 % účastníků), tak z akademické sféry (27 %), studenti tvořili 25 %, 12 % podíl měli vystavovatelé (dodavatelé chemikálií, výrobci laboratorních přístrojů, vydavatelé odborných publikací a periodik), vědci a postdoci 9 %. Z České republiky dorazilo

do italské metropole téměř 50 studentů, učitelů a vědců. Konference se konala v Palazzo dei congressi na jižním předměstí Říma Esposizione Universale di Roma, známé pod zkratkou EUR a také svou racionalistickou architekturou z mramoru a tufo z období vlády Mussoliniho. Hlavními tématy letošní konference byla chemická biologie (mj. cílení na RNA a RNA-regulační proteiny), objevování nových léčiv (např. peptidová léčiva) a nechyběla problematika aplikace výpočtové chemie při vývoji nových léčiv. Příští sympozium EFMC-ISMIC se bude konat 6. až 10. září 2026 v Basileji.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

52. mezinárodní konference Syntéza a analýza léčiv se vydařila

Na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové se ve dnech 19. a 20. září 2024 konala 52. konference Syntéza a analýza léčiv. Tato mezinárodní akce byla pořádána Farmaceutickou fakultou UK v Hradci Králové u příležitosti oslav 55 let od jejího založení. Spolupořadatelem byla Česká farmaceutická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, konkrétně Sekce syntetických léčiv a Sekce farmaceutické kontroly a bioanalýty. Konference „Syntéza a analýza léčiv“ byla původně koncipována od r. 1966 jako bilaterální česko-slovenská akce, kdy se místa konání konferencí pravidelně střídala v Čechách, na Moravě a na Slovensku, a organizátory akce byli členové sekce nejčastěji z farmaceutických fakult v Hradci Králové, v Bratislavě, a později i v Brně. Konference se stala významným místem pro setkávání odborníků z farmaceutických fakult, tehdejšího Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB) a dále pracovníků farmaceutického průmyslu, kteří se zabývali vývojem chemických léčiv jak z hlediska jejich syntézy, tak z hlediska jejich analytického hodnocení. Po rozdělení Československa se z tohoto vědeckého setkávání postupně stala mezinárodní akce s dosahem především na střední Evropu. Letošní konference v tomto trendu pokračovala, do Hradce přijelo celkem

81 účastníků z 8 zemí. Zastoupeny byly Česká republika, Slovensko, Polsko, Srbsko, Německo, Ukrajina, Turecko a Izrael. Předneseny byly 4 plenární přednášky (z nich byla jedna přednesena online), dále 16 krátkých sdělení a 45 plakátových sdělení. Obsahem těchto sdělení byly pokroky ve farmakochemii, organické a bioorganické chemii (problematika ftalocyaninů, vývoj antituberkulotik a cytostatik, genová terapie) a nové poznatky ve farmaceutické analýze a analytické chemii (automatizace analýz, novinky v chirální analýze). Po skončení bohatého odborného programu byl na čtvrteční večer připraven společenský večer v Pivovarských domech. Partnery konference byly firmy Pragolab, Shimadzu, Merck a Chromservis, bez jejichž finančního příspěvku by zabezpečení akce bylo velmi obtížné. Pozitivním jevem bylo poměrně velké zastoupení doktorandů. Poděkování za přípravu, organizaci a realizaci konference patří všem členům organizačního výboru. Další konferenci Syntéza a analýza léčiv bude v září 2025 pořádat Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity v Brně.

*prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
předseda organizačního výboru konference*



**VE ČTVRTÉM ČÍSLE
NAJDETE TYTO ČLÁNKY:**

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM

Čtenáři časopisu Farmacie pro praxi byli léta zvyklí na články navíc publikované v e-verzi. Obsah z větší části tvořily texty, které aktuálně vycházely v ostatních časopisech společnosti Solen – a u této tradice v inovovaném časopisu zůstáváme. Předplatitelé České a slovenské farmacie tedy po registraci a přihlášení na webu www.csfarmacie.cz s každým číslem získávají možnost přečíst si on-line ve formátu PDF několik dalších článků, které jinak zatím nejsou volně dostupné.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv

MUDr. Václav Boček, Ph.D., PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.

**Neurologie
pro praxi**

S přibývajícími farmakoterapeutickými možnostmi narůstá spektrum nežádoucích účinků (NÚ) a lékových interakcí (LI) jednotlivých léčiv používaných v neurologii. Kardiovaskulární NÚ a LI patří k častým a potenciálně život ohrožujícím stavům, kterým lze předcházet správnou indikací jednotlivých léčivých přípravků. Předkládaný přehledový článek se zaměřuje na výčet základních polékových komplikací jako arteriální hypertenze, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního vedení, ischemie myokardu a kardiomyopatie. Dále se v menší míře zabývá interakcemi neurologických léčiv s kardiologickými léčivými přípravky. Cílem každé farmakoterapie by měl být co nejšetrnější postup, dosažený s pokud možno co nejmenším množstvím přípravků a s ohledem na individuální dispozici pacienta. Důležitou roli při tom hraje mezioborová spolupráce, včetně kardiologa a klinického farmakologa či farmaceuta.

Lékové interakce v urologii u pacientů s hypertenzí

**PharmDr. Helena Šťastná Koblihová, Mgr. Jana Gallusová, PharmDr. Dalibor Černý, Ph.D.,
PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.**

**Urologie
pro praxi**

Léčiva používaná v denní praxi urologa mají vysoký potenciál farmakodynamických i farmakokinetických lékových interakcí. U pacientů léčených pro hypertenzi je třeba v rámci jednotlivých indikací pečlivě zvažovat výběr molekuly, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky ve smyslu navození hypertenze či posturální hypotenze. Obdobně u nemocných, kteří jsou již léčeni pro symptomy dolních močových cest, se doporučuje volit antihypertenziva, která primárně nepovedou ke zhoršení jejich příznaků. Článek shrnuje klinicky významné lékové interakce mezi antihypertenzivy a léčivy užívanými pro terapii hyperaktivního močového měchýře, benigní hyperplazie prostaty a interakce antiandrogenů.

Kratom – riziko pro dospívající

RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.

**Pediatric
pro praxi**

Kratom představuje na našem území novou rostlinnou drogu, jejíž užívání se masivně rozšířilo v populaci mladých dospělých. Kratom má unikátní farmakologický profil s převládajícím agonistickým působením na opioidní a α -2 adrenergní receptory. Zatímco jsou rizika akutní intoxikace kratomem relativně nízká, tak jsou rizika chronického užívání a rozvoje závislosti jsou podceňována. Článek shrnuje základní toxikologická a epidemiologická data o kratomu.

Fanconiho syndrom po podání ifosfamidů u pacientky s Ewingovým sarkomem

MUDr. Ondřej Lukáč

Onkologie

Ifosfamid je protinádorový lék ze skupiny alkylačních cytostatik, jenž zabudováním alkylové skupiny do řetězce DNA naruší replikaci nukleotidových řetězců. Jedná se sice již o historický medikament, jehož vznik se datuje do 70. let minulého století, ale stále se s ním běžně setkáváme v onkologické praxi, např. u nádorů kostí, sarkomů měkkých tkání, ale i recidivujících nonhodgkinských lymfomů či lymfomů CNS. Tato terapie je zatížena řadou nežádoucích účinků, z nichž ke klasickým akutním nežádoucím účinkům patří reverzibilní encefalopatie a hemoragická cystitida. V této kazuistice z německé kliniky bych se rád zaměřil na renální toxicitu ifosfamidů, respektive poškození proximálního tubulu, v jehož důsledku se může rozvinout až tzv. Fanconiho syndrom.



kongres Praktického lékárenství

**11.–12. 4. 2025
OLOMOUC**

PREZIDENT AKCE

■ PharmDr. Pavel Grodza

MÍSTO KONÁNÍ

■ Clarion Congress Hotel Olomouc / Jeremenkova 36, 779 00 Olomouc



Programové bloky:

- **Medicamenta nova**
Odborný garant:
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
 - **Kardiovaskulární onemocnění**
Odborná garantka:
prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA
 - **Léčebné konopí**
Odborná garantka:
PharmDr. Ing. Alžběta Dorota Dostálová
 - **Racionální léčba infekcí nehojících se ran**
Odborný garant: MUDr. Jan Stryja, Ph.D.
 - **Pokroky ve farmacii**
Odborný garant: PharmDr. Pavel Grodza
 - **Gastroenterologie – aktuality pro farmaceuty**
Odborný garant bude doplněn
- Program bude dále aktualizován.*

Registrace a další informace na: www.kongreslekarenstvi.cz

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro
kongresy
uvedené
v seznamu →



4x Česká a slovenská farmacie ve vaší schránce

4 body ČLnK s každým číslem (po vyplnění autodidaktického testu)

Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2025

1 050 Kč (4 čísla/rok)

Objednávejte

www.csfarmacie.cz
predplatne@solen.cz



Objev nových účinných látek v extraktech z *Ginkgo biloba*?

MUDr. Andrea Skálová

autorka je odbornou redaktorkou společnosti MeDitorial

Nedávné studie odhalily výrazné rozdíly v obsahu proanthokyanidinů (PAC) mezi různými produkty s extraktem *Ginkgo biloba* dostupnými na německém trhu. Tyto rozdíly jsou důsledkem odlišných výrobních procesů. Ačkoli dosud nebylo stanoveno, zda a do jaké míry PAC přispívají k celkové farmakologické nebo klinické účinnosti extraktů z ginkga, nelze vyloučit potenciální dopad na údajné přínosy různých obsahů v PAC. Hodnocení kvality různých extraktů z ginkga tak v budoucnu může zahrnovat i PAC.

Ginkgo biloba: historie a využití v moderní medicíně

Jinan dvoulaločný, *Ginkgo biloba*, je jedním z nejstarších stromů na planetě. V tradiční medicíně, zejména v Číně, se listy tohoto stromu po staletí využívají pro své léčivé vlastnosti. Moderní medicína pak začlenila produkty na bázi *Ginkgo biloba* do léčby kognitivních poruch včetně demence, zejména u starších pacientů.

Za hlavní účinné látky v extraktech z *Ginkgo biloba* jsou považovány flavonolové glykosidy a terpenové trilaktony. Ty jsou známy svými antioxidačními a neuroprotektivními účinky: zlepšují cirkulaci krve, chrání mozkové buňky před poškozením a pomáhají v terapii tinnitu či závratí.

„List z *Ginkgo biloba*“ je do lékopisu zařazen coby rostlinné léčivo stejně jako suchý, rafinovaný a kvantifikovaný extrakt z *Ginkgo biloba*. Speciální extrakt EGb 761 vyráběný z listů *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) pak podle Evropského lékopisu patří právě do skupiny kvantifikovaných extraktů. Jako aktivní markery odpovědné za klinickou účinnost jsou uvedeny flavonové glykosidy (22 až 27 %) a terpenové trilaktony, 2,6 až 3,2 % bilobalid a 2,8 až 3,4 % ginkgolidy A, B a C (počítáno na sušený extrakt). Celkově však tyto sloučeniny tvoří přibližně jen 30 % hmotnostní bilance suchého extraktu a lze tak předpokládat, že ke klinické účinnosti extraktu mohou přispívat i další obsažené látky.

Proanthokyanidiny (PAC): skrytý potenciál pro léčbu neurologických onemocnění

Recentní poznatky naznačují, že kromě flavonolových glykosidů a terpenových trilaktonů obsahuje *Ginkgo biloba* další bioaktivní látky, mezi něž patří proanthokyanidiny (PAC). Jedná se o skupinu flavonoidů, které vykazují antioxidační, protizánětlivé a neuroprotektivní účinky. Tyto látky mohou významně přispívat k farmakologickým účinkům *Ginkgo biloba*, zejména v kontextu léčby neurologických onemocnění. Zatímco obsah flavonolových glykosidů a terpenových trilaktonů je standardizován, PAC zůstávaly donedávna méně prozkoumané.

V rámci výzkumu zaměřeného na složení extraktu EGb 761 se autoři studie Kulic et al. (2022) (3) zaměřili na strukturní třídu proantokyandinů. Zjistili, že obsah proanthokyanidinů v extraktu z jinanu EGb 761 je přibližně 7 %.

Obsah PAC v různých extraktech z *Ginkgo biloba* může značně kolísat v závislosti na metodách výroby. Tento fakt vyzdvihuje důležitost přesného měření a regulace obsahu PAC, aby byla zajištěna účinnost a bezpečnost konečného produktu.

Studie Kulic et al. (2022) (1): Produkt-by-process koncept a jeho dopad na kvalitu EGb 761

Studie vedená Kulicem et al. v roce 2022 se zaměřila na tzv. „produkt-by-process“ koncept, který zdůrazňuje, že rozdíly ve výrobních procesech mohou výrazně ovlivnit složení extraktů, a tím i jejich farmakologické vlastnosti. EGb 761, patentovaný extrakt z *Ginkgo biloba*, slouží jako modelový příklad toho, jak důsledně řízené výrobní procesy mohou zajistit vysokou kvalitu a konzistenci extraktu.

EGb 761 je výsledkem komplexního vícefázového extrakčního procesu, který zajišťuje, že klíčové aktivní složky jsou přítomny ve standardizovaných koncentracích.

Jedním z nejdůležitějších závěrů této studie bylo, že EGb 761 obsahuje přibližně 6,98 % proanthokyanidinů (PAC), což je koncentrace srovnatelná s množstvím terpenových trilaktonů. Studie rovněž prokázala, že PAC v tomto extraktu vykazují extrémně vysokou uniformitu mezi jednotlivými šaržemi, což je klíčové pro zajištění konzistentní účinnosti přípravku. Standardní odchylka mezi 11 nezávisle analyzovanými vzorky byla pouze 0,42 %, což svědčí o vysoké kvalitě a stabilitě extraktu.

Metodologie použité ve studii Kulic et al. (2022)

K dosažení těchto přesných výsledků byly v rámci studie použity pokročilé analytické metody. Mezi ně patří vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) při vlnové délce 530 nm, specificky vyvinutá pro

V doporučených
postupech pro
léčbu demencí¹⁻⁴

Tebokan®

- **Demence**
ve stadiích mírné kognitivní poruchy,
lehké a středně těžké demence²
- **Vertigo a tinnitus**
cévního a involučního původu



1x denně

Tebokan 120 mg, potahované tablety: zkrácená informace o přípravku.

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje: 120 mg Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum (EGb 761) 35 - 67:1. **Indikace:** Syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence), jejímž hlavními symptomy jsou: poruchy paměti, poruchy koncentrace, depresivní nálada, vertigo, tinitus, bolesti hlavy. Okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály. Vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru. **Dávkování a způsob podání:** Syndrom demence: 1 – 2 potahované tablety denně, minimální doba léčby by měla být nejméně 8 týdnů, po tříměsíční terapii je třeba posoudit prospěšnost pokračování v léčbě. Okluzivní choroba periferních tepen: 1 potahovanou tabletu denně, minimálně po dobu 6 týdnů. Vertigo a tinitus: 1 potahovanou tabletu denně, léčba delší než 6 – 8 týdnů nepřináší další terapeutický prospěch. Užívání tablet je nezávislé na jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podávání přípravku Tebokan 120 mg se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let. Protože extrakty z Ginkgo biloba nejsou dostatečně prověřené v případech depresivní nálady a bolesti hlavy, které se nevyskytují v souvislosti se syndromem demence, může být Tebokan 120 mg užíván při těchto symptomech pouze pokud vezmeme v úvahu všechna potřebná bezpečnostní opatření. Jednotlivá hlášení naznačují možnost, že přípravky s obsahem Ginkgo biloba by mohly zvýšit sklon ke krvácení. Klinické studie neposkytují žádné důkazy o interferenci s krevní srážlivostí. Nicméně u pacientů s hemoragickou diatézou nebo pacientů užívajících antikoagulační léčbu je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Nelze vyloučit, že použití přípravků s Ginkgo biloba podporuje výskyt záchvatů u pacientů s epilepsií. Příčinná souvislost mezi těmito výsledky a užíváním přípravku nebyla prokázána. Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Žádné klinicky relevantní interakce nejsou dosud známy. V placebem kontrolované dvojité slepé studii, která byla provedena s 50 osobami s denní dávkou 240 mg speciálního extraktu EGb 761 v kombinaci s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyl prokázán žádný účinek na koagulační parametry (včetně PTT, Quick testu a doby krvácení). **Nežádoucí účinky:** Z jednotlivých hlášení: bolesti hlavy, krvácení z jednotlivých orgánů, mírné gastrointestinální potíže, kožní alergické reakce (zčervenání, otok, svědění). **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, D-76227 Karlsruhe, Německo. **Datum první registrace:** 30.4.2014. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Lék je též k dispozici v lékárnách bez receptu.

1) <https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/10/Alzheimerova-nemoc-a-jine-kognitivni-poruchy.pdf>

2) <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>

3) <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence>

4) Ralf Ihl, Lutz Frölich, Bengt Winblad, Lon Schneider, Alistair Burns, Hans-Jürgen Möller & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias (2011) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias, The World Journal of Biological Psychiatry, 12:1, 2-32, DOI: 10.3109/15622975.2010.538083

kvantifikaci proanthokyanidinů. Dále byly použity nukleární magnetická rezonance (1H-NMR) a hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (HRMS), které umožnily detailní analýzu složek extraktu a jejich kvantifikaci na molekulární úrovni. Tyto metody potvrdily, že PAC v EGb 761 jsou převážně dimery typu B až hexamery a vyšší polymery, složené především z delfinidinu, kyanidinu a menšího množství pelargonidinu.

Studie Germer et al. (2024) (2): Variabilita PAC v různých komerčních produktech

Na rozdíl od studie Kulic et al., která se zaměřila na složení jednoho patentovaného extraktu, se studie Germer et al. z roku 2024 zaměřila na variabilitu obsahu PAC v různých přípravcích s *Ginkgo biloba* dostupných na německém trhu. Tato recentní studie analyzovala 14 různých produktů a zjistila značné rozdíly v obsahu PAC, který se pohyboval od 0,3 % do 5,86 %.

Variabilita mezi jednotlivými šaržemi stejného produktu byla nízká, což naznačuje, že tyto rozdíly jsou především výsledkem odlišných výrobních procesů u různých výrobců. Uvedená zjištění jsou důležitá, protože ukazují, že produkty z *Ginkgo biloba*, které na první pohled vypadají podobně, mohou mít výrazně odlišné složení, což může ovlivnit jejich klinickou účinnost.

Klinické důsledky variabilního obsahu PAC

Výsledky studie Germer et al. mají přímé důsledky pro klinickou praxi. Různé produkty s *Ginkgo biloba* by mohly vykazovat různé farmakologické účinky v závislosti na obsahu PAC, což by bylo důležité zejména při léčbě neurologických onemocnění, kde by PAC mohly hrát klíčovou roli. Lékaři a farmaceuti by měli být opatrní při extrapolaci výsledků klinických studií z jednoho přípravku na jiný, protože rozdíly v obsahu PAC mohou vést k odlišným terapeutickým výsledkům. Například produkty s nižším obsahem PAC mohou mít omezenou neuroprotektivní účinnost, což může ovlivnit výsledky léčby u pacientů s kognitivními poruchami.

Regulace a potřeba standardizace

Studie kolektivu Germer et al. dále navrhuje zahrnout proanthokyanidiny do oficiálních specifikací pro extrakty z *Ginkgo biloba*. Současná regulace se zaměřuje především na flavonolové glykosidy a terpenové trilaktony, zatímco PAC, které mohou významně přispívat k účinnosti

extraktu, nejsou dostatečně zohledněny. To by mohlo vést k tomu, že některé produkty na trhu by mohly mít rozdílnou terapeutickou účinnost, což je zvláště důležité v případech, kdy jsou extrakty z *Ginkgo biloba* používány k léčbě takových onemocnění, jako je demence nebo mírná kognitivní porucha.

Budoucí výzkum: co nás čeká?

Ačkoli studie kolektivů Kulic et al. (2022) a Germer et al. (2024) poskytly cenné poznatky o variabilitě obsahu PAC a jejich vlivu na účinnost produktů s *Ginkgo biloba*, je stále mnoho oblastí, které vyžadují další výzkum.

Budoucí studie by se měly zaměřit na hlubší pochopení role PAC v klinické účinnosti těchto přípravků a na zjištění, jak mohou různé výrobní procesy ovlivnit nejen množství známých účinných látek extraktu, ale i množství PAC.

Další výzkum by měl také zkoumat interakce mezi PAC a jinými složkami extraktů z *Ginkgo biloba*, aby se lépe porozumělo tomu, jak tyto interakce ovlivňují celkovou farmakologickou účinnost. Vývoj nových analytických metod by mohl přispět k přesnějšímu měření těchto složek a k lepšímu porozumění jejich úlohy v terapii. Regulace a standardizace obsahu PAC v extraktech z *Ginkgo biloba* by v budoucnu mohla být další prioritou pro zajištění vysoké kvality a bezpečnosti těchto přípravků v klinické praxi.

Doporučení pro klinickou praxi

Na trhu je celá řada různých extraktů z *Ginkgo biloba* různé kvality a složení, ať už ve formě léčivých přípravků, nebo doplňků stravy. Je zřejmé, že lékaři a farmaceuti by měli věnovat zvýšenou pozornost výběru produktů s *Ginkgo biloba*, zejména pokud jde o terapii pacientů s diagnózami, jako jsou kognitivní poruchy, demence nebo vertigo či tinnitus. V takových případech by měl být zvolen registrovaný lék s definovaným obsahem hlavních známých účinných látek, tj. flavonolových glykosidů a terpenových trilaktonů, což je standard vycházející z Evropského lékopisu, kterým se řídí autority při řízení o udělení registrace. Registrace též zaručuje nepřítomnost pro lidský organismus škodlivých látek (např. kyseliny ginkgolové). Doplňky stravy jsou v podstatě potraviny a registračnímu řízení nepodléhají a nemohou v těchto případech nahradit registrované léky. Farmaceuti by měli být schopni informovat pacienty o možných rozdílech mezi jednotlivými produkty a pomoci jim vybrat ten nejvhodnější pro jejich specifické potřeby.

LITERATURA

1. Kulic Z, Müller WE, Eckert GP. The „product-by-process“ concept in *Ginkgo biloba* leaf extract EGb 761®: A key factor for consistency and quality. *Journal of Phytotherapy Research*. 2022;36(1):123-134.
2. Germer S, Ritter T, Wurglics M. Substantial Differences in Proanthocyanidin Contents among *Ginkgo biloba* Leaf Extracts in Herbal Medicinal Products obtained from the German Market. *Planta Medica*. 2024. DOI: 10.1055/a-2373-0190.
3. Kulić Ž, Ritter T, Röck B, et al. A Detailed View on the Proanthocyanidins in *Ginkgo* Extract EGb 761. *Planta Med*. 2022;88(5):398-404. doi: 10.1055/a-1379-4553.

Význam vitaminu C v prevenci poruch nervového a imunitního systému

Pavel Kostiuk¹, Lucie Kotlářová², Zdeněk Procházka¹

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy

²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

Pro funkci všech systémů lidského organismu má vitamin C nenahraditelný význam. Nejvyšší koncentrace vyžaduje nervový a imunitní systém. Vitamin C ovlivňuje rozvoj mozku svým vlivem na epigenetiku, zajišťuje antioxidační ochranu neuronů, je nepostradatelný pro tvorbu myelinových pochev a mozkových cév. Je potřebný pro syntézu neuromodulátorů a přenos signálů v mozku. Dlouhodobý nedostatek vitaminu C může vést ke strukturálním změnám a funkčním poruchám v mozku a rozvoji neuropsychiatrických onemocnění. Svou rolí při zajištění mnoha složek vrozené i adaptivní imunity přispívá vitamin C k ochraně organismu před bakteriálními, virovými i dalšími infekty. Proto má zásadní význam dostatečný příjem vitaminu C. Suplementace by se měla řídit individuální potřebou, kterou lze zjistit orientačním vyšetřením hladiny vitaminu v moči. Pro suplementaci je vhodná lipozomální forma, která zajišťuje dosažení vyšší biologické dostupnosti vitaminu C pro všechny systémy, včetně buněk nervového a imunitního systému.

Úvod

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) má nenahraditelný význam pro všechny systémy lidského organismu. Nervový a imunitní systém mají však v této závislosti na dostatečném zásobení askorbátem zvláštní postavení: pro zajištění svého fyziologického vývoje a funkce potřebují a kumulují řádově více vitaminu. Proto jsou obě tyto oblasti zvláště citlivé na deficit askorbátu. Oba systémy také úzce souvisí, jsou úzce propojeny v rámci neuroimunity. V tomto článku se proto budeme věnovat roli, kterou hraje askorbát především v centrálním nervovém systému a funkci imunity, a tím, k jakým poruchám může dojít při jeho deficitu. A zmíníme se i o tom, jak tento deficit odhalit a jak jej nejúčinněji kompenzovat.

Význam vitaminu C pro vývoj a funkci centrální nervové soustavy

Význam vitaminu C pro nervový systém je zásadní už v prenatální fázi vývoje (díky komplexnímu epigenetickému působení kyseliny askorbové, které spouští expresi genů spouštějících správně načasovaný vývoj orgánů), v průběhu dětství a dospívání a zajišťuje adekvátní funkci centrálního nervového systému (CNS) po celý život. Základní mechanismy, kterými askorbát působí, je možno rozdělit do tří skupin: 1/ antioxidační ochrana buněk a tkání a podpora jiných antioxidantů, 2/ funkce kofaktoru v mnoha základních biochemických reakcích (například v produkci neurotransmiterů) a 3/ epigenetická role, tedy aktivování či blokování exprese mnoha genů, nezbytných např. pro vývoj a funkci orgánů.

Centrální nervový systém potřebuje nejvíc vitaminu C

Centrální nervový systém pro svůj fyziologický vývoj v prenatální i postnatální fázi potřebuje mimořádně vysokou koncentraci vitaminu C. Koncentrace v mozkových buňkách je až několikasetnásobně vyšší než

v plazmě. Dokladem této mimořádné potřeby je fakt, že při závažném progresivním deficitu tohoto vitaminu, kdy postupně mizí askorbát z jednotlivých kompartmentů organismu, je mozek posledním místem, ve kterém vitamin ještě zůstává. K dosažení takového koncentračního gradientu je potřebný výkonný aktivní transport z plazmy do CNS. To zajišťují dva druhy transportních molekul: transportéry SVCT2 a GLUT1. Transportér SVCT2 přenáší vitamin C z plazmy přes plexus choroideus do mozkomíšního moku a dále do neuronů. Transportér GLUT1 přenáší vitamin C (ve formě dehydroaskorbátu) přes hematoencefalickou bariéru přímo do buněk CNS (1).

Neuroprotektivní působení

Všechny buňky mozku jsou ohroženy oxidačním stresem, který je způsoben reaktivními sloučeninami kyslíku (ROS) a dusíku (RNS). Tyto sloučeniny vznikají v průběhu buněčného metabolismu, ale jejich přebytek působí destruktivně. Vitamin C je významným neuroprotektivním antioxidantem, který chrání neurony i další buňky před ROS a RNS a navíc aktivuje i další antioxidanty. Vitamin C chrání i presynaptické i postsynaptické membrány, což je důležité pro uvolňování neurotransmiterů, které zprostředkují přenos signálů. Pokud je v neuronech nedostatek vitaminu C, vzniká v nich nebezpečná látka – malondialdehyd, která mozek vede k rozvoji neurodegenerativních onemocnění. Tento účinek má zásadní význam i během vývoje mozku v prenatální i postnatální fázi, kdy nízká ochrana neuronů následkem nedostatečné hladiny vitaminu C může vést k vývojovým vadám a poškození mozku (1, 2).

Vývoj mozku je zajišťován epigenetickým účinkem

Vitamin C má zásadní význam pro ochranu genetické informace: bylo prokázáno, že je potřebný pro funkci enzymů, zajišťujících epi-

genetické modifikace deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a histonů (nukleoproteinů, tvořících základ chromatinu v chromozomech). Tyto modifikace regulují expresi jednotlivých genů, což má zásadní význam pro organismus a jeho zdravý vývoj. Při nedostatku vitamínu C u těhotných žen je negativně ovlivněno přibližně 400 enzymů důležitých pro epigenetické regulace plodu a mohou vznikat různé vývojové vady CNS. Vitamin C zvyšuje expresi růstového faktoru BDNF (mozkového neurotrofického faktoru), který přispívá k rozvoji mozku. Tento faktor pak aktivuje enzym, který přispívá k přežití mozkových buněk i tím, že zvyšuje expresi enzymů endogenního antioxidačního systému v CNS (1, 3).

Vitamin C a kolagen: myelinové pochvy, mozkové cévy

Vitamin C je nezbytný pro syntézu kolagenu. Této syntézy se účastní jako kofaktor enzymu, který katalyzuje vznik struktury trojitě kolagenové šroubovice, dodávající cévám potřebné pružnosti. Proto má vitamin C zásadní význam i pro správný vývoj mozkových cév a tím i pro funkci CNS. Vitamin C také podporuje tvorbu myelinových pochv neuronů tím, že stabilizuje tzv. bazální laminu, potřebnou pro myelinizaci neuronů.

Tvorba neurotransmiterů, signalizace

Vitamin C je zapojen do adekvátního přenosu signálů mezi mozkovými neurony. Zúčastňuje se totiž jako kofaktor reakcí, ve kterých vznikají neurotransmitery dopamin, adrenalin a noradrenalin. Je potřebný také pro další procesy související se signalizací, například konverze dopaminu na noradrenalin. Vitamin C zajišťuje také adekvátní signalizaci zprostředkovanou dalšími typy receptorů (např. GABA a NMDA receptory). Nedostatek vitamínu C v mozku vede k různým poruchám signalizace, což může mít nebezpečné následky v oblasti emocí a může vést k rozvoji afektivních poruch (deprese, úzkost) a kognitivních poruch (1, 2).

Deficit vitamínu C a vývoj mozku

Vliv na vývoj mozku před narozením

Deficit askorbátu, způsobený nedostatečným zásobením organismu matky, má zásadní dopad na vývoj nervového systému plodu. Následkem vysoké metabolické aktivity plod produkuje velké množství ROS, což vede k oxidačnímu stresu, který ohrožuje vyvíjející se dětský mozek. Plod závisí výhradně na zásobování askorbátem od matky. S blížícím se porodem se zvyšuje potřeba vitamínu C u plodu; u novorozenců je plazmatická hladina askorbátu vyšší než u matek, což svědčí o velmi vysoké potřebě ochrany struktur CNS v této fázi. Vysoká hladina vitamínu v CNS splývá s vysokou rychlostí růstu mozku těsně před porodem a v prvních měsících po narození. V této fázi rychlého růstu je mozek mimořádně ohrožen poškozením způsobeným oxidačním stresem. Proto je dostatečné zásobení organismu matky antioxidanty během těhotenství a laktace velmi důležité. Deficit vitamínu C může vést např. k narušení epigenetiky a k poruchám vývoje mozkových struktur, například u syndromu ADHD (attention deficit hyperactive disorder) se tento deficit pokládá za jeden z možných etiologických faktorů. Kromě toho je nízký příjem vitamínu C během těhotenství spojen s omezením růstu plodu, perinatální úmrtností a nižší porodní

hmotností novorozenců, se zvýšeným rizikem předčasného porodu, preeklampsie a trvalými deficity v učení a paměti u dětí a dospívajících. Důsledky nedostatku vitamínu C in utero se mohou u dětí projevit s různým odstupem až po narození, kdy mohou být škody nevratné. Proto je tak důležitý příjem vitamínu C v těhotenství (1, 2).

Vliv na vývoj mozku v postnatálním období

Po narození se musí organismus adaptovat na extrémní změny mimo ochranné prostředí dělohy, jako je zvýšená koncentrace kyslíku, závislost na perorálním přísunu živin a vysoké tempo růstu s vysokou produkcí ROS. Nezralý antioxidační systém zvyšuje ohrožení mozkových buněk. Základním antioxidantem je v této situaci vitamin C obsažený v mateřském mléce. Proto je velmi důležitý dostatečný příjem vitamínu kojícími ženami. Řada studií ukázala, že až třetina kojících žen (např. v USA) má deficit vitamínu C, což má dlouhodobé negativní důsledky pro vývoj dětského mozku (3) a vznik onemocnění, jako je syndrom ADHD. Předčasný porod přispívá ke zvýšení oxidační zátěže nedonošeného dítěte. Nedonošené děti představují zvláště zranitelnou podskupinu, u které je antioxidační obrana (následkem nedostatečné hladiny vitamínu C) snížena, což ohrožuje fyziologický vývoj mozku, což opět ukazuje, jak důležitý je příjem vitamínu C matkami během laktace. První léta života představují dobu mohutného vývoje mozku, děti jsou v této fázi ohrožené oxidačním stresem s negativním dopadem na vývoj CNS. Proto je v tomto a dalších obdobích života dítěte tak důležitý příjem vitamínu C jako hlavního antioxidantu (1, 2).

Vitamin C a neuropsychiatrická onemocnění

Nedostatek vitamínu C ohrožuje nejen vývoj mozku v prenatálním období a po celé dětství a dospívání, ale je rizikovým faktorem vzniku neuropsychiatrických onemocnění, které mohou postihovat děti, dospívající i dospělé.

Chronický stres: rizikový faktor

Chronický stres je rizikovým faktorem řady onemocnění, která vznikají následkem stresem způsobených hormonálních a metabolických změn. Mezi tato onemocnění patří například afektivní poruchy jako je deprese. Proto jsou přínosné způsoby, jak ovlivnit tyto škodlivé, dlouhodobým stresem způsobené hormonální změny, například hyperkortizolemii. Klinické studie ukázaly, že suplementace vitamínu C může u jedinců trpících chronickým stresem snížit vysoké hladiny stresových hormonů (například právě kortizolu), což ukazuje potenciální roli suplementace tohoto vitamínu při zvládání hormonální dysbalance související se stresem. Vitamin C má mnoho různých biologických účinků, z nichž mnohé mohou hrát roli v reakci na stres. Připomeňme, že kyselina askorbová je látkou nezbytnou pro syntézu katecholaminů, které hrají významnou roli při reakci organismu na stres (4).

Depresivní a úzkostné poruchy

K onemocněním, jejichž riziko se zvyšuje nedostatkem vitamínu C, patří především poruchy nálady: depresivní a úzkostné poruchy. Riziko těchto chorob se zvyšuje nejen při hlubokém deficitu askorbátu, ale

LIPO C ASKOR

VYSOKÁ BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

Doplněk stravy s obsahem vitaminu C
s lipozomálním vstřebáváním (RosaCelip LD®)

**Dávkování nastavte pomocí testovacích
proužků, které jsou součástí balení!**

Uro C Kontrol je diagnostický zdravotnický prostředek in vitro (IVD),
který slouží k orientačnímu stanovení hladiny kyseliny askorbové v moči.



RosaCelip®
liposomal delivery



Informační servis: inPharm, e-mail: info@inpharm.cz, www.inpharm.cz

PREVAC

BRAŇTE SE NÁSTRAHÁM ZIMY

K PREVENCI A LÉČBĚ

- šetrná, přírodní léčba
- nežádoucí účinky nebyly zaznamenány
- pro děti i dospělé

Léčivý přípravek dle § 2, odst. 2, písm. g) Zákona
o léčivech č. 378/2007 Sb. Léčebné indikace:
**Prevence a léčba příznaků chřipkových
stavů, jako například horečky, bolesti
hlavy a svalů, kaše a bolesti v krku.**



Léčivý přípravek

už při tzv. neadekvátní hladině, definované jako koncentrace v plazmě nižší než 50 $\mu\text{mol/l}$. Nedostatek vitamínu C je u těchto pacientů častý. Studie ukázaly, že svůj efekt může u těchto nemocných mít suplementace vitamínu C. U pacientů s projevy deprese a se závažným deficitem v pásmu skorbutu vedla suplementace k ústupu depresivních příznaků, došlo ke zlepšení nálady, což naznačuje, že vitamin C může být u depresivních pacientů s deficitem účinný jako adjuvans při léčbě deprese a součást prevence těchto stavů (5–11).

Neurodegenerativní onemocnění

Riziko rozvoje neurodegenerativních procesů, především Alzheimerovy nemoci, úzce souvisí se zvýšenou produkcí ROS v průběhu stárnutí mozku; zároveň s věkem klesá i hladina vitamínu C v organismu, protože se zvyšuje jeho spotřeba na neutralizaci oxidativního stresu ve všech kompartmentech organismu. Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence; je to progresivní neurodegenerativní onemocnění, které vede k dalekosáhlé ztrátě paměti, kognitivnímu poklesu a může skončit fatálně. Jde o heterogenní onemocnění, charakterizované ukládáním β -amyloidu, který přestává být solubilní a po agregaci tvoří jádro neuritických plaků, dále degenerace tau proteinu a tvorba tzv. neurofibrilárních klubek (tangles). Součástí patofyziologického procesu je oxidativní stres a zánětlivá reakce, výsledkem je zánik neuronů a demence. Studie ukázaly, že s mírou nedostatku vitamínu C se zhoršuje prognóza pacientů. Již mírný deficit askorbátu zvyšuje riziko agregace β -amyloidu. Tato zjištění zdůvodňují roli dostatečné suplementace vitamínu C v prevenci demence u osob se sníženou hladinou askorbátu (12).

Vitamin C a imunita

Neuroimunitní systém

Nervový a imunitní systém jsou úzce propojeny, což má zásadní význam pro ochranu mozkových buněk před patogeny. Neuroimunitní systém, tedy imunitní mechanismy v rámci centrálního nervového systému, udržuje selektivně propustnou hematoencefalickou bariéru, mobilizuje obranu proti patogenům a zprostředkovává hojení poškozených neuronů. Je složen především z gliových a žírných buněk; během neuroimunitní reakce mohou však některé další imunitní buňky překročit hematoencefalickou bariéru, aby mohly reagovat na patogeny přítomné v mozku (13). Proto ochrana nervového systému před bakteriálními a virovými infekcemi je velmi důležitým aspektem; vitamin C hraje ve funkci antiinfekční obrany významnou roli.

Vitamin C a antibakteriální imunita

Důležitost dostatečného zásobení vitaminem C pro imunitní funkce je známá. Lidé s nedostatečným příjmem tohoto vitamínu jsou nejen náchylní k častým infekcím, ale i průběh infekčních chorob je u nich závažnější, navíc mají zvýšené riziko vzniku různých chronických chorob. Pro antibakteriální imunitu má základní význam bariérová funkce sliznic a kůže, která je na vitamín C závislá. Dostatečná hladina vitamínu C dále podmiňuje funkci všech druhů leukocytů. Hladina vitamínu C v těchto buňkách je za normálních okolností až stonásobně vyšší než v plazmě.

Součástí antimikrobiální imunity je migrace fagocytů do ložiska infekce. Lokální antigen prezentující buňky (APC) přenášejí informaci o patogenu T lymfocytům, které působí cytotoxicky na bakterie. Th1 lymfocyty aktivují makrofágy k zabíjení bakterií. Aktivace B lymfocytů (podporovaná Th2 lymfocyty) vede k produkci protilátek. Funkce všech uvedených buněk závisí na dostatečné hladině vitamínu C (14).

Vitamin C a protivirová imunita

Obdobně jako protibakteriální imunita i obrana proti virovým infekcím je také závislá na dostatečné hladině vitamínu C. Významná je opět bariérová funkce (především sliznic), jejíž účinnost je závislá na zásobení buněk askorbátem. Důležitým faktorem nespecifické protivirové imunity je interferon (IFN I. typu). Významnou složkou jsou dále NK buňky („přirození zabíječi“). Fagocytózu virů zajišťují makrofágy. Účinným protivirovým nástrojem získané imunity jsou protilátky produkované B lymfocyty. Významnou roli ve specifické protivirové imunitě hrají cytotoxické (CD8+) T lymfocyty. Pro všechny tyto složky protivirové imunity je potřebná dostatečná hladina vitamínu C (14).

Význam příjmu vitamínu C pro kvalitní funkci imunity byl prokázán v řadě studií, které ukázaly jak jeho důležitost v protiinfekční prevenci, tak jeho význam jako součásti léčby infekčních onemocnění. Ukázalo se, že osoby s infekčními chorobami často trpí deficitem vitamínu C, a suplementace tohoto vitamínu vede k odstranění tohoto deficitu a zlepšení klinického obrazu. Deficit askorbátu, který často předchází vzniku infekčních onemocnění, je samotným průběhem těchto chorob dále prohlubován v důsledku zvýšené spotřeby vitamínu doprovázející intenzivnější metabolismus v průběhu zánětu. To je i důvodem, proč jsou požadavky na jeho suplementaci jako součásti léčby infekčních onemocnění podstatně větší než dávky preventivní (15, 16).

Deficit vitamínu C je častý a lze jej odhalit

Definice a výskyt snížených hladin

Za normální hladinu vitamínu C v plazmě byly obvykle označovány hodnoty vyšší než 28 $\mu\text{mol/l}$, jako hypovitaminóza hodnoty mezi 11 a 28 $\mu\text{mol/l}$ a jako deficit pod 11 $\mu\text{mol/l}$. Hladina pod 28 mikromolů/l se považuje za sníženou C (17). Nověji se rozlišuje pět pásem hladiny vitamínu C (18): deficit (pod 11 $\mu\text{mol/l}$), pásmo hypovitaminózy (11 až 29 $\mu\text{mol/l}$), pásmo neadekvátní hladiny (30 až 49 $\mu\text{mol/l}$), pásmo adekvátní hladiny (50 až 69 $\mu\text{mol/l}$) a pásmo plné saturace (od 70 $\mu\text{mol/l}$ výše). Toto vymezení hranic bylo navrženo podle pravidel americké iniciativy zaměřené na zdravou výživu (Nutrition and Healthy Eating, Healthy People 2030). V této koncepci je výše posunuta hranice adekvátní hladiny a byla nově (na základě novějších výzkumů potřeb vitamínu C pro lidský organismus) definována hladina odpovídající plné saturaci organismu. Nedostatečná plazmatická hladina vitamínu C (deficit, hypovitaminóza, neadekvátní hladina) je podle této koncepce koncentrace do 49 $\mu\text{mol/l}$. Uvedená studie (18) ukázala, že ve zkoumané populaci se plná saturace vyskytovala pouze u necelé pětiny jedinců mužského a u přibližně třetiny ženského pohlaví. Také v dětském věku je velmi častý deficit vitamínu C, a to i ve vyspělých zemích. Jak ukázaly průzkumy hladin vitamínu C u dětí, například studie NHANES (National Health

and Nutrition Examination Survey), provedená v letech 2003–2004 ve Spojených státech, hladina pod 28 $\mu\text{mol/l}$ se vyskytuje u téměř 20 % dětí a dospívajících ve věkové skupině 6–19 let (19). Zásadní vliv na hladinu vitamínu C mají i prodávající onemocnění, především chronická, spojená s prozánětlivým stavem, například infekční choroby. Jak ukázal v roce 2021 publikovaný výzkum saturace vitamínem C u českých hospitalizovaných dětí, přibližně tři čtvrtiny vyšetřovaných dětí hospitalizovaných především pro zánětlivá onemocnění dýchacích cest, gastrointestinálního traktu a ledvin mělo deficit vitamínu C (20).

Jak orientačně zjistit deficit vitamínu C

Laboratorní měření hladiny vitamínu C v séru kapalinovou chromatografií je náročné na přístrojové vybavení a u nás se běžně neprovádí. Pro orientační stanovení saturace organismu je vhodným vodítkem orientační metoda stanovení koncentrace vitamínu C v moči, která je v České republice dostupná ve formě indikátorových proužků Uro C-Kontrol (InPharm, ČR). Tato metoda je založena na principu indikátoru, měnícího barevný odstín úměrně hladině vitamínu C; odstín se porovnává s barevnou stupnicí. Hladina vitamínu C v moči je úměrná celkové saturaci organismu vitamínem C a na základě této informace je možno přiměřeně dávkovat potřebnou suplementaci.

Suplementace vitamínu C, výhody lipozomální formy

Jak bylo uvedeno, výskyt nedostatečné saturace organismu vitamínem C je častý. Obecná pravidla doporučených denních dávek (do věku 4 měsíců 50 mg, od 4 do 12 měsíců 55 mg, od 1 do 4 let 60 mg, 4–7 let 70 mg, 7–10 let 80 mg, 10–13 let 90 mg, od 13 let 100 mg, u dospělých 100 mg, u gravidních 110 mg, u kojících žen 150 mg) neberou v úvahu značnou frekvenci deficitu vitamínu C ve všech věkových skupinách, ani další faktory, které snižují hladinu askorbátu v organismu. K těmto faktorům patří například období dospívání, zvýšená spotřeba vitamínu psychickou a fyzickou zátěží, neprospívání, nechutenství, zánětlivé a infekční choroby. Zdrojem vitamínu C by měla být primárně výživa, především syrové ovoce a zelenina (u kojených dětí je důležitý

dostatečný příjem vitamínu C matkou). Vhodným řešením je zjištění individuální potřeby vitamínu (umožňují ji zmíněné detekční proužky pro orientační stanovení koncentrace v moči) a v případě deficitu doplnění stravy suplementací ve formě vhodných doplňků stravy, dávkovaných na základě průběžné kontroly koncentrace v moči. Jak ukázaly farmakoeconomické studie, vstřebávání běžných perorálních forem vitamínu C je omezeno kapacitou střevních transportních molekul. Pro kompenzaci deficitu, v období psychické či fyzické zátěže či v rizikových obdobích, například zvýšeném ohrožení infekty, je vhodné zvolit lipozomální formu (např. přípravky řady Lipo-C-Askor, jejichž balení obsahuje také zmíněné detekční proužky Uro C-Kontrol). Vstřebávání lipozomálních forem, díky odlišnému mechanismu absorpce (přes Peyerovy plaky, enterocyty a lymfatický systém), je podstatně vyšší, což umožňuje dosažení větší biologické dostupnosti pro buňky a tím i zajištění fyziologické funkce všech systémů.

Závěr

Pro lidský organismus má vitamin C nenahraditelný význam. Nejvyšší množství potřebuje pro svou funkci nervový a imunitní systém, a proto je dostatečné zásobení tímto vitamínem pro prevenci poruch funkce těchto systémů zvláště důležité. Vitamin C ovlivňuje rozvoj mozku, zajišťuje jeho antioxidační ochranu, tvorbu myelinových pochv a mozkových cév, syntézu neuromodulátorů a přenos signálů. Dlouhodobý nedostatek vitamínu C může vést ke strukturálním změnám a funkčním poruchám mozku a rozvoji neuropsychiatrických onemocnění. Pokud jde o imunitní systém, zajišťuje vitamin C správné fungování složky vrozené i adaptivní, bakteriální a antivirové obranyschopnosti. Proto má dostatečný příjem vitamínu C i pro imunitu zásadní význam. Poměrně překvapivým zjištěním je, že deficit tohoto vitamínu se vyskytuje velmi často i v rozvinutých zemích. Suplementace by se měla řídit individuální potřebou, kterou lze zjistit orientačním vyšetřením hladiny vitamínu v moči. Pro doplňování chybějícího vitamínu je výhodná lipozomální forma, umožňující dostatečnou dostupnost pro všechny systémy, včetně nervového a imunitního, které askorbát nejvíc potřebují.

LITERATURA

- Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter (SVCT2). *Free Radic Biol Med*. 2009;46:719–730.
- Tveden-Nyborg P. Vitamin C deficiency in the young brain – findings from experimental animal models. *Nutrients*. 2021;13:1685.
- Coker SJ, Smith-Diaz CC, Dyson RM, et al. The epigenetic role of vitamin C in neurodevelopment. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1208.
- Beglaryan N, Hakobyan G, Nazaretyan E. Vitamin C supplementation alleviates hypercortisolemia caused by chronic stress. *Stress Health*. 2024;40(3):e3347. doi: 10.1002/smi.3347.
- Plevin D. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020;20:315.
- Ferreira NR, Vitorino C, Fortuna A. From antioxidant to neuromodulator: The role of ascorbate in the management of major depression disorder. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115300.
- Amr M, El-Mogy A, Shams T, et al. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;12:31.
- Aburawi SM, Ghambirlou FA, Attumi RA, et al. Effect of ascorbic acid on mental depression drug therapy: clinical study. *J Psychol Psychother*. 2014;4:131.
- Gautam M, Agrawal M, Gautam M, et al. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry*. 2012;54:244–247.
- Moritz B, Schmitz AE, Rodrigues ALS, et al. The role of vitamin C in stress-related disorders. *J Nutr Biochem*. 2020;85:108459.
- Chen M, Luo H, Han Y, et al. Higher ascorbic acid levels are associated with lower depression prevalence in US adults: a case-control study. *Front Nutr*. 2024;11:1324835.
- Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:921–929.
- Nutma E, Willison H, Martino G, et al. Neuroimmunology – the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 2019;197:278–293.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211.
- Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:263–266.
- Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64:212–219.
- Cahill L, Corey PN, ElSohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol*. 2009;170:464–471.
- Crook J, Horgas A, Yoon S-J, et al. Insufficient Vitamin C levels among adults in the United States: Results from the NHANES Surveys, 2003–2006. *Nutrients*. 2021;13:3910.
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1252–1263.
- Boženský J, Kopřiva F, Kotlářová L, Kostíuk P, et al. Vitamin C, antiinfekční imunita a problematika snížených hladin u dětí. *Pediatr Praxi*. 2021;22(2):98–104.



**ZÍSKEJTE BODY
V RÁMCI CELOŽIVOTNÍHO
VZDĚLÁVÁNÍ LÉKÁRNÍKŮ**

Autodidaktický test

V každém čísle najdete autodidaktický test, který ověří, jak pečlivě jste pročetli publikované články. Test se skládá z 20 otázek, na každou existuje alespoň jedna správná odpověď.

Při 70% správnosti vašich odpovědí můžete získat **4 body** do kontinuálního vzdělávání ČLnK.

K autodidaktickému testu mají přístup pouze aktuální předplatitelé časopisu.

Pro úspěšné zapsání bodů do databáze ČLnK je nutné, abyste měli ve svém předplatitelském profilu **správně vyplněné členské číslo ČLnK**. Test najdete po přihlášení a ověření předplatného na webu **www.csfarmacie.cz**.

Odpovědi vyplňujte do **28. 2. 2025**. Řešení najdete v příštím čísle.

1 Farmakologická profylaxe průjmu vyvolaného cytostatiky:

- a) není až na výjimky (vinkristin) standardně doporučována.
- b) není až na výjimky (irinotekan, neratinib) standardně doporučována.
- c) je standardně doporučována u režimů s vinkristinem.
- d) je až na výjimky (irinotekan, neratinib) standardně doporučována.

2 Zácpa:

- a) je jen vzácně toxicitou limitující dávkování, s výjimkou taxanů, především paklitaxelu.
- b) je poměrně běžnou toxicitou limitující dávkování u irinotekanu.
- c) je běžnou toxicitou limitující dávkování, především u fluorouracilu.
- d) je jen vzácně toxicitou limitující dávkování, s výjimkou vinca alkaloidů, především vinkristinu.

3 U pacientů léčených režimy s bolusovým podáváním fluorouracilu:

- a) se rutinně doporučuje profylaxe průjmu vyvolaného cytostatiky.
- b) je pro prevenci orální mukozitidy doporučena orální kryoterapie a chlazení v průběhu aplikace a po ní.
- c) na rozdíl od infuzního podání prakticky nedochází k rozvoji orální mukozitidy.
- d) je riziko rozvoje orální mukozitidy nejvyšší, podobně jako u bleomycinu, doxorubicinu, cytarabinu.

4 Srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí levé komory je definováno jako:

- a) EF LK ≤ 20 %
- b) EF LK ≤ 30 %
- c) EF LK ≤ 40 %
- d) EF LK ≤ 50 %

5 Mezi základní doporučená léčiva pro pacienty se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory nepatří:

- a) sakubitril-valsartan

- b) digoxin
- c) nebivolol
- d) empagliflozin

6 Sakubitril-valsartan je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro pacienty:

- a) EF LK ≤ 35 %
- b) EF 41–49 %
- c) EF LK ≥ 40 %
- d) bez ohledu na EF LK

7 Nitrosaminy jsou sloučeniny vznikající:

- a) v kyselém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů.
- b) v bazickém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů.
- c) v kyselém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních či terciárních alkoholů.
- d) v kyselém prostředí reakcí síranů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů.

8 Zdrojem nitrosaminů ve farmaceutické výrobě mohou být:

- a) nevhodné syntetické postupy, popř. i některé reaktivní sloučeniny.
- b) kontaminovaný vzduch, kontaminovaná voda.
- c) některé meziproducty, používané při výrobě farmaceutických substancí.
- d) nevhodné hygienické návyky a chování personálu.

9 Nitrosaminy vznikající při výrobě léčivého přípravku je:

- a) téměř nemožné z léčivého přípravku odstranit.
- b) možno z léčivého přípravku velmi snadno odstranit.
- c) možno pro lidské zdraví hodnotit jako naprosto nezávadné příměsi.
- d) důležitá záležitost pouze pro regulační orgány.

10 Vyberte správné tvrzení:

- a) Pacienti s chronickým onemocněním plic vykazují vyšší míru adherence, než je tomu v případě jiných chronických onemocnění (např. nádorová onemocnění).

- b) Až 90 % pacientů zachází se svým inhalátorem nesprávným způsobem.
- c) Správnost inhalační techniky je ovlivněna mnoha faktory (např. věkem, vzděláním).
- d) Inhalační léčba nepředstavuje výraznou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém.

11 Vyberte správné tvrzení:

- a) Použití různých dotazníků/kontrolních listů pro hodnocení inhalační techniky usnadňuje porovnání výsledků jednotlivých studií.
- b) Pro hodnocení inhalační techniky u různých inhalačních systémů je dostupný univerzální validovaný nástroj.
- c) V rámci analyzovaných prací převažovaly publikace, ve kterých byla inhalační technika hodnocena validovaným nástrojem.
- d) Rozšířená verze TAI (Test of Adherence to Inhalers) je primárně určená pro hodnocení zdravotnickými pracovníky a napomáhá určit klinické aspekty non-adherence.

12 Vyberte správné tvrzení:

- a) Diskus se řadí mezi jednodávkové inhalátory suchého prášku.
- b) Respimat se řadí mezi inhalátory produkující jemnou mlžinu.
- c) Ellipta se řadí mezi vícedávkové inhalátory suchého prášku.
- d) Aerosphere se řadí mezi tlakové aerosolové inhalátory.

13 Vyberte pravdivá tvrzení o antidepresivech při terapii BPSD (behaviorálních a psychologických symptomů demence):

- a) Antidepresiva jsou obecně u této populace více riziková než antipsychotika.
- b) Tricyklická antidepresiva jsou u této populace nevhodná.
- c) Citalopram a escitalopram mají výraznější proarytmogenní efekt.
- d) Sertralin je antidepresivum s vyšším interakčním potenciálem a z tohoto důvodu není u populace s demencí doporučován.

14 Vyberte pravdivé tvrzení o skupině antipsychotik při terapii BPSD (behaviorálních a psychologických symptomů demence):

- a) Podávání antipsychotik u této populace zvyšuje mortalitu.
- b) Tiapridal a melperon jsou součástí mezinárodních doporučení terapie BPSD.
- c) Pacienti s demencí s Lewyho tělísky jsou na účinky antipsychotik více citliví.
- d) Terapie antipsychotiky je první volbou při terapii deliria.

15 O inhibitech acetylcholinesterázy platí, že:

- a) mezi nimi nejsou v rámci výskytu nežádoucích účinků větší rozdíly.
- b) nejčastěji se u nich vyskytují gastrointestinální nežádoucí účinky.
- c) nejčastěji se u nich vyskytují kardiovaskulární nežádoucí účinky.
- d) jsou kardiovaskulárně bezpečnější než memantin.

16 Pacientovi s kontaktní dermatitidou byla zavedena kanyla a je třeba ji zajistit fixační náplastí. Místo vpichu je navíc neustále nutné vizuálně kontrolovat. Jaké parametry by měla splňovat použitá fixační náplast?

- a) transparentnost pro vizuální kontrolu místa vpichu
- b) možnost aplikace na vlhkou pokožku
- c) specifické tvarování pro upevnění kanyly
- d) obsah hypoalergenního materiálu

17 Jak lze popsat účinek náplastí proti chrápání?

- a) mechanicky rozevírají nosní cesty dýchací
- b) snižují vibrace tkáně měkkého patra
- c) zvyšují vlhkost v oblasti nosu
- d) podporují hlubší spánek prostřednictvím aromaterapie

18 Které z následujících tvrzení o náplastech proti komárům je pravdivé?

- a) Náplast po aplikaci uvolňuje mikrotobolky s repelentními silicemi.
- b) Náplast proti komárům je vhodné aplikovat jak na kůži, tak i na oděv.
- c) Náplast proti komárům vyžadují pravidelné poškrábání pro obnovu účinku.
- d) Náplast proti komárům obsahují přísady neutralizující komář sliny.

19 Mezi bakteriální původce bolesti v krku lze zařadit:

- a) *Streptococcus pyogenes* skupiny A
- b) *Streptococcus pyogenes* skupiny C a G
- c) Chlamydie
- d) *Campylobacter*

20 Zásadními léčivy pro léčbu pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory jsou:

- a) SGLT2 inhibitory
- b) betablokátory
- c) vericiguat
- d) ACE inhibitory

Správné odpovědi z testu číslo 3/2024: 1. b, d; 2. b, d; 3. a, c; 4. b, c; 5. b, d; 6. a, c; 7. a; 8. b; 9. a, b; 10. a; 11. d; 12. c; 13. d; 14. d; 15. a, c; 16. c; 17. c; 18. a, b, c, d; 19. a, b, d; 20. a, d.

Předseda redakční rady:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Užší redakční rada:

PharmDr. Tünde Ambrus, Ph.D.

PharmDr. Pavel Grodza

PharmDr. Petr Horák

doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

doc. PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

PharmDr. Anna Oleárová, Ph.D., MPH, MBA (SR)

Širší redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.

PharmDr. Tereza Hendrychová, Ph.D.

PharmDr. Petr Kastner, Ph.D.

PharmDr. Sylva Klovřzová, Ph.D.

doc. PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA

Mgr. Jana Martinásková

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

PharmDr. Marie Zajíčková

prof. PharmDr. Pavel Mučaji, Ph.D. (SR)

prof. PharmDr. Tomáš Tesař, Ph.D., MPH, MBA,

mimoriadny profesor (SR)

prof. Jindrich Henry Kopecek, Ph.D., D. Sc. (U.S.A.)

prof. Dr.Pharm.Sci. Dariusz Matosiuk (Poland)

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.

Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

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

tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Martina Osecká

Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

tel: +420 724 984 450

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (4 čísla) včetně poštovného na rok 2025 je 1 050 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,

e-mailem: predplatne@solen.cz,

telefonem: +420 734 254 064

Registrace MK ČR pod číslem E 36 14

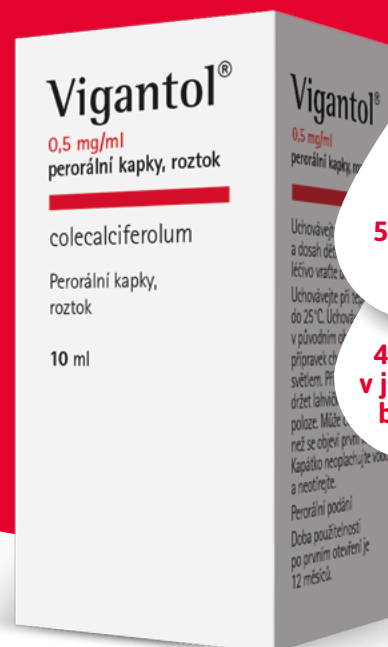
ISSN 1210-7816 (print), ISSN 1805-4439 (on-line)

Citační zkratka: Čes. slov. Farm.

Časopis je indexován v:

Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR, a je excerpován v databázích SCOPUS, EMBASE / excerpta Medica, MEDLINE / Index Medicus, EBSCO publishing – MEDLINE Complete, Chemical Abstracts, Chemical Titles, Analytical Abstracts, INIS Atomindex, International Pharmaceutical Abstracts.

PREVENCE A LÉČBA PRO DĚTI I DOSPĚLÉ



1 gtt
500 I.U.

400 gtt
v jednom
balení

- Optimální sérová hladina kalcidiolu 75 nmo/l (30 ng/ ml)¹
- Při prevenci nedostatku vitamínu D3 1-2 kapky denně²

Zkrácená informace o přípravku Vigantol 0,5 mg/ml, perorální kapky, roztok.

Složení: 1 ml roztoku (40 kapek) obsahuje 0,5 mg colecalfiferolum (20 000 IU vitamínu D₃); 1 kapka obsahuje 500 IU vitamínu D₃. **Indikace:** Prevence křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, prevence křivice u předčasně narozených novorozenců, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s malabsorpcí, léčba křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, léčba hypoparatyreózy a pseudohypoparatyreózy, podpůrná léčba osteoporózy u dospělých. **Dávkování:** Prevence křivice u novorozenců a dětí do 1 roku věku: 1 kapka denně od 2. týdne věku do konce 1. roku věku; předčasně narození novorozenci: 2 kapky denně od 2. týdne věku. Prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem: 1–2 kapky denně; prevence deficitu vitamínu D spojená s malabsorpcí: 6–10 kapek denně; léčba křivice a osteomalacie: 2–10 kapek; léčba hypoparatyreózy a pseudohypoparatyreózy u dospělých: 10 000–200 000 IU vitamínu D; podpůrná léčba osteoporózy: 2–6 kapek denně. Při dlouhodobé léčbě denní dávkou vitamínu D nad 1 000 IU musí být monitorovány sérové hladiny kalcia zejm. u novorozenců a kojenců. **Těhotenství a kojení:** Během těhotenství a kojení je potřebný dostatečný příjem vitamínu D. Nejsou údaje o akutní a chronické toxicitě vitamínu D u těhotných žen. **Způsob podání:** Nakapat na lžici; u kojenců a malých dětí nakapat na lžici kaše nebo mléka. Při kapání nutno držet lahvičku ve svislé poloze. **Kontraindikace:** Při hypersenzitivitě na složky přípravku, při hyperkalcémii, hypervitaminóze D, renální osteodystrofií s hyperfosfatemií. Zvláštní pozornost je nutná u léčby thiazidovými diuretiky, při anamnéze ledvinových kamenů a sarkoidóze. **Nežádoucí účinky:** Frekvence není známa. Jsou následkem hyperkalcémie po předávkování až s akutními následky (srdeční arytmie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolesti hlavy, bolesti břicha a dehydratace, poruchy vědomí) a chronickými následky (polyurie, polydipsie, nechutenství, ztráta hmotnosti, tvorba ledvinových kamenů, nefrokalcinóza, extraoseální kalcifikace). **Interakce:** Vitamin D3 může zvýšit účinnost a toxicitu kardiotonik. Současné užívání přípravku Vigantol a thiazidových diuretik zvyšuje riziko hyperkalcémie. Kombinace s metabolity či analogy vitamínu D je možná jen ve výjimečných případech a při současném monitorování hladin kalcia. Rifampicin a isoniazid: mohou zvyšovat metabolismus vitamínu D3 a snížit jeho účinnost. Vysoké dávky vitamínu D mohou způsobit hyperkalcémii, zvýšit cholesterolémii, snížit aktivitu alkalických fosfatáz, vyvolat sklon k alkalóze. V průběhu léčby se nedoporučuje podávat léky s obsahem hořčiku a hliníku. **Předávkování:** ukončit užívání přípravku a zahájit rehydrataci. **Druh obalu:** kapací lahvička z hnědého skla (10 ml). **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/1140/93-C. **Datum poslední revize textu:** 3. 5. 2023

Výdej na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Procter & Gamble Czech Republic s.r.o., Ottova 402, 269 01 Rakovník

MAT-CZ-VIGANTOL-21-000010

1. van Groningen L et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2010 Apr;162(4):805–11.
2. Vigantol 0,5 mg/ml perorální kapky, roztok, SmPC. Datum poslední revize textu 3. 5. 2023.



Wobenzym®

enterosolventní tablety

OPĚT
DOSTUPNÝ
PRO ČESKÉ
PACIENTY



Jediný
lék pro
systémovou
enzymoterapii*



* dostupný v České republice

Léčivá síla enzymů

Podpurná léčba při zánětech*

* Opakovaných a chronických, podrobnosti viz SPC.

Literatura: SPC Wobenzym enterosolventní tablety. Datum revize textu: 26. 4. 2022.

Wobenzym enterosolventní tablety – zkrácená informace o přípravku: Složení: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. **Celková proteolytická aktivita:** 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. **Farmakoterapeutická skupina:** Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. **Indikace:** Jako podpurná léčba: poúrazové otoky; lymfedémy různé etiologie; fibrocystická mastopatie; některé pooperační stavy v chirurgii; záněty povrchových žil; posttrombotický syndrom dolních končetin; revmatoidní artritida; revmatismus měkkých tkání; artróza (pokročilá stadia); chronické a opakované záněty v oblasti dutiny ústní, nosu, krku či uší, horních a dolních dýchacích cest, jako podpurná léčba během podávání antibiotik; chronické a opakované záněty v urogenitální oblasti, jako podpurná léčba během podávání antibiotik; chronická a opakovaná kožní zánětlivá onemocnění jako podpurná léčba během podávání antibiotik. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku; vrozené nebo získané poruchy srážení krve jako hemofilie nebo trombocytopenie. **Zvláštní upozornění:** Příležitostně může při chronických onemocněních po začátku léčby Wobenzymem nastat zhoršení příznaků. V tomto případě by neměl být lék vysazen, ale mělo by se zvážit eventuální přechodné snížení dosavadního dávkování. **Nežádoucí účinky:** ztráta chuti k jídlu, nauzea, průjem, změny konzistence, zápachu a barvy stolice, nadýmání. Vzácně anafylaktické reakce. **Dávkování:** zahajovací dávka 3×5 až 3×10 tablet denně, maximální dávka 3×10 tablet denně je doporučena pouze při léčbě úrazů a u pooperačních stavů v chirurgii jako počáteční léčba po dobu nejvýše 7 dní. V souvislosti s ústupem příznaků se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3×2 až 3×5 tablet denně. **Děti:** Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. **Balení:** po 40, 200, 300 a 800 enterosolventních tabletách. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C. **Způsob výdeje a úhrady:** Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg.č.: 87/322/91-C. **Datum poslední revize textu:** 26. 4. 2022.

Určeno pro odbornou veřejnost. 09/2023



Nestlé Česko s.r.o.
MUCOS Pharma CZ, s.r.o.

Mezi Vodami 2035/31, 143 20 Praha 4
Uhřetěveská 448, 252 43 Průhonice

www.nestlehealthscience.cz
www.mucos.cz

www.wobenzym.cz

