

Praktické lékárenství

2016

5^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Zácpa u dětí, diagnostika a léčba

Lékové otravy a jejich léčba – zkušenosti Toxikologického informačního střediska

Některé aspekty účinnosti a snášenlivosti antidepresiv podstatné pro běžnou klinickou praxi

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

Léčba mnohočetného myelomu včera, dnes a zítra – repetitorium pro lékárníky

RECENZE

Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Sv.3.

Nutraceutika, Sekundární metabolity rostlin.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

3 Eliška Hloušková

Zácpa u dětí, diagnostika a léčba

10 Hana Rakovcová

Lékové otravy a jejich léčba – zkušenosti Toxikologického informačního střediska

18 Eva Češková

Některé aspekty účinnosti a snášenlivosti antidepresiv podstatné pro běžnou klinickou praxi

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

25 Martina Novosadová

Léčba mnohočetného myelomu včera, dnes a zítra – repetitorium pro lékárníky

RECENZE

38 Václav Bažata

Prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc. Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Sv.3. Nutraceutika, Sekundární metabolity rostlin. Karolinum, Praha 2016, 698 str.



Zácpa u dětí, diagnostika a léčba

MUDr. Eliška Hloušková

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Zácpa představuje častý problém řešený v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD). Projevuje se málo frekventním, obtížným odchodem stolice. Z klinického hlediska je důležité odlišit organickou a funkční zácpu. Pro organickou zácpu svědčí četné varovné příznaky a podezření na ni by mělo vést k časnému odeslání dítěte ke specialistovi. Funkční zácpa je mnohem častější. Vzniká na podkladě zkušenosti s bolestivou defekací a strachu z jejího opakování, dítě se defekaci aktivně brání. Její léčba je založena na několika současně probíhajících krocích: edukaci, uvolnění retinované stolice a dlouhodobém podávání laxativ. V článku je probrán diagnostický i terapeutický přístup k funkční zácpě upravený podle nového mezinárodního doporučení, které vychází z poznatků medicíny založené na důkazech. Toto doporučení bylo publikováno odborníky ESPGHAN a NASPHGAN v roce 2014.

Klíčová slova: zácpa, děti, léčba.

Constipation in children, diagnosis and treatment

Constipation is a common issue addressed in the general paediatrician's surgery. It is manifested by infrequent, difficult passage of stools. From the clinical perspective, it is important to distinguish organic and functional constipation. Organic constipation is evidenced by numerous warning signs and any suspicion should result in early referral of the child to a specialist. Functional constipation is much more frequent. It occurs as a result of experience with painful defecation and the fear of it being repeated, with the child resisting defecation actively. The treatment is based on several simultaneously occurring steps: education, clearing of retained stools, and long-term administration of laxatives. The article deals with the diagnostic and therapeutic approach to functional constipation adapted according to a new international guideline based on the knowledge of evidence-based medicine. This guideline was published by the ESPGHAN and NASPGHAN experts in 2014.

Key words: constipation, children, treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eliška Hloušková, e.hlouskova@fnbrno.cz
MUDr. Eliška Hloušková, Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9, Brno, 625 00

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(5e): e3–e9
Článek přijat redakcí: 12. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2016



Definice a výskyt

Díky frekvenci výskytu v dětské populaci je zácpa důvodem asi 5 % všech návštěv u PLDD a až 25 % všech návštěv v ambulanci dětského gastroenterologa (1).

Problémy spojené s defekací jsou značně subjektivním symptomem. Nicméně obecně lze zácpu definovat jako odchod stolice méně než 3x týdně a nebo častěji, pokud je defekace bolestivá, je doprovázena špiněním prádla či zadržováním stolice (2).

Z praktického hlediska je účelné dělit zácpu na symptomatickou, doprovázející organické onemocnění, a funkční. Definice funkční zácpy vychází z Římských kritérií III (3, 4) (Tab. 1). O chronické funkční zácpě lze hovořit, jsou-li

Tab. 1. Římská kritéria III (podle (3, 4))

Věk < 4 roky	≤ 2 stolice za týden
	min. 1 epizoda inkontinence nebo enkoprézy týdně
	anamnéza retence velkého množství stolice v rektu
	anamnéza bolestivé či obtížné defekace
	při vyšetření přítomnost velkého množství stolice retinované v rektu
	anamnéza odchodu velmi objemné stolice
Věk ≥ 4 roky	≤ 2 stolice za týden
	min. 1 epizoda inkontinence nebo enkoprézy týdně
	anamnéza manévrů vedoucích k zadržení stolice
	anamnéza bolestivé či obtížné defekace
	při vyšetření přítomnost velkého množství stolice retinované v rektu
	anamnéza odchodu velmi objemné stolice

splněna alespoň 2 z uvedených kritérií a obtíže trvají déle než 2 měsíce u dětí starších 4 roky, u dětí mladších po dobu 1 měsíce.

Děti mladší 6 měsíců často trpí tzv. dyschezií. Jedná se o obtížnou defekaci způsobenou pravděpodobně poruchou svalové koordinace. Dítě je při defekaci neklidné, napíná se a pláče, poté dojde k odchodu měkké stolice. Tento stav odezní s věkem.

Organická zácpa

Jen menší procento zácpy vzniká jako důsledek organického onemocnění. O to důležitější je tyto pacienty zachytit a včas odeslat ke specialistovi. K podezření na symptomatickou zácpu vedou tzv. varovné příznaky uvedené v tabulce 2 (podle (9)).

Stručný přehled příčin symptomatické zácpy je uveden v tabulce 3 (podle (5, 6)).

Funkční zácpa

Mnohem častěji se setkáváme s tzv. funkční nebo také habituální zácpou. Celosvětová prevalence se pohybuje mezi 7–30 % (7). Její problematice je věnován zbytek článku. Léčba funkční zácpy představuje většinou dlouhý a svízelný proces. Pro její rozvoj jsou kritická určitá období ve vývoji dítěte. Jedná se o dobu zavádění nemléčných příkrmů, nácviku na nočník a vstupu do dětského kolektivu. Rizikovými jsou také emočně náročné události, například narození sourozence či rozvod rodičů.

Etiologie funkční zácpy

Pro pochopení etiologie funkční zácpy je důležité porozumět fyziologii vyprazdňování.

Tab. 2. Varovné příznaky svědčící pro organickou zácpu (podle (9))

Začátek obtíží v prvních měsících života
Odchod smolky za více než 48 hodin
Hirschprungova choroba v anamnéze
Stužkovitá stolice
Příměs krve ve stolici a současně nepřítomnost anální fisury
Neprospívání
Teplota
Biliární zvracení
Zvětšená štítná žláza
Přítomnost abdominální dispenze
Perianální fistula
Anatomické malformace anorekta
Nepřítomnost análního či kremasterového reflexu
Poruchy motoriky či cití na dolní polovině těla
Asymetrie, kožní defekty v lumbosakrální oblasti
Nadměrný strach z vyšetření per rectum
Anální jizvy

Roztažení rekta stolicí vede ke zvýšení tlaku. Jeho malé zvýšení způsobí reflexní zesílení kontrakce svaloviny svěračů, což vnímáme jako nucení na stolicí. Při dalším zvýšení tlaku povolí vnitřní a posléze i zevní svěrač a dojde k vypuzení obsahu rekta. Dříve než rektální tlak dosáhne hodnoty, při které povoluje i zevní svěrač, může proběhnout defekace

Tab. 3. Organické příčiny zácpy (podle (5,6))

Potravinové intolerance	Celiakie, jiná potravinová alergie
Neuromuskulární	Hirschprungova choroba, hypoganglionóza, neuronální dysplazie, spina bifida, myelomeningocela, míšní poranění či tumor, myopatie, polymyalgia rheumatica, achalazie vnitřního svěrače
Endokrinní a metabolická onemocnění	Hypotyreóza, hypoparatyreóza, hypopituitarismus, diabetes mellitus, porfyrie, syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2B
Obstrukční onemocnění	Anatomická obstrukce – anorektální malformace, expanze z okolí, sklerodermie, systémový lupus erythematosus Funkční obstrukce – cystická fibróza
Medikace	Opiáty, antidepresiva, antiepileptika, pseudoefedrin, antacida, některá antihistaminika, diuretika, železo, olovo, otrava vitaminem D a další
Další	Sexuální zneužívání, poruchy příjmu potravy, abnormality svaloviny břišní stěny – gastroschisis, morbus Down

volní relaxací zevního svěrače a zapojením svalů břišního lisu. Defekace je tedy spinální reflex řízený centrem v sakrální míše, který může být vůlí potlačen udržením kontrakce zevního svěrače nebo usnadněn jeho relaxací a zapojením břišního lisu. Volní kontrola defekace se rozvíjí až kolem 2. roku života dítěte.

Nejčastější příčinou funkční zácpy u dětí je úmyslné zadržování stolice. Příčinou bývá zkušenost s předchozí bolestivou defekací či nevhodné podmínky pro vyprázdnění, např. časový stres před odchodem do školy, společná sociální zařízení ve školkách apod. Stolice



zadržovaná v rektu zvyšuje svůj objem a zahušťuje se absorpcí vody. Dlouhodobé roztažení rekta vede k vyhasnutí defekačního reflexu. Takto se rozbíhá začarovaný kruh. Pro úspěch terapie je nutné tento kruh rozetnout co nejdříve.

Defekaci lze podpořit i využitím tzv. gastrokolického reflexu. Roztažení žaludku požitou potravou vede ke kontrakci rekta a může vyvolat nucení na stolicí. Tento mechanismus není reflexem v pravém slova smyslu, neboť je zprostředkován humorálně působením gastrinu na tračník.

Klinický obraz funkční zácpy

Pro funkční zácpu je typické málo frekventní, obtížné vyprazdňování objemné, tuhé stolice, často spojené s bolestivou defekací. Obvykle se po vyprázdnění dostaví krátkodobá úleva. Děti často vykazují specifické chování vedoucí k zadržování stolice – odmítají si sednout na nočník, při zadržování se schovávají, zaujímají typickou polohu v podřepu se zatnutými hýžděmi. Objevuje se špinění, bolesti břicha, nadýmání, nechutenství a někdy i zvracení.

Mimo tyto typické příznaky je zácpa doprovázena dalšími obtížemi, které mohou být mylně interpretovány. K těmto projevům patří tzv. paradoxní průjem, častý odchod malého množství řídké stolice, který je způsobený obtékáním tekutého střevního obsahu kolem retinované stolice v rektu. Dále to bývá výrazné zhoršení břišního dyskomfortu bezprostředně po jídle vlivem gastrokolického reflexu. Nadýmání s nechutenstvím typicky zhoršuje i příjem stravy bohaté na laktózu (mléko a nezakysané mléčné výrobky) či cukry, které jsou fermentovány střevními bakteriemi. Logicky rodiče udávají zlepšení po vysazení těchto potravin, ale nejedná se o potravinovou nesnášenlivost a dieta není na místě.

Dalším méně typickým příznakem spojeným se zácpou je pomočování (udává se až 30% výskyt u pacientů s chronickou zácpou) a časté infekce močových cest, především u dívek.

Diagnostika

Při vyšetření dítěte pro zácpu je více než kdy jindy zásadní dobře provedená, cílená anamnéza a klinické vyšetření. Diagnózu funkční zácpy lze stanovit při splnění dvou z Římských kritérií III a současné absenci varovných příznaků.

Anamnesticky se vyptáváme na četnost stolic, jejich charakter, objem, konzistenci a příměs; je-li defekace obtížná či bolestivá; jsou-li přítomny další obtíže (bolesti břicha, nadýmání, zvracení, špinění, brzká sytost, neprospívání). Zajímáme se i o charakter močení, frekvenci, četnost močových infekcí či pomočování. Je nutné rozebrat jídelníček dítěte a cíleně pátrat po psychosociální zátěži.

Při klinickém vyšetření je až u 50 % dětí hmatná velice tuhá stolice (skybala) nejčastěji v levém podbříšku a střední čáře (2). Samozřejmostí je zjištění tělesné hmotnosti i výšky. Podle aktuálního doporučení již není nutné každého pacienta s podezřením na funkční zácpu vyšetřovat per rektum. Rovněž není doporučeno provádět laboratorní vyšetření ani zobrazovací metody. Tato vyšetření jsou indikována, pokud je splněno pouze jedno z diagnostických kritérií, či pacient vykazuje varovné příznaky a nebo neodpovídá adekvátně na léčbu (9). Pak je nutné odebrat krev ke stanovení hladiny sérových iontů, hormonů štítné žlázy, celkového IgA, protilátek proti TTG (tkáňové transglutamináze) a EMA (endomysiu) a provést UZ břicha.

Pacient s podezřením na organickou příčinu zácpy je dále směřován k příslušnému specialistovi.



Léčba

(podle 2, 7, 8, 9)

Léčba funkční zácpy představuje dlouhodobý proces, který je založen na třech současně probíhajících krocích. Prvním je edukace pacienta o jídelníčku a defekačním režimu. Druhý krok představuje odstranění retinované stolice. Třetím krokem je pak udržení četnosti stolic pomocí medikace. Tato fáze je dlouhodobá, minimálně by měla trvat 3 měsíce. Po celou dobu by měl být pacient kontrolován, aby nedošlo k předčasnému vysazení terapie. Další spíše podpůrná terapie je vysoce individuální. Lze využít rehabilitaci k posílení svalů břišního lisu a nácviku relaxace svěračů. Lze zvážit zapojení psychologa.

Edukace

Cílem edukace je pacientovi a především rodičům vysvětlit podstatu problému a rozptýlit obavy z organického onemocnění. Dále seznámit je s plánovanou léčbou, s tím, že jde o zdlouhavý proces, jehož úspěšnost bezpodmínečně vyžaduje dodržování doporučeného postupu. Minimalizovat obavy rodičů z možných vedlejších účinků léčby či rizika návykovosti laxativ.

V rámci terapie rodičům vysvětlíme fyziologický průběh defekace, na který lze navázat vhodným defekačním režimem, kdy dítě využije gastrokolického reflexu a pokusí se o defekaci do 10-15 min po jídle. S výhodou lze využít snídani s vypitím teplého nápoje. Pokus o defekaci by měl probíhat v klidu, se stehny přitáženými k břichu, s dostatečnou oporou chodidel ev. o stoličku a v předklonu. Tato poloha umožňuje nejlépe napřímít anorektální úhel a zatnout břišní lis. Je vhodné zavést vyprazdňovací kalendář a dítě pozitivně motivovat.

Dále je nutné probrat a vysvětlit principy „protizácpového“ jídelníčku i pitný režim. Zvýšení příjmu tekutin a přiměřená fyzická aktivita jsou plně indikovány okamžitě. Dříve striktně doporučované zvýšení příjmu vlákniny nemá oporu

v dostupných studiích. Autoři aktuálního doporučení, které vychází z poznatků medicíny založené na důkazech, našli 111 studií zabývajících se úlohou vlákniny (9). Vstupní kritéria hodnocení splnilo 5 studií včetně 3 metaanalýz. Pouze jediná metaanalýza (10) prokázala určitý efekt zvýšení příjmu vlákniny proti placebo. Na základě těchto informací není nadále opodstatněné doporučení zvýšeného příjmu vlákniny či podání potravinových doplňků s obsahem vlákniny. Pacientům je vhodné doporučit racionální jídelníček a omezení příjmu produktů z bílé mouky, sladkostí a čokolády.

Odstranění retinované stolice

Nasazení dlouhodobé laxativní terapie bez iniciálního odstranění retinované stolice není dostatečně efektivní a často vede ke zhoršení obtíží (7). Pacienti i rodiče to pak mohou vnímat jako selhání ošetřujícího lékaře.

Bylo prokázáno, že k odstranění retinované stolice je stejně efektivní lokální terapie klyzmaty jako použití perorálního polyethylenglykolu. Naopak užití čípků je naprosto nedostatečné. Tolerance dětských pacientů k rektální manipulaci je často malá, proto je vhodnější použít perorální terapii. Velmi efektivní je vysocedávkovaný polyethylenglykol (makrogol 1–1,5 g/kg/den po dobu 3 až 6 dnů, např. Forlax, Laxbalance). Lokálně lze použít rektální sorbitolové klyzma (Yal, v současné době v režimu mimořádného dovozu), olejové klyzma (lépe pod lékařským dohledem) či manuální vybavení stolice. Ve výjimečných případech lze k perorální terapii použít sirup senny (1–5 let 5 ml ráno, 5–15 let 10 ml ráno). U dětí starších 4 let i bisakodyl, ale jen pod lékařským dohledem. Dávkování nejvhodnějších léků v terapii první linie viz tabulka 4.

Klyzmata běžnou vodou se nedoporučují pro riziko intoxikace vodou a naředění plazmatických iontů. Klyzmata s mýdlovou vodou mohou vyvolat lokální podráždění až nekrózy s rizikem perforace střeva.



Udržovací terapie

Po uvolnění retinované stolice pokračujeme dlouhodobou terapií, tak aby bylo dosaženo pravidelného, nebolestivého vyprazdňování. Tato terapie by měla trvat minimálně 3 měsíce. Pro dlouhodobou léčbu jsou nejvhodnější osmotická laxativa. Jejich užití je bez rizika vzniku tolerance či závislosti. Vedlejší účinky jsou nezávažné (flatulence, břišní dyskomfort, průjem). Podle dostupných studií je nejvhodnější k dlouhodobé terapii polyetylglykol = makrogol. Dávka pro udržovací terapii se pohybuje od 0,2 do 0,8 g/kg/den. Je nutné ji individuálně upravit tak, aby stolice byla pravidelná denně či maximálně obden, měkká, ale současně co nejméně řídká. Makrogol není fermentován střevní mikroflorou, a má tak minimum nežádoucích účinků. Efekt se obvykle dostaví do 24–48 hod po podání. Další osmotické laxativum laktulóza je štěpeno střevní mikroflorou, což

může vést k výraznějšímu dyskomfortu a flatulenci, proto bývá často předčasně vysazena.

Kontaktní laxativa či stimulancia jsou naprosto nevhodná k udržovací terapii (senna, bisakodyl).

Další možností udržovací terapie jsou změkčovačla stolice. Pro děti starší, kde nehrozí riziko aspirace, lze použít tekutý parafín.

Pouze pro terapii atonické zácpy lze použít léky stimulující přímo střevní motilitu. Užívají se inhibitory cholinesterázy, př. pyridostigmin (Mestinon).

Přehled léků a jejich dávkování viz tab. 4.

Prognóza

I přes optimální spolupráci pacienta je léčba funkční zácpy svízelný, dlouhý a ne vždy úspěšný proces. Vyléčení se udává pouze v polovině případů

Tab. 4. Přehled a dávkování nejvhodnějších léků první linie v terapii funkční zácpy (podle (7, 8, 9))

1. Krok – odstranění retinované stolice			
Perorální terapie	PEG – makrogol 4000	1–1,5 g/kg/den po 3–6 dnů	Forlax, LaxBalance
Klyzmata	Sorbitol	max. 3 g/1 kg jednorázově, kontraindik. do 3 let věku	Yal (nyní režim mimořádného dovozu)
	Minerální oleje	2–11 let 30–60 ml 1× denně	
		> 11 let 60–150 ml 1× denně	
2. Krok – udržovací terapie laxativy			
Osmotická laxativa	PEG – makrogol 4000	0,2–0,8 g/kg/den	Forlax, LaxBalance
	Laktulóza 50% sirup	1–3 ml/kg/den v 1–2 denních dávkách	Lactulosa, Duphalac
Změkčovačla stolice	Tekutý parafín	1–5 ml/kg/den v 1–2 denních dávkách, maximálně 90 ml/den Věk bez rizika aspirace	



v průběhu jednoho roku léčby a přibližně u jedné čtvrtiny pacientů obtíže přetrvávají do dospělosti (11). Zácpa v dětském věku je rizikovým faktorem vzniku dráždivého tračníku v dospělosti.

Závěr

Zácpa je poměrně častou stížností dětských pacientů. Pro optimální léčbu je zásadní odhalit tzv. varovné příznaky vedoucí k podezření na or-

ganickou příčinu obtíží. V případě léčby funkční zácpy pak bývá chybou zahájení dietních opatření a dlouhodobé terapie laxativy bez předchozího vyprázdnění retinované stolice. Takový postup může obtíže výrazně zhoršit. Terapie laxativy musí být dostatečně dlouhá. Měla by pokračovat ještě několik týdnů po úpravě frekvence stolic (udává se aspoň 3 měsíce). Hodí se k ní především osmotická laxativa. Na základě recentního doporučení a četných studií je nejvhodnějším laxativem makrogol.

LITERATURA

1. Abi-Hanna, et al. Constipation and Encopresis in Childhood. *Pediatrics in Review*, 1998; 19(3): 23–31.
2. Bronský J. Zácpa v Nevoral J, et al. *Praktická pediatriká gastroenterologie, hepatologie a výživa. Mladá fronta* 2013: 102–113.
3. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1519–1526.
4. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1527–1537.
5. Blackmer AB, Farrington EA. Constipation in the Pediatric Patient: An Overview and Pharmacologic Considerations. *J Pediatr Health Care*. 2010; 24(6): 385–399.
6. Tobias N, Mason O, Lutkenhoff M, et al. Management Principles of Organic Causes of Childhood Constipation. *J Pediatr Health Care*. 2008; 22(1): 12–32.
7. Bekkali N, et al. Rectal Fecal Impaction Treatment in Childhood Constipation: Enemas

versus High Dose of Oral PEG. *Pediatrics*. 2009; 124(6): e1108–e1114.

8. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendation of the NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: e1–e13.

9. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Landgendam MW, Nurko S, Staiano A, Vanderplas Y, Benninga MA. Evaluation and treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(2): 258–274.

10. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Nonpharmacologic Treatment for Childhood Constipation: Systematic Review. *Pediatrics* 2011; 128(4): 753–761.

11. Marloes EJ, Bongers, et al. Long-Term Prognosis for Childhood Constipation: Clinical Outcomes in Adulthood. *Pediatrics*: originally published online June 7, 2010; <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2010/06/07/peds>. 2009–1009.



Lékové otravy a jejich léčba – zkušenosti Toxikologického informačního střediska

Hana Rakovcová

Klinika pracovního lékařství 1. LF UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Toxikologické informační středisko

Lékové intoxikace jsou nejčastějším důvodem konzultací Toxikologického informačního střediska (TIS) u dětí i dospělých.

Obvyklou příčinou lékových otrav dětí jsou náhody a léčebné omyly. U adolescentů a dospělých jde především o suicidální pokusy.

Po expozici toxickým dávkám léků se uplatňují kroky primární dekontaminace (před vstřebáním léku), symptomatická terapie, ojediněle antidota a výjimečně sekundární eliminační metody (po vstřebání léků do oběhu a tkání).

Klíčová slova: otrava léky, náhoda, léčebný omyl, úmyslné předávkování, zvracení, výplach žaludku, aktivní uhlí, antidota, sekundární eliminace.

Drug poisoning is the most common reason for consultation Poison Information Centre (TIC) in children and adults

The usual cause of drug poisoning of children are accidents and medical errors. In adolescents and adults, it is mainly about the suicide attempts.

After exposure to toxic doses of drugs are applied methods of primary decontamination (before absorption of the drug), symptomatic therapy, rarely antidotes and exceptionally secondary elimination methods (after the absorption of drugs into circulation and tissues).

Key words: drug poisoning, accident, medical mistake, deliberate overdose, emesis, gastric lavage, whole bowel irrigation, antidotes, enhanced elimination.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Hana Rakovcová, hana.rakovcova@vfn.cz
Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze
Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(5e): e10–e17

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2016



Lékové otravy patří k velmi častým příčinám konzultací laiků i lékařů s Toxikologickým informačním střediskem. V roce 2015 z celkového počtu 16 998 konzultací se 6 495 týkalo léků (38,2 %). Konzultací týkajících se dospělých pacientů (od 15 let) bylo 6 319 (37,2 %) a konzultací dětských otrav (do 15 let) bylo 8 885 (52,3 %). Ve zbytku případů šlo například o otravy zvířat, teoretické dotazy nebo nebyla identifikace postiženého upřesněna. Dotazů na lékové otravy dětí bylo 2 948 (33,2 % z konzultací dětských otrav) a 3 186 konzultací se týkalo lékových otrav dospělých (50,4 % z konzultací otrav dospělých).

Intoxikace dětí a dospělých vykazují rozdíly jak co do sortimentu zastoupených léků, požitého množství, tak příčin intoxikace. Zatímco ve skupině dětí je 75,3 % otrav náhodných, kdy se děti dostanou nechtěně k lékům nevhodně umístěným, 16 % je léčebných omylů většinou zaviněných dospělými osobami a úmyslných otrav starších školáků je 4,4 %, u dospělých je v 66 % příčinou lékové otravy úmysl si ublížit, léčebných omylů je 8,8 % a téměř stejně tolik je náhodných intoxikací 8,9 %. Zatímco v dětských nehodách i léčebných omylech se ve většině případů jedná o nehodu s jedním lékem a jen výjimečně (vyprázdnění dávkovače léků pro chronicky nemocného pacienta) jde o více různých léků, u dospělých je počet použitých přípravků většinou vícečetný, často jsou mezi nimi přípravky s prodlouženým uvolňováním a/nebo přípravky kombinované s více účinnými látkami. Léky jsou pak zpravidla zapíjeny značným množstvím alkoholických nápojů. Tyto situace znamenají nezhodnost pro pacienta závažné ohrožení zdraví nebo života a pro ošetřující personál značné nároky na péči.

V kojeneckém a batolecím věku je většina lékových otrav náhodných.

Protože dohled dospělých selhává většinou jen na krátkou dobu, požitá množství léků nebývají velká (jednotlivé tablety, malá množství tekutin, krémů apod.), a tedy i vážný průběh otravy bývá výjimečný. Důvodem je i to, že v domácnostech mladých zdravých lidí obvykle nebývají k dispozici toxikologicky závažné léky. Výjimkou co do počtu snědených tablet, kapslí nebo bonbónů jsou **multivitaminy určené pro dětský věk**. Jedná se zároveň o jednu z velmi častých příčin konzultací dětské nehody s TIS. Počet zkonsumovaných kusů těchto přípravků často jde i do několika desítek. V takových případech lze očekávat zažívací potíže, nauzeu, zvracení nebo průjem. V rámci nutných opatření je důležitý přísun dostatku tekutin. Otrava následkem jednorázového požití většího počtu kusů těchto přípravků zpravidla nehrozí kvůli nízkému množství obsažených vitaminů a zároveň jejich neškodnosti po jednorázové vyšší dávce, což se týká ve vodě rozpustných vitaminů i vitaminu D3, je ale **důležité zjistit požitá množství vitaminu A**. Za toxickou se pokládá dávka 1,5 mg/kg (5 000 IU/kg) (1). Po požití toxické dávky může dojít k zažívacím potížím, bolestem hlavy, ospalosti, zvýšené dráždivosti, ve vážných případech ke zvýšenému intrakraniálnímu tlaku a křečím. Řešením je stop přísunu vitaminu A a podání aktivního uhlí v množství 1 g/kg tělesné hmotnosti dítěte do hodiny po předávkování. I v případě absence příznaků je doporučeno sledování na dětském lůžkovém oddělení alespoň následujících 12 hodin. Léčba případných příznaků otravy je symptomatická (1). Pokud je v přípravku obsaženo i železo, je třeba zjistit požitou dávku a ověřit, zda nehrozí intoxikace (od 20 mg/kg elementárního železa).

Při náhodném **požití antikoncepčních pilulek dětmi** se zpravidla jedná jen o několik tablet, kdy postačí podat dítěti aktivní uhlí v počtu 1-3-5 tablet. I po téměř celém měsíčním balení obvykle **mohou následně**



dovat jen gastrointestinální potíže, které se někdy projeví až za několik hodin po požití.

Velmi frekventovaná nehoda dětí posledních let je vypití **části obsahu lahvičky s vitaminem D₃** (*Vigantol por gtt sol 1 × 10 ml Merck KGaA, Darmstadt, SRN*). Jednorázové předávkování více kapkami vyřeší zapití čajem nebo vodou (1). Při větších dávkách (více jak 2 ml) je třeba počítat s možností gastrointestinálních potíží, průjmem i zvracením. Doporučuje se podat několik tablet aktivního uhlí a přerušit podávání Vigantolu na určitou dobu (podle rady TIS). Dekontaminační zákroky, lékařské sledování a kontrola hladiny vápníku za 24 hodin se doporučuje od dávky 15 mg vitaminu D (600 000 IU), což 1 lahvička Vigantolu nepředstavuje (5 mg = 200 000 IU) (2).

Protože velkým zdravotnickým problémem dnešní doby jsou různé projevy alergie, pro které se léčí řada dětí, stále jsou velmi **časté dětské nehody s antihistaminiky, zejména s kapkami dimetinden maleátu** (*Fenistil por gtt sol 1 × 20 ml, Novartis s. r. o., Praha, ČR*). Jedná se o antihistaminikum první generace s tlumivými účinky na centrální nervovou soustavu a dávka, která indikuje sledování dítěte v nemocnici, je od 0,5 mg/kg hmotnosti dítěte (3). Jako první pomoc je vhodné podat několik tablet aktivního uhlí, účelné je to ale do 15, nanejvýš do 20 minut po nehodě. Podmínkou je, že lék ještě nepůsobí a dítě nezvrací. Pokud ano, je dítě ohroženo aspirací a laik aktivní uhlí podat nemůže. Ze stejných důvodů je nebezpečné vyvolávat zvracení, které má navíc u dětí vzhledem k věku řadu kontraindikací a je u tekutých forem přípravků, které se rychle vstřebávají, velmi málo efektivní. K tomu ve většině případů dětských nehod požití dávky neznamenaají riziko vážné otravy. Zpravidla se očekává jen výskyt mírných projevů útlumu, tachykardie, mydriázy, sucha

v ústech, případně retence moči (3). Stejně tak nelze efektivně uplatnit v nemocnici výplach žaludku a **léčba spočívá ve sledování životních funkcí a případné symptomatické léčbě vzniklých změn**.

V porovnání se skupinou dospělých **se v léčbě dětí častěji stávají léčebné omyly**. Dospělí většinou nepochopí předepsané dávkování léků, často antibiotik, nebo si spletou dávkování léků v kapkách s mililitry nebo lžičkami. Většinou ale tyto nehody neznamenaají z toxikologického hlediska závažný problém. Složitější situace může nastat, pokud je per os podán záměnou přípravek, který k vnitřnímu použití určen není (např. ze skupiny dermatologik). **Nebezpečné mohou být přípravky na odstranění bradavic, které mohou sliznice zažívacího traktu závažně poleptat** (např. *Phyteneo Kolodium forte, Neofyt spol. s. r. o, Stříbrná Skalice, ČR*) nebo alespoň výrazně podráždit. Jako první pomoc je třeba vypláchnout ústa, dát napít nevelké množství vody, čaje nebo mléka, nevyvolávat zvracení a nepodávat žádné černé uhlí. **Míru postižení stejně jako léčebná opatření stanoví otorinolaryngologické vyšetření.**

Opatrnost je na místě také u řady magistraliter zhotovených přípravků, kde někdy TIS obtížně pátrá po skutečně použité receptuře.

Častou nehodou z posledních let zaviněnou dospělými postihující nejmenší děti **je vylití 60% lihu na pupík novorozenci do obličeje a následné spolykání** určitého množství tekutiny, nebo její **vniknutí do očí**. Protože děti do jednoho roku a zejména novorozenci jsou na alkohol velmi citlivé a omezeně ho odbourávají, řada takto postižených dětí musí být sledována v nemocnici. Protože aktivní uhlí alkohol téměř neváže, vyvolání zvracení je kontraindikované (z hlediska věku dítěte, nebezpečí aspirace i okamžitých tlumivých účinků alkoholu) a efektivní



odsátí žaludečního obsahu nebo výplach žaludku nelze časově zvládnout a je rovněž vzhledem k věku značně riskantní, **péče v nemocnici se omezuje na sledování, případně na symptomatickou terapii včetně korekce případné hypoglykemie**. Vážné otravy, spojené například s nutností aplikace hemodialýzy, nehody tohoto typu zpravidla neznamenají.

Jiná je situace **u adolescentů a dospělých**, kde **pokusy o sebevraždu**, i když demonstrativní, **mohou končit fatálně nebo s trvalými následky, jsou-li voleny vysoce toxické léky z lékárníček chronicky nemocných pacientů. Velmi obávané** jsou intoxikace léky určenými k terapii onemocnění oběhového systému, především **blokátory kalciového kanálu a betablokátory**. Dříve časté, dnes už ojedinělé jsou závažné otravy digoxinem, teofylinovými preparáty, tricyklickými antidepresivy a karbamazepinem, případně perorálními antidiabetiky, kolchicinem nebo preparáty s obsahem železa. **Velmi podceňovaný je z hlediska nebezpečnosti dnes značně rozšířený paracetamol**. Zrádné jsou případy, kdy při obtížně zvládnutelném horečnatém onemocnění dítěte rodiče kombinují více léčivých přípravků s obsahem paracetamolu najednou. Toxicita paracetamolu je laiky podceňována především pro jeho nízkou cenu a zastoupení v řadě farmaceutických přípravků, které lze získat bez lékařského předpisu.

Pokud se dá hovořit o výhodě v případech sebevražedných pokusů mladých lidí, z nichž celá řada je demonstrativních, jde velmi často o **požití léků ze skupiny nesteroidních antirevmatik, zejména ibuprofenu**. Zpravidla nebývá požitá takové množství tablet, které by znamenalo vážnou otravu s rizikem edému mozku a křečí. Většinou postačí zajistit dostatečnou diurézu pomocí infuzních roztoků a tlume-

ní zažívacích potíží inhibitory protonové pumpy, případně korigovat metabolickou acidózu natrium bikarbonátem (1). Lék má velmi krátký eliminační poločas a pozitivní je, že se s rostoucí dávkou neprodlužuje tak, jako je tomu například u benzodiazepinů.

Naopak, **zrádnost často konzultovaného, již zmíněného paracetamolu** se v otravách dospělých projevuje v tom, že laik, který očekává jeho brzké tlumivé účinky, pokračuje v konzumaci dalších dávek, protože takový efekt se nedostavuje. Proto se často pacient octne v péči lékařů až ve chvíli, kdy trpí zažívacími problémy se zvracením, bolestmi břicha, bolestmi v pravém podžebří nebo průjmem. Hodnocení toxicity požitých dávek se během let opakovaně mění, záleží také na zdravotním stavu postiženého jedince, stejně tak jako na lécích, kterými je pacient současně léčen (léky indukujícími mikrozomální cytochromy P 450). Proto je spolehlivější v případech jednorázového předávkování hodnotit situaci a rozhodovat se o aplikaci antidota nejen na základě požitých dávek, ale současně podle zjištěných hladin paracetamolu v krvi. Odběr se provádí po požití tablet za 4 hodiny, po požití tekuté formy léku po uplynutí 2 hodin. Hodnoty hladin indikující léčbu antidotem se liší podle toho, zda jde o zdravého nebo „rizikového“ jedince. V případě stanovení toxické hladiny paracetamolu se zahajuje léčba *N*-acetylcysteinem. Při nízkých hladinách se léčba omezí na symptomatická opatření a psychiatrickou intervenci. *N*-acetylcystein se v našich podmínkách jako antidotum podává intravenózně v infuzích během 21hodinového protokolu. Během první hodiny se podává 150 mg/kg tělesné hmotnosti, během dalších 4 hodin 50 mg/kg a nakonec během posledních 16 hodin 100 mg/kg. Po ukončení aplikace se kontrolují laboratorní hodnoty, především s důrazem na ALT a INR. Pokud jsou



jejich hodnoty změněné natolik, že indikují další léčbu, pokračuje se v léčbě podle protokolu dávkami *N*-acetylcysteinu odpovídajícími třetí infuzi (100 mg/kg). Jsou situace, kdy stav pacienta vyústí v nutnost transplantace jater. Ideální doba pro zahájení léčby antidotem je do 8 hodin po předávkování (3). Složitější situace nastávají v případech opakovaného předávkování, při neznámých dávkách nebo neznámé době požití. Tyto případy představují i pro zkušené toxikology důležitou problematiku, která zaslouží pečlivé a důkladné zvážení všech anamnestických údajů, zhodnocení stávajících laboratorních hodnot a klinických příznaků. Na základě zhodnocení konkrétní situace pak dojde k rozhodnutí o dalším postupu v léčbě pacienta.

K velmi obávaným, i když ne nejpočetnějším, patří otravy léky ovlivňujícími srdeční činnost a krevní tlak. Většinou tyto léky volí pacienti středního a staršího věku, kteří zpravidla tyto léky užívají léčebně. V léčbě otrav blokátory kalciového kanálu (amlodipin, verapamil, diltiazem, nifedipin atd.) se při bradykardii uplatňuje atropin, při současné hypotenzi dobutamin nebo izoprenalin, někdy je nutné použít i dočasnou stimulaci pacemakerem. K úpravě krevního tlaku se používá také kalcium chlorid 10% nebo kalcium glukonát 10%. Kontraktilitu myokardu může zlepšit podání glukózy s inzulinem. V případě závažné hypotenze, srdečního selhání nebo kardiogenního šoku může pomoci glukagon. Pokud výše uvedená opatření selhávají, je možné zkusit adrenalin nebo noradrenalin nebo dopamin (1).

Podobný je přístup k léčbě intoxikací betablokátory. V léčbě kardiotoxicity nereagující na dosavadní léčbu se může uplatnit intraaortální balonková pumpa, popřípadě VA–ECMO (veno–arteriální extrakorporální membránová oxygenace), která pomůže překlenout kritickou dobu projevů závažné kardiotoxicity (1).

V posledních letech ke spokojenosti toxikologů závažných lékových otrav ubylo. Řadu velmi nebezpečných farmaceutických přípravků nahradily modernější účinné látky s nižší toxicitou. Problémem současnosti jsou ale přípravky s prodlouženým uvolňováním, které obvykle obsahují větší množství účinné látky v jedné dávce a kde vzhledem k prodlouženému uvolňování bývá průběh otravy nepředvídatelný (4).

Vždy platí, že si **každá situace**, kdy dojde k **předávkování** jedince jakýmkoliv **lékem**, **zaslouží konzultaci s TIS na přímých telefonních linkách 224 91 92 93 a 224 91 54 02.**

Obecně zásady léčby vzniklé lékové intoxikace spočívají v zákrocích směřujících **k primární eliminaci – dekontaminaci** (odstranění léku z organismu před jeho vstřebáním), **v symptomatické péči**, případně **podání antidot** nebo aplikaci **sekundárních eliminačních metod** (po vstřebání léku do oběhu a tkání).

Primární eliminace (dekontaminace) požitého léku z organismu znamená **odstranění látky ze žaludku pomocí vyvolání zvracení, odsátím žaludečního obsahu nebo výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí**. V některých případech se přistupuje také ke kombinaci **podávání aktivního uhlí a laxativa, tzv. gastrointestinální laváže**.

O možnosti aplikace těchto zákroků rozhoduje množství požitého léku, doba, která od požití uplynula, léková forma (tekutina, tablety, tablety s řízeným uvolňováním atd.), věk postiženého, jeho současný stav i základní onemocnění.

Zákroky směřující k primární eliminaci látky z organismu (dekontaminaci) jsou nejúčinnější do hodiny po požití, u tekutin do 15 minut. Výjimkou je požití lékových forem s prodlouženým uvolňováním, léků s anticholinergními účinky a vážné otravy spojené s atonií žaludku a střev.



Vyvolání zvracení je zejména u dětí značně rizikový zákrok, kdy hrozí především aspirace zvratků či poranění v dutině ústní. V praxi se uplatňuje málokdy. Jeho efekt je velmi sporný, většinou riziko převyšuje jeho přínos a s uplývajícími minutami od požití léků jeho účinnost významně klesá. Zákrok by měl být vyhrazen zejména u dětí pro situace, kdy je pacient **ohrožen velmi vážnou až smrtelnou otravou**, a to zejména tam, **kde není možné zajistit rychlé podání aktivního uhlí nebo tam, kde požitou látku aktivní uhlí neváže, nebo pacient aktivní uhlí nesnáší** (5). Ideální prostředek k vyvolání zvracení není. Dříve často aplikovaný Sirupus ipecacuanhae měl nevýhodu především v odloženém nástupu účinku, kdy jedinec, který začínal zvracet, mohl být již pod vlivem léků, a tím ohrožen dalšími komplikacemi. Roztok kuchyňské soli je kontraindikovaný zejména u dětí, stejně tak je kontraindikací věk dítěte nižší než 9 měsíců. Pokud je vyvolání zvracení doporučeno, konkrétní postup je vhodné zkontrolovat s TIS nebo s kontaktovaným lékařem. Důrazně je vždy třeba dbát na to, aby tento zákrok byl proveden jen ve skutečně indikovaných případech. Pamatovat, že po požití některých léků může vyvolané zvracení způsobit nástup křečí, zvláště tehdy, je-li mezi požitím léku a vyvoláváním zvracení větší časová prodleva (5).

Výplach žaludku má své místo jen po požití toxikologicky závažných dávek léků, které pacienta významně ohrožují na zdraví či na životě. Provádí se sondou ve zdravotnickém zařízení s použitím vlažného fyziologického roztoku. Předchozí podání aktivního uhlí není na závadu. Na závěr se aplikuje dávka aktivního uhlí (až 1 g/kg u dětí a 50 g dospělému). U pacienta v bezvědomí je nutná předchozí intubace (5).

Aktivní uhlí je u lékových otrav považováno za „**univerzální antidotum**“. Doporučená **dávka aktivního uhlí se řídí množstvím požitého**

léku. Pokud se jedná o předávkování pod hranicí toxické dávky, doporučená množství aktivního uhlí závisí na podané dávce nežádoucího léku a představuje počet několika až několika desítek tablet (*např. Carbo medicinalis, Carbosorb, Carbotox*). Nejlepší účinnost má aplikace aktivního uhlí před uplynutím první hodiny po požití. V přednemocniční péči se aktivní uhlí podá batolatům ve formě suspenze nejlépe v oblíbeném nápoji (džus, kola) (6), ale i ve zmrzlině, rozmačkaném ovoci, jogurtu (6). Množství 10 gramů aktivního uhlí se rozpustí přibližně v 80 mililitrech tekutiny. Dospělí a starší děti zapíjejí rozkousané tablety. Podmínkou je vždy spolupráce postiženého, tedy podání v době, kdy lék ještě nepůsobí. Zejména u tlumivých léků, v době kdy nastoupí účinek, by podávání aktivního uhlí bez ochrany dýchacích cest vedlo k ohrožení pacienta aspirací podávané suspenze nebo zvratků.

Pokud je požitá dávka noxy toxická, dětem se podává až 1 gram aktivního uhlí na kilogram tělesné hmotnosti, dospělým 50 g celkově (1). Toto množství již podávají zdravotníci obvykle žaludeční sondou.

U léků s enterohepatální cirkulací se aktivní uhlí podává opakovaně obvykle v intervalech 4 hodin žaludeční sondou většinou v dávce stejné, jako je úvodní (1). Při potížích se zvracením lze intervaly i dávky upravit, například každé 2 hodiny dávku 25 nebo 12,5 g apod. Kontraindikací je ileus a intestinální obstrukce (5).

Pokud se léky na aktivní uhlí nevážou, nebo jen nevýznamně (přípravky s obsahem natrium fluoratum, vysoce ionizované soli v podobě železitých preparátů k léčbě anémie nebo antidepresiv s obsahem lithia, přípravky s boritany apod.), nebo jde o požití tablet s řízeným uvolňováním (slow-releasing), používá se **gastrointestinální laváž**. Aplikuje se vodný roztok makrogolu (*např. přípravek Fortrans firmy Beaufour Ipsen Industrie, Dreux Francie*). Roztok se podává žaludeční sondou dětem v dávce 35 ml/kg/hod.



(7) nebo dětem od 9 měsíců do 5 let 500 ml/hod., od 6 do 12 let 1 000 ml/hod. (5) a dospělým 2 l/hod. V případě požití retardovaných tablet, jejichž účinná látka se váže na aktivní uhlí, je možné v intervalech 2–3 hodin podat zároveň i dávku aktivního uhlí. Masivní odchod stolice lze očekávat za 1–2 hodiny po zahájení aplikace makrogolu (7). Jeho podávání se ukončí ve chvíli, kdy odchází čistý střevní obsah nebo obsah s přítomností aktivního uhlí.

Kromě **symptomatické péče** se uplatňují v terapii některých intoxikací **antidota**.

Při kómatu a depresi dýchání **v rámci otravy opioidy** se aplikuje za umělé plicní ventilace **naloxon**. Cílem je odvrátit respirační depresi, není nutný návrat plného vědomí. Intramuskulární aplikace naloxonu je vhodná jen u nedostupnosti žilního přístupu (1).

Při otravě benzodiazepiny při depresi dýchání či kómatu lze aplikovat **flumazenil** (*Anexate firmy Roche s. r. o., Praha ČR*). Kontraindikovaný je ale u kombinovaných otrav léky, které v toxických dávkách způsobují křeče (např. tricyklická antidepresiva a karbamazepin), kdy odblokováním protikřečového účinku benzodiazepinu může dojít až ke status epilepticus (1).

Ze stejných důvodů je rizikové ho podávat diagnosticky u pacientů s poruchou vědomí z neznámé příčiny, u pacientů po úrazech hlavy, s epilepsií apod. (1). Nevýhodný je také jeho krátkodobý efekt, zatímco benzodiazepiny mají eliminační poločasy dlouhé a s velikostí dávky se ještě prodlužují. Obvykle se namísto flumazenilu v praxi uplatní pro překlenutí kritické fáze účinku benzodiazepinů umělá plicní ventilace.

Nejčastěji doporučená léčba antidotem v našich podmínkách je **aplikace N-acetylcysteinu u otrav paracetamolem** (*přípravek ACC Injekt firem Ever Pharma Jena GmbH nebo Salutas Pharma GmbH, Barleben obojí SRN*). Podává se intravenózně v 21hodinovém protokolu (1).

Otravy přípravky obsahujícími železo jsou v našich podmínkách velmi vzácné. K záchraně pacienta se používá **desferoxamin** (*Desferal firmy Novartis s. r. o. ČR*) (1).

V terapii otrav antimyasteniky (reverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy) se používá při těžkých muskarinových příznacích **atropin** (*Atropin Biotica firmy HBM Pharma s. r. o., Martin Slovensko*).

U léčby vzácných otrav spojených s methemoglobinemií (např. aminochinolony) se **k terapii** používá **toluidinová modř** (*přípravek Toluidinblau firmy Dr. Franz Köhler Chemie GmbH*).

U vážné **otravy atropinem** lze aplikovat antidotum **fysostigmin salicylát** (*přípravek Anticholium firmy Dr. Franz Köhler Chemie GmbH*). Jeho využití u otrav ostatními léky s anticholinergními účinky (tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antiemetika apod.) je sporné a v praxi se v současnosti zpravidla neuplatňuje.

V léčbě otrav digoxinem nebo digitalisem se používá antidotum **DigiFab** (*výrobce Protherics Inc. Brentwood. USA*), což je sterilní, čištěný, lyofilizovaný přípravek z ovčích digoxin-specifických antigen vázajících fragmentů imunoglobulinu.

Poslední tři výše uvedené přípravky nejsou v ČR registrované, ale TIS je dle rozhodnutí MZ ČR držitelem souhlasu se Specifickými léčebnými programy na tato antidota. O možnosti jejich získání v akutních situacích i objednání do vlastní zásoby lze získat informaci na webových stránkách TIS na adrese **www.tis-cz.cz** nebo telefonickým dotazem na TIS na linkách **224 91 92 93 nebo 224 91 54 02**.

K metodám **sekundární eliminace** léků z organismu patří forsírovaná diuréza, peritoneální dialýza, extrakorporální metody jako hemodialýza a hemoperfuze. Tyto metody jsou vyhrazeny pro specializovaná pracovi-



ště a pro případy, kdy symptomatická péče a podávání antidot nevedou k uzdravení pacienta. Jejich indikace záleží na stavu pacienta a farmakologických vlastnostech působícího léku. **U řady nových účinných látek jejich efektivita není známa.**

Relativně krátkou dobu se **při akutních otravách kardiotoxickými léky**, kde těžké kardiální příznaky nelze jiným způsobem zvládnout, používá **terapie lipidovými emulzemi**. Vzhledem k dosavadním malým zkušenostem je však třeba tento postup zvažovat velmi zodpovědně a opatrně. Předpokladem je liposolubilita toxicky působícího léku. Podává se 1,5 ml/kg 20% Intralipidu jako bolus, následně 0,25–0,5 ml/kg/min po dobu 30–60 minut do úvodního maxima 500 ml. Při potřebě lze bolus

jednou až dvakrát opakovat, rychlost podání se titruje podle klinické odpovědi (1). Využití může nalézt tato metoda především při terapii otrav některými betablokátory, blokátory kalciového kanálu, ale i některými kardiotoxickými antidepresivy, antiepileptiky, antipsychotiky.

Problematika lékových otrav je velmi složitá a je vždy na místě využití možnosti konzultace s Toxikologickým informačním střediskem, jehož služba na telefonních linkách 224 91 92 93 a 224 91 54 02 je nepřetržitá.

Práce na publikaci proběhla s podporou PRVOUK P28/1LF/6.

LITERATURA

1. <http://www.toxbase.org/> 2015.
2. <http://www.toxinz.com/> 2015.
3. <https://secure.giz-nord.de/> 2015.
4. Pelclová D, et al. Nejčastější otravy a jejich terapie. Galén 2009, ISBN 987-80-7262-603-8.
5. Von Mühlendahl KE, Oberdise U, Bunjes R, et al. Vergiftungen im Kindesalter. Georg Thi-

eme Verlag D – 70469 Stuttgart 2003, ISBN 3-13-129814-6; 28–32.

6. Bates N, Edwards N, Roper J, et al. Paediatric Toxicology, Macmillan Reference Ltd, 1997 ISBN 0-333-60951-4; 23.

7. Kent R, Olson I, Anderson N, Benowitz L, et al. Poisoning & Drug Overdose. The McGraw-Hill Companies, Inc. USA, 2009, ISBN 0-07-144333-9; 52–53.



Některé aspekty účinnosti a snášenlivosti antidepresiv podstatné pro běžnou klinickou praxi

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF Univerzity Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Současné možnosti dostupných antidepresiv (AD) jsou omezené. Přes velkou heterogenitu depresivních poruch zůstávají monoaminy hlavním cílem léčby. Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. Rozvíjející se farmakogenetika se snaží individualizovat farmakoterapii, v běžné klinické praxi však stále volba konkrétního AD spočívá na individuální účinnosti a snášenlivosti a přiřazení symptomů k biochemické alteraci. Předpokladem účinnosti je nepochybně přítomnost dostatečného množství látky v cílové oblasti CNS. Toto evokuje problematiku adherence k AD. Nejčastějšími důvody nonadherence je nedostatečná účinnost včetně reziduálních příznaků. Dále to jsou nežádoucí účinky, hlavně sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti. Významnou roli mohou hrát i postoje k léčbě.

Klíčová slova: antidepresiva, nežádoucí účinky, adherence, postoje k léčbě.

Some issues of antidepressant efficacy and tolerability relevant for routine clinical practice

Current possibilities of available antidepressants (AD) are limited. In spite of great heterogeneity of depressive disorders, monoamines remain the main target of psychopharmacotherapy. The differences in treatment response are associated with genetic variability. The de-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.ceskova@gmail.com

Psychiatrická klinika FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

Převzato z: Psychiatr. praxi 2016; 17(2): 48–52

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2016



veloping field of pharmacogenetics strives for individualized treatment; however, in routine clinical practice the choice of antidepressant is based on individual efficacy, tolerability and alignment of symptoms to a biochemical alteration. The presence of an adequate quantity of the active substance in CNS targets is undoubtedly a precondition for efficacy. This raises the issue of adherence. The most frequent reasons for non-adherence are insufficient efficacy, including residual symptoms, as well as side effects, particularly sexual dysfunction, and weight gain. Attitudes to treatment may also play a significant role.

Key words: antidepressants, side effects, adherence, attitudes to treatment.

Úvod

Současné možnosti dostupných antidepresiv (AD) jsou omezené, a proto se snažíme najít nové látky, které by byly účinnější a lépe snášené. Jak ukázala STAR *D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) studie, většina pacientů nereaguje na iniciální léčbu. Asi jedna třetina pacientů, kteří nereagují na iniciální léčbu specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), může zareagovat na další AD (1). Až polovina léčených není dostatečně adherentní, nejčastěji kvůli nežádoucím účinkům (2). Jednou z cest, jak nalézt účinnější farmaka, je znalost neurobiologie depresivních stavů. Jak důležitá je tato oblast, ukazuje i snaha o novou nomenklaturu psychotropních látek, která dostupné znalosti neurobiologie psychických poruch zahrnuje (3).

Neurobiologie deprese

Biologická báze poruch nálady obecně zahrnuje genetiku, epigenetiku, biochemické a psychosociální faktory (4), avšak interakce těchto faktorů v průběhu času není známa. Možnost studia struktury a funkcí diskretních mozkových oblastí nabízí příležitost poznat neuronální bázi deprese. Nacházíme změny oblastí centrální nervové soustavy (CNS), které hrají roli

u emocí, kognitivních a paměťových funkcí (redukce objemu hipokampu, prefrontálního kortexu a limbického systému). Struktura a funkce těchto oblastí je modulována monoaminergní neurotransmisí. Jak inhibiční, tak excitační vzájemně propojené neuronální sítě a jejich porucha se může projevit depresivními příznaky a přispět k progresi nemoci. Na molekulární úrovni je popisována snížená neurogeneze a synaptická proliferace, dále redukce neuronů, glie a dendritů. K tomu mohou přispívat hormonální nebo zánětlivé změny, oxidativní stres a produkce neurotrofních faktorů (5).

Na současné úrovni znalostí nedokážeme u našeho konkrétního nemocného spolehlivě identifikovat, co uvedeného je pro rozvoj deprese nejdůležitější. Depresivní porucha zůstává velmi heterogenní skupinou onemocnění. Nicméně dostupná data ukazují na možnost individualizované farmakoterapie (4, 5, 6).

Monoaminy jako cíle léčby

Monoaminy zůstávají hlavním cílem léčby, konkrétně u deprese je to hlavně serotonin, dále noradrenalin a dopamin, roli hraje nepochybně i glutamát. AD zvyšují synaptickou koncentraci monoaminů a ovlivňují aktivitu vzájemně propojených neurotransmiterových systémů. Dostupná



data podporují vývoj multimodálních AD, která cílí na více genových produktů (na neurotransmiterový transportér a na membrány vázané receptory) a zvyšují pravděpodobnost lékové odpovědi. Využívají tak rozdílné způsoby neuronální signalizace, což může zlepšit příznaky a redukovat NÚ. Příkladem je vilazodon a vortioxetin, poslední jmenovaný již dostupný i u nás. Prohlubující porozumění mechanismům účinku léku ukazuje, že některá starší AD lze řadit k multimodálním látkám, například trazodon (7).

Volba farmakoterapie

Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. Rozvíjející se farmakogenetika se snaží individualizovat farmakoterapii právě na této bázi. V běžné klinické praxi však stále volba konkrétního AD spočívá na individuální účinnosti a snášenlivosti, tj. přiřazení symptomů k biochemické alteraci. Mezi jednotlivými AD jsou subtilní, nicméně klinicky relevantní farmakologické rozdíly. Předpokladem účinnosti je nepochybně přítomnost dostatečného množství látky v cílové oblasti CNS po dostatečnou dobu, což nás přivádí k problematice adherence k AD.

Problematická adherence k AD

Výskyt problematické adherence k AD se ve světové literatuře udává kolem 50 % (8, 2), česká data založená na stanovování plazmatických hladin AD ukazuje, že 49 % léčených depresivních nemocných nemá hladiny v optimálním terapeutickém rozmezí. I když tato skutečnost může souviset s individuálním metabolismem a interakcemi, nejčastějším vysvětlením je nedostatečná adherence (9). Tyto údaje naznačují, že výskyt je podobný jako u onemocnění schizofrenního okruhu. Problematika nonadheren-

ce je u depresivní poruchy odlišná a je jí věnována menší pozornost. Nejčastějšími důvody nonadherence k AD je neúčinnost a nežádoucí účinky (NÚ), hlavně sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti (6), avšak roli hrají i postoje k AD.

Nedostatečná účinnost – kognitivní dysfunkce

Cílem léčby je plný ústup příznaků s kvalitním fungováním a uspokojivou kvalitou života. Remise je definována nízkým skórem příznaků, což není ekvivalentní s asymptomatickým stavem. Ve STAR *D 67 % ambulantních pacientů po 4 krocích léčby dosáhlo remise (1). Pocit pohody a návrat na premorbidní úroveň fungování často zaostávají za úpravou nálady, což je přičítáno přetrvávajícím příznakům – únavě, poruchám spánku a kognitivní dysfunkci. Tyto příznaky můžeme dnes cíleně ovlivnit. Jejich vysoká prevalence a vliv na progresi onemocnění ukazuje na důležitost volby a změny léčebné strategie u nedostačující reakce (10, 11). Zvláště pacientem udávané problémy s koncentrací, pamětí a rozhodováním ovlivňují negativně pracovní fungování (12). Tyto reziduální příznaky mohou také prezentovat NÚ nebo souviset s nepoznanou komorbiditou. Pro rozlišení je velmi důležitá farmakologická anamnéza a pečlivá analýza dynamiky onemocnění (6).

Kognitivní dysfunkce u deprese se v současné době dostává do popředí zájmu, svoji roli v tom hraje nepochybně i příchod nových AD. Ve velkém přehledu byl v 9 z 11 studií nalezen snížený kognitivní výkon u depresivních pacientů v remisi ve srovnání s kontrolami (13). Kognitivní dysfunkce se může vyskytovat před, v průběhu epizod a mezi epizodami. Nepochybně má důsledky pro sebehodnocení, interpersonální vztahy, práci a sociální síť, podobně jako u jiných poruch. Recentní meta-analýza prokázala u depresivních



nemocných signifikantně výraznější poruchu exekutivních funkcí, pozornosti a paměťových funkcí než u kontrol a po dosažení remise signifikantně výraznější postižení exekutivních funkcí a pozornosti (14).

Kognitivní dysfunkce u deprese, přes význam, který je jí přičítán, nebývá cíleně v podmínkách klinické praxe hodnocena. V zajímavé dotazníkové studii se psychiatři, kteří provádí v klinické praxi hodnocení kognice u deprese, neshodli v nejvhodnější metodice. Většina spoléhala na anamnézu a klinický pohovor, další využívali MMSE (Mini Mental State Examination), psychologické vyšetření nebo sebehodnotící škály na kognici (Perceived Deficits Questionnaire) (15).

Zobrazovací studie zabývající se kognitivní dysfunkcí u deprese často uvádí hypoaktivní frontální a prefrontální kortex a poruchy konektivity mezi řadou oblastí CNS, např. hipokampu a amygdal. Hipokampus je důležitý pro paměť a učení, amygdala pro emoce a paměť. Na přenosu signálu v neuronálních sítích se podílí řada neurotransmiterů, hlavně monoaminů (serotoninu, noradrenalinu a dopaminu). Některé práce poukazují na důležitost glutamátergní transmise (5, 14, 16). Problematice kognitivní dysfunkce u depresivní poruchy včetně léčby byla u nás věnována zcela recentně přehledová práce P. Mohra (17).

Léčba kognitivní dysfunkce u deprese

Obecné strategie zlepšující kognici zahrnují behaviorální intervence, aplikaci exogenních látek a neuromodulaci. Cílem uvedených strategií je posílit učení a neuroplastické změny. 21. století bylo, s určitou mírou nadsázky, nazváno stoletím kognice (18).

Na psychiatrické klinice v Brně jsme provedli malou pilotní studii zaměřenou na ovlivnění kognitivní dysfunkce léčbou u hospitalizovaných

nemocných s depresivní poruchou. Neuropsychologické vyšetření bylo provedeno před a po 3týdenní léčbě. Celkem bylo zařazeno 15 nemocných, na konci akutní léčby bylo 11 respondérů a 4 nonrespondéři. Nemocní byli léčeni SSRI a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Při retrospektivním hodnocení nebyl na počátku léčby nalezen signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry, na konci léčby byla u responderů kognitivní dysfunkce ovlivněna signifikantně více (19).

V léčbě kognitivní dysfunkce u deprese jsou v poslední době doporučována duální a hlavně multimodální AD (vilazodon, vortioxetin). Vilazodon u nás není registrován; velká naděje je vkládána do vortioxetinu, který jako jediné AD měl přímý efekt na kognitivní funkce u deprese v placebem kontrolované studii (20). Budoucnost potvrdí, jak významný je tento efekt v reálném životě. Nedávno publikovaný přehled zahrnuje přídatnou léčbu novějšími psychostimulancii (modafinil, armodafinil, atomoxetin) a kognitivu, ovlivnění glutamátergní transmise (ketamin, memantin) a některé další látky, např. erythropoetin, oxytocin, omega 3, s-adenyl-methionin (21).

Nežádoucí účinky AD

K frekventovaným NÚ, které vedou k problematické adherenci, patří nepochybně sexuální dysfunkce. Citované a známé jsou výsledky dotazníkové prospektivní studie u 1 022 ambulantních pacientů s normální sexuální funkcí před léčbou, které udávají jejich vysoký výskyt (22). Stejná skupina autorů se zabývala touto problematikou i nedávno a došla k závěrům, že v klinické praxi je tento NÚ relevantní hlavně u pacientů na dlouhodobé profylaktické léčbě, kteří před zahájením léčby vedli uspokojivý sexuální život. Nejvíce jsou s rozvojem sexuální dysfunkce spojována SSRI a nejčastěji dochází ke snížení libida a opoždění orgazmu (> 60 % léčených) (23).



Dále je to přírůstek hmotnosti, který u nejčastěji podávaných SSRI není v popředí zájmu. Nicméně v této souvislosti je dobré si uvědomit, že deprese a obezita vzájemně souvisí. Obojí zvyšuje riziko hypertenze, diabetu typu 2 a kardiovaskulárního onemocnění. Obezita je spojena u depresivních pacientů s chronicitou a horší prognózou (24).

Z druhé strany 12týdenní léčba AD u pacientů rozdělených dle BMI nevedla k rozdílům v lékové odpovědi/remisích (25). Z toho lze vyvodit, že změny (nejčastěji nárůst hmotnosti) jsou u akutní deprese minimální, problémem je však dlouhodobá léčba a chronifikovaná deprese. Literatura o změnách hmotnosti u deprese je inkonzistentní. K příčinám patří heterogenní soubory, metodika, ovlivňující faktory, jako je pohlaví, premorbidní hmotnost, individuální predispozice (24).

Na brněnské psychiatrické klinice jsme provedli retrospektivní analýzu chorobopisů nemocných hospitalizovaných v období 2005–2006 s depresivní poruchou zaměřenou na změnu hmotnosti. Měřili jsme hmotnost při přijetí a propuštění a průměrné změny hmotnosti v %. Celkem jsme hodnotili chorobopisný materiál u 130 hospitalizovaných (101 žen, 29 mužů). Průměrná délka hospitalizace byla 36 dní, průměrný věk 53 roků. 70% mělo somatické komorbidní onemocnění. Monoterapie AD vedla v průměru k minimální změně, monoterapie antipsychotikem byla spojena s průměrným vzrůstem hmotnosti 1,9 kg a kombinace antipsychotik a AD 4,2 kg. Hospitalizováni jsou většinou pacienti s farmakorezistentní depresí a augmentace atypickými antipsychotiky se stává relativně častým terapeutickým přístupem (26). Zůstává však nezodpovězena otázka, jak dlouho bychom měli tuto strategii používat a jak minimalizovat přírůstek hmotnosti při dlouhodobé léčbě.

Přírůstek hmotnosti u deprese může být samozřejmě také známkou zlepšení, vzácněji reziduální příznak (přejídání v rámci deprese), ale nejčas-

těji, hlavně v dlouhodobém horizontu, se jedná o NÚ. Mezi jednotlivými AD jsou v tomto ohledu malé rozdíly, rozdíly mezi jedinci velké. Genetické faktory hrají roli z 60–80 %. Přírůstek hmotnosti při léčbě AD není spojen s dyslipidemií, i když se spíše může jednat o nedostatek údajů. Pokud se týká poruch glukózového metabolismu, jsou dostupná data inkonzistentní. Některá AD jsou považována za neutrální vzhledem k ovlivnění hmotnosti, některá mohou vést i ke snížení (bupropion), některá však mohou v průměru i při akutní léčbě hmotnost zvyšovat. Konkrétně se to týká mirtazapinu, amitriptylinu a paroxetinu (průměrné zvýšení hmotnosti při akutní léčbě 2–3 kg) (27). K rizikovým faktorům přírůstku hmotností při léčbě AD patří dle nedávno publikované německé studie BMI (body mass index) ≥ 25 , závažná a/nebo psychotická respektive atypická deprese. Autoři doporučují vzít v úvahu při zahájení léčby rizikové faktory, somatickou komorbiditu a životní styl, informovat o možném přírůstku hmotnosti a monitorovat hmotnost (28). K terapeutickým přístupům patří behaviorální intervence (tj. snížení příjmu a zvýšení výdaje kalorií), správná volba AD, změna AD, přídatná terapie, eventuálně i chirurgický zákrok (26). Zdravý životní styl zahrnující pravidelně tělesnou aktivitu a zdravé stravování je dnes absolutním hitem. Souvisí to zřejmě také s určitou stagnací ve vývoji CNS látek a snahou využít všech možností, které dokážou ovlivnit duševní zdraví. Je to terapeutický přístup, který snad jako jediný nemá klinicky relevantní NÚ.

Postoje k léčbě AD

V našich podmínkách se příliš nehovoří o tom, že mylný pohled na depresi a AD ovlivňuje adherenci. V tomto směru předpokládáme určitou míru vzdělanosti naší laické veřejnosti. V zahraniční literatuře se na toto téma objevují zajímavé údaje. Byla zjištěna signifikantní negativní korelace mezi



mylným pohledem na depresi a její léčbu počtem dnů bez medikace (29) a mylné názory na léčbu měly větší vliv na adherenci než NÚ (30). Nedávno byla publikována studie, která se zaměřila na ambulantní pacienty léčené AD v Malajsii. Postoje k AD byly hodnoceny dotazníkem ACQ (Antidepressants Compliance Questionnaire), obsahujícím 33 otázek. Bylo zjištěno, že skóre ACQ nekorelovalo se závažností, pohlavím a věkem. Nejčastější mylné názory zahrnovaly následující: deprese dána pouze zevními faktory, AD jsou návyková a mění osobnost. Řada respondentů také nepovažovala za nutné dodržovat dávkovací schéma a měla obavy o bezpečnost AD (31).

LITERATURA

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
2. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 25: 2289–2304.
3. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 2318–2325.
4. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 454–456.
5. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 61–71.
6. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 875–888.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536–546.
8. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 41–46.
9. Šilhán P, Uřínová R, Hýža M. Monitoring sérových hladin antidepresiv v klinické praxi – pro a proti. *Psychiatrie* 2013; 17 (Suppl. 1): s 35.
10. Romera I, Pérez V, Ciudad A, et al. Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 51–58.

Shrnutí a závěr

Léčba a její efekt je výsledek interakce specifických faktorů souvisejících s pacientem a s léčbou. Naší snahou je optimalizace léčebného efektu a minimalizace NÚ. Využití farmakogenetiky pro volbu nejvhodnějšího léku pro naše nemocné není v běžné praxi dostupné, a proto se řídíme klinickým obrazem a individuální snášenlivostí a bezpečností. Do hry vstupují také názory a postoje širší odborné a zdravotnické veřejnosti.

*Podpora projektem CEITEC (CZ.1.05/1. 1. 00/02.0068)
z Evropského fondu regionálního rozvoje*

11. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depress Anxiety* 2012; 29: 638–645.
12. Lam RW, Michalak EE, Bond DJ, Tam EM, Axler A, Yatham LN. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? *Depress Res Treat* 2012; 2012: ID 630206.
13. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 134: 20–31.
14. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44: 2029–2040.
15. El Hammi E, Samp J, Rémuzat C, et al. Difference of perceptions and evaluation of cognitive dysfunction in major depressive disorder patients across psychiatrists internationally. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 22–29.
16. Papakostas GI, Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 418–425.
17. Mohr P, Bravermanová A, Kratochvílová Z, Melicher T, Knytl P. Kognitivní poruchy u deprese. Čes. a slov. *Psychiatrie* 2015; 111: 283–289.
18. Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, Sherrill J, Wagner A. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 510–522.
19. Navrátilová P, Češková E, Přikryl R, Kučerová H. Profil a dynamika kognitivního výkonu při léčbě antidepresivy (pilotní studie). Čes a slov *Psychiatrie* 2007; 103: 168–174.
20. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal ac-



tivity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43–57.

21. Solé B, Jiménez E, Martínez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: new developments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 231–247.

22. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicentre study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 10–21.

23. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 418–423.

24. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 321–326.

25. Toups MS, Myers AK, Wisniewski SR, et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. *Psychosom Med* 2013; 75: 863–872.

26. Češková E. Deprese, antidepressivní léčba a přírůstek hmotnosti. *Psychiatrie* 2009;

13(Suppl. 2): 46–47.

27. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, deHert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14: 119–136.

28. Kloiber S, Domschke K, Ising M, et al. Clinical risk factors for weight gain during psychopharmacologic treatment of depression: results from 2 large German observational studies. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e802–808.

29. Holma IA, Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord* 2010; 127: 102–112.

30. Julius RJ, Novitsky MA Jr, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 34–44.

31. Jacob SA, Ab Rahman AF, Hasalli MAA. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1339–1347.



Léčba mnohočetného myelomu včera, dnes a zítra – repetitorium pro lékárníky

Martina Novosadová

Nemocniční lékárna, Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění způsobené maligní transformací plazmatických buněk. Včasné stanovení diagnózy a nasazení kauzální léčby zlepšuje kvalitu života a dává šanci na víceleté přežití. Základem adekvátní léčby je vždy kombinovaná chemoterapie, spojená u pacientů do 65 let věku i s autologní transplantací kostní dřeně. Článek shrnuje nejobvyklejší příznaky, diagnostiku a léčebné i podpůrné modalitty u nemocných s mnohočetným myelomem. Podává přehled terapeutických možností včetně posledních novinek v léčbě MM.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, příznaky, diagnostika, léčba.

Treatment of multiple myeloma yesterday, today and tomorrow – repetition for pharmacists

Multiple myeloma (MM) is a cancer resulting from a malignant transformation of plasma cells. Early diagnosis and causal therapy improves quality of life and increases a chance to multi-year survival. The basis of treatment is always causal combination chemotherapy, in patients under 65 years of age combined with autologous bone marrow transplantation. This article summarizes the most common symptoms, diagnosis, treatment and supportive modality in patients with multiple myeloma. Furthermore, an overview of treatment options, including the latest innovations in the treatment of MM.

Key words: multiple myeloma, symptoms, diagnosis, treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Martina Novosadová, Ph.D., martina.novosadova@fnhk.cz
Nemocniční lékárna – oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(5e): e25–e37
Článek přijat redakcí: 12. 4. 2016
Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2016



Mnohočetný myelom (MM) je heterogenní maligní onemocnění s klonální proliferací plazmatických buněk (plazmocyty) – tj. terminálního vývojového stadia B-lymfocyty. V Mezinárodní klasifikaci nemocí má kód C90.0 (1). Pacienti s MM dnes tvoří asi 1 % pacientů s malignitami a asi 10 % pacientů s hematologickými malignitami. MM je klinicky symptomatické onemocnění. V současnosti je považováno za onemocnění nevyléčitelné, ale léčitelné (2). Tomuto onemocnění prakticky vždy předchází klinicky asymptomatický stav nazývaný monoklonální gamapatie neurčeného významu (MGUS), dnes považovaná za prekancerózu, vyžadující aktivní sledování. Dalším stadiem je asymptomatický myelom, též zvaný indolentní nebo doutnající – smoldering myelom. Zde je riziko progresu v maligní onemocnění v prvních letech od diagnózy již až 10 % ročně (3). Následuje stadium symptomatického MM, refrakterního myelomu až plazmocelulární leukémie. Jde o jedno onemocnění měnící se v čase ve stupních, které na sebe navazují (4). Charakteristiky jednotlivých stadií jsou shrnuty v tabulce 1. Tato revidovaná kritéria a klasifikace jsou definovány v doporučeních International Myeloma Working Group (IMWG), v poslední aktualizaci z roku 2014. Název onemocnění je odvozen podle názvosloví

nádorů, které zavedl Virchow – složenina od názvu tkáně, ze které nádor vyrůstá: myelé (latinsky dřev) a -om je přípona pro nádor a protože v době diagnózy je většinou postižení již na více místech skeletu, odtud název „mnohočetný“.

Maligní myelomové buňky produkují fyzikálně i chemicky homogenní monoklonální imunoglobulin (M-Ig), známý i pod názvem paraprotein. Produkce M-Ig a dalších aktivních cytokinů a útlak proliferace ostatních krevních elementů v kostní dřevě je původcem řady problémů. Klinické příznaky shrnuje akronym CRAB – viz tabulka 2 (5). Bohužel do dnešní doby není znám žádný spolehlivý patologický nebo molekulární marker, který by dokázal určit podskupinu pacientů s MGUS nebo asymptomatickým myelomem, kteří jsou přímo ohroženi rychlou progresí v symptomatický mnohočetný myelom.

MM je onemocněním především staršího věku, nad 40 % pacientů je ve věku 75 let a výše. V České republice je incidence MM udávána na 2,65/100 000 obyvatel, ale v kategorii 75–79 let incidence MM stoupá na 15,57/100 000 obyvatel. Naopak ve věku 20–40 let se toto onemocnění vyskytuje vzácně. Poměr zastoupení mužů a žen mezi pacienty je asi 3 : 2.

Tab. 1. Kategorizace jednotlivých stadií onemocnění

Kategorie	MGUS	Asymptomatický myelom (též zvaný indolentní / doutnající (smoldering) myelom)	Symptomatický myelom
Charakteristiky	M-Ig v séru pod 30 g/l, pod 10 % klonálních plazmocyty v KD, není symptomatika ani orgánové poškození	M-Ig v séru nad 30 g/l, 10–20 % klonálních plazmocyty v KD, není symptomatika ani orgánové poškození	jsou M-Ig v séru i klonální plazmocyty v KD a jsou všechny příznaky CRAB – příznaky orgánového poškození (kosti, ledviny)
Přístup k léčbě	neléčí se, pouze se sleduje	neléčí se, pouze se sleduje	léčí se

M-Ig = monoklonální imunoglobulin (paraprotein), KD = kostní dřev

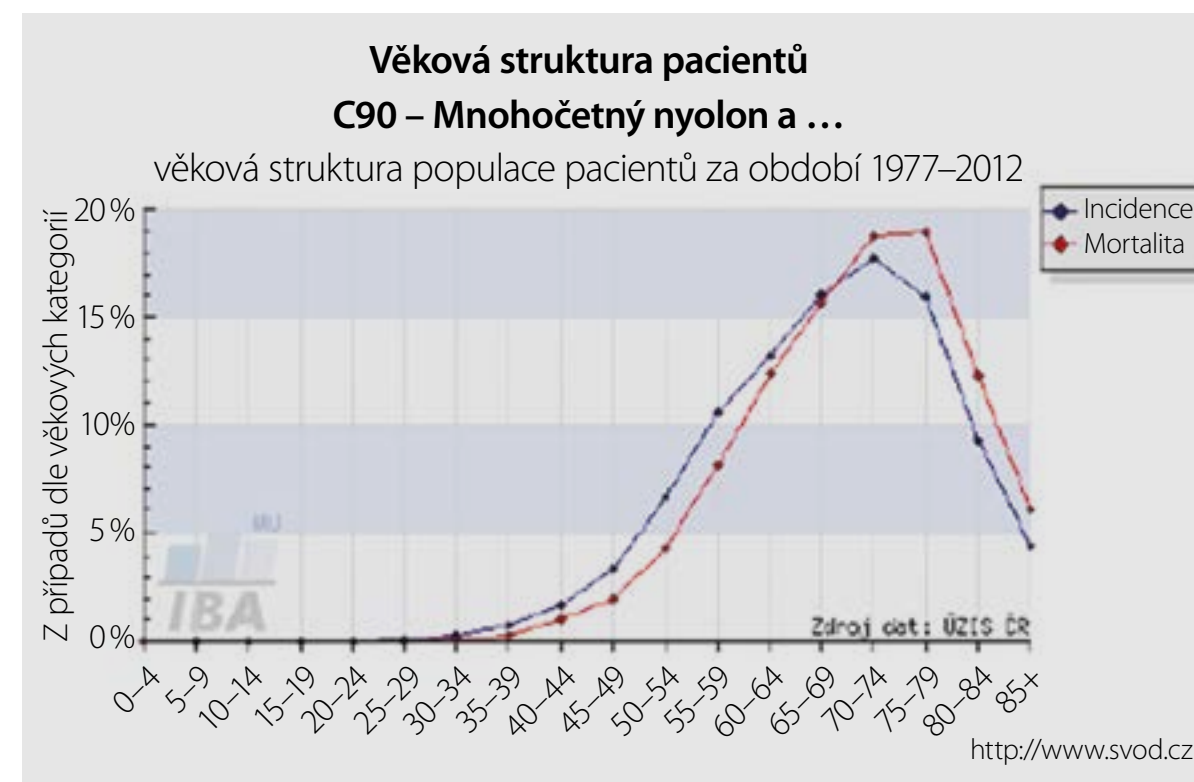
Tab. 2. Charakteristické příznaky MM – akronym CRAB

C	hyper C alcemie z osteolytických ložisek kostí	sérová hladina vápníku > 2,75 mmol/l
R	R enální poškození	sérová hladina kreatininu > 177 μmol/l
A	A némie z útlaku kostní dřeně	hladina hemoglobinu < 100 g/l
B	kostní léze (z ang. slova B one)	osteopenie, osteolýza, patologické fraktury

Není zatím znám žádný konkrétní vyvolávající faktor ani možnost prevence tohoto onemocnění (6). Věková struktura pacientů udávající procentuální zastoupení jednotlivých věkových skupin mezi pacienty s danou diagnózou v naší republice v souhrnu za léta 1977–2012 je zobrazena v grafu 1, dostupném v databázi ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky).

Historický úvod

V literatuře první popsanou pacientkou s MM byla pacientka lékaře Samuela Sollyho 39letá Sarah Newburyová (7). Solly popsal příběh své pacientky, která přišla v roce 1840 se silnými bolestmi zad, průběh a příznaky progresu onemocnění v čase až do její smrti v dubnu 1844. V této době byly jedinými používanými léčebnými prostředky pijavice, rebarbora a pomerančová semínka. MM bývá označován také jako Kahlerova nemoc podle rakouského lékaře a patologa Oty Kahlera (1849–1893). Kahler se narodil roku 1849 v Praze a jako první odborně sepsal příznaky nemoci, pojmenované po něm „Kahlerova nemoc“. Lékař Henry Bence Jones (1813–1873) popsal roku 1847 tzv. Bence-Jonesův protein. Jde o globulin, který se nachází v krvi a moči pacientů s MM a Waldenströmovou makro-

Graf 1. Věková struktura pacientů s MM v ČR dle databáze ÚZIS a portálu svod.cz

globulinemií, dnes již nazývaný monoklonální imunoglobulin (paraprotein). Tento Bence-Jonesův protein sloužil od poloviny 19. století jako rychlý diagnostický prvek – bílkovina po okyselení vzorku moče např. kyselinou dusičnou při jejím postupném zahřívání precipitovala v rozmezí 45–70 °C, nad 70 °C k bodu varu se precipitát rozpustil. Stejný osud je i při opačném postupu – při ochlazování na 70–45 °C se precipitát opět objevil a při dalším ochlazování se opět rozpustil. V této době se používalo „k léčbě“ ještě železo a chinin, až v roce 1946 se začal v léčbě používat uretan (ethylkarbamát) a od roku 1958 alkylační cytostatikum melfalan. Další významnou postavou v historii léčby MM byl americký dětský patolog Sidney Farber (1903–1973), který je označován za otce moderní chemoterapie. Zavedl

**Tab. 3.** Nejčastější varovné příznaky MM z pohledu pacienta

1.	Bolesti – nejčastěji v zádech, s časem neustupují, naopak se horší, bolest je i v klidu, i v noci (příčina: bolest osteolytických ložisek)
2.	Při kašli, kýchnutí, při zatlačení na stolicí – až prasknutí žebra (v terénu osteopenie až osteolýzy i podnět neadekvátní intenzity může vést k fraktuře)
3.	„Oblečení je mi nějak velké“ (v důsledku sesedání a fraktury postižených obratlů)
4.	„Nikdy jsem nebyval nemocný, teď jsem již poněkolkáté za sebou a antibiotika mi nezabírají“ (dáno oslabenou imunitou z útlaku normálních krevních elementů zajišťujících imunitní obranyschopnost organismu)
5.	„Jsem pořád unavený a slabý“ (častý projev anémie, důsledek utlačené krvetvorby v kostní dřeni i snížené tvorby erytropoetinu poškozenými ledvinami)
6.	„Ochrnuje mi ruka – neudržím skleničku, necítím nohu při chůzi, mám problémy s únikem moči nebo stolice“ (důsledek poškození míchy a nervových kořenů v důsledku prorůstání myelomových hmot do páteřního kanálu nebo v důsledku poškození míchy úlomky ze zborceného obratle)
7.	„Otékají mi nohy, přestávám močit, i když tekutiny piju“ (důsledek poškození ledvin – různé formy poškození – nefrotický syndrom se zvýšenou propustností pro bílkoviny vedoucí k systémové hypoalbuminemii, oligurie až akutní renální selhání v důsledku glomerulárního i tubulárního poškození depozity M-Ig, kondenzace fibril ve stěně cév a glomerulů)

léčebné postupy pro léčbu dětské leukémie, ale režim melfalanu s prednisonem byl a je standardem pro léčbu MM i dnes. V souvislosti s léčbou MM je třeba zmínit i Dr. Barta Barlogiea (narozen 1945) z amerického Arkansasu, který v roce 1984 zavedl první kurativní režim do léčby MM – **V** (vinkristin) **A** (adriamycin=doxorubicin) **D** (dexamethason) režim, podílel se na protokolu autologní transplantace s vysokodávkovanou chemoterapií (1986), tandemových transplantací (1994) a léčby thalidomidem (1999).

Příznaky

Nejčastější varovné příznaky MM z pohledu pacienta shrnuje tabulka 3 (8). S těmito potížemi by se každý takový pacient měl obrátit na svého praktického lékaře, který mu provede základní panel vyšetření, který je shrnut v tabulce 4. Pokud některý z nálezů bude znatelně patologický, měl by praktický lékař s doporučením odeslat tohoto pacienta na specializo-

Tab. 4. Vyšetření běžně dostupná v primární péči

1.	Sedimentace erytrocytů
2.	Krevní obraz
3.	Základní biochemie séra – urea, kreatinin, kalcium, kyselina močová
4.	Elektroforéza bílkovin ze séra a z moči (24hodinový sběr moči)
5.	RTG snímek bolestivé oblasti

vané pracoviště, kde proběhne podrobné vyšetření uvedené v tabulce 5. V České republice se nachází 7 center specializovaných na léčbu MM – 2x Praha, Hradec Králové, Plzeň, Brno, Olomouc, Ostrava. Je důležité šířit informační povědomí o MM a jeho varovných příznacích mezi širokou veřejností i mezi praktickými lékaři a odbornými lékaři (ortopedie, neurologie...). Bohužel ne vzácně se stane, že než se pacient dočká správné

Tab. 5. Vyšetření při podezření na MM po odeslání na specializované pracoviště

1.	Kompletní krevní obraz
2.	Kompletní biochemie séra (urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P, kys. močová, celková bílkovina, albumin)
3.	Clearance kreatininu
4.	Imunoelektroforetické vyšetření krve i moči
5.	Stanovení lehkých řetězců v krvi i moči, kvantitativně i stanovení vzájemného poměru
6.	Viskozita plazmy
7.	RTG / MR vyšetření skeletu, (kompletní páteř, lebka, hrudník, femury)
8.	Odebrání vzorku z kostní dřeně z místa vytipovaného po zobrazovacích technikách
9.	FISH vyšetření chromozomálních abnormalit (prognostický význam)
10.	Beta-2 mikroglobulin, laktát-dehydrogenáza, thymidinkináza, C-reaktivní protein v séru (prognostický význam)
11.	Imunofenotypizace klonálních plazmocytů z kostní dřeně průtokovou cytometrií

Vysvětlivky: RTG – rentgenové záření, MR – magnetická rezonance, FISH – fluorescenční hybridizace in-situ

diagnózy a rychlého nasazení cílené léčby, tak do té doby ztratí spoustu času a energie neúčinným absolvováním řady analgetických infuzí či různých rehabilitačních kúr pro udávané bolesti např. zad. Také se stává, že zmatenost vyvolaná hyperkalcemií je u starších pacientů často nesprávně přiřazena „nastupující stařecké demenci“, eventuálně anamnestickému abúzu alkoholu. To vše oddaluje léčbu a snižuje šance pacienta (9, 10, 11).

Příznaky

- 1) Postižení ledvin – ukládáním M-Ig v ledvinných tubulech, obstrukci následuje dilatace tubulů až nekróza tubulů i celého nefronu (obraz myelomové ledviny). MM je nejčastější malignita vedoucí k poškození ledvin a pacienti s MM tvoří až 2 % pacientů v pravidelném dialyzačním programu (12).
- 2) Anémie až u 70 % pacientů v důsledku útlaku normální krvetvorby v kostní dřeni populací myelomových buněk.
- 3) Kostní postižení až u 80 % – v důsledku produkce stimulatorů osteoklasty zodpovědných za zvýšené odbourávání kostní hmoty. Osteolytická ložiska bývají ostře ohraničená, na rentgenu jsou prokazatelná při úbytku 30–60 % kostní hmoty oproti původnímu stavu – dají se prokázat i dalšími zobrazovacími metodami – CT, MRI, PET. Nejčastěji se osteolytická ložiska nacházejí v lebce (81 % pacientů), bederní a hrudní páteři (51 %), žebrech (41 %), femuru (35 %), dále v klavikule, rameni, sacru. Osteolytické léze jsou zdrojem bolestí a příčinou patologických fraktur vznikajících po neadekvátně slabém impulzu. Hyperkalcemie v krvi pak může mít za následek časté močení, žízeň, nechutenství, nauzeu až zvracení a zmatenost až poruchy vědomí.
- 4) Opakované infekce – pacienti mají nadbytek imunoglobulinu, který je ale imunologicky neaktivní a v důsledku útlaku normální kostní dřeně mají omezenou schopnost tvořit funkční protilátky po antigenní stimulaci. Tito pacienti mohou profitovat ze substituční imunoglobulinové terapie.
- 5) Neurologické příznaky – slabost, zmatenost, únava (vlivem anémie i hyperkalcemie), kořenové bolesti a neuropatické bolesti (v důsledku komprese míchy při poškození obratlů), inkontinence (při ložisku MM



v bederní páteři může dojít k poškození inervace svěračů močového měchýře i střeva).

- 6) Hyperviskozita séra v důsledku vysokého obsahu paraproteinu, nejvíce u paraproteinu IgM podtřídy, ale může dojít i k řetězení IgA nebo IgG imunoglobulinů. Následkem hyperviskozity může dojít až k trombóze či srdečnímu selhání, poruchám vizu v důsledku hromadění ve vena centralis retinae.
- 7) Hemoragická diatéza (spontánní krvácivé projevy nebo krvácení neúměrné vyvolávající příčině) v důsledku ovlivnění řady faktorů krevní srážlivosti. Pacienti s MM mívají trombocytopenii v důsledku útlaku kostní dřeně, vlivem chemoterapie i imunologické destrukce trombocytů. Myelomové buňky produkují i cirkulující antikoagulans – heparin-like faktor, anti-faktory VII, VIII, X ovlivňující srážlivost, dochází k defektům cévní stěny depozity M-Ig, je akcelerovaná fibrinolýza.

Diagnostika

Důležitým diagnostickým prvkem je morfologické hodnocení roztěrového preparátu buněk kostní dřeně (13). Význam má opět provedení na specializovaném pracovišti, tato technika má řadu úskalí od správné techniky odběru aspirátu z kostní dřeně po vlastní odečítání morfologických znaků. Nejčastěji se aspirát odebírá z oblasti zadního horního trnu kosti kyčelní nebo manubria či těla sternální kosti v lokální anestezii. Při falešné negativitě se vzorek odebírá z oblasti konkrétní radiologicky prokázané kostní léze. Morfologie myelomových buněk je pestrá, daná i zralostí myelomových buněk, ale pro daného jedince pak po celou dobu dosti typická. Ke znakům zhoubného charakteru patří přítomnost jaderných inkluzí (tzv. Dutcherova tělíska) a buněčná vícejadernost.

Z podstaty onemocnění se u většiny pacientů setkáváme s různým stupněm poškození ledvin. Toxický efekt nadbytečných řetězců M-Ig může vést ke glomerulární i tubulární dysfunkci. Na poškození se nejvíce podílejí depozita M-Ig ve formě válců, resp. odlitků, M-Ig s uromodulinem v ledvinných tubulech dávající obraz tzv. myelomové ledviny. Léčba proto musí být každému pacientovi „ušita na míru“ i s ohledem na aktuální renální funkce. Postižení ledvin je přítomno až u 50 % nově diagnostikovaných pacientů, u 10–20 % jde až o akutní selhání vyžadující dialýzu (14). Obecně u závažného renálního poškození platí standardní opatření jako dostatečná hydratace, řešení minerálních dysbalancí, hlavně hyperkalcemie. Prognóza pacientů s vážným poškozením ledvin je výrazně horší a zkracuje se medián přežití. V takovém případě je nutné volit co nejrychleji účinný léčebný režim k záchraně ledvin, vedoucí ke srovnatelnému přežití jako u nemocných bez poškozených ledvin. V dnešní době toto nejvíce splňuje režim zahrnující inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib) a vysokodávkovaného dexamethasonu, ev. ještě s cyklofosfamidem. Tyto nové léky jednak vyvolávají rychlou léčebnou odpověď, a navíc je lze i u renálního selhávání podávat bez nutnosti redukce dávek. Na rychlosti poklesu M-Ig závisí i rychlost a úspěšnost obnovení renálních funkcí (15).

Samotný M-Ig patří nejčastěji do třídy IgG (kolem 50 % všech MM), MM spojené se sekrecí M-Ig ze třídy IgM jsou často spojeny s hyperviskozitou séra. Někdy je M-Ig tvořen pouze lehkými řetězci imunoglobulinu. Existují dva typy lehkých řetězců, κ (geneticky kódovaný na 2. chromozomu) a λ (geneticky kódovaný na 22. chromozomu), oba tvořené 211–217 aminokyselinami o molekulové hmotnosti cca 22,5 kDa. Volné lehké řetězce κ cirkulují v krvi ve formě monomerů, volné řetězce λ ve formě dimerů o molekulové hmotnosti 45 kDa. V diagnostice MM je důležitým ukazate-



lem nejen stanovení hladin jednotlivých lehkých řetězců, ale i stanovení abnormality jejich poměru. Fyziologický poměr kappa : lambda je 2 : 1, u pacienta s MM může být např. až 350 : 1 (16).

Cytogenetické změny u MM zahrnují translokace, amplifikace, delece i trizomie. S ohledem na maligní progresi jsou za rizikové považovány translokace t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), zisk/amplifikace v oblasti 1q21 nebo delece TP53 [del(17)(p13)]. Toto vyšetření patří dle aktuálních doporučení k minimálnímu panelu doporučených FISH (fluorescenční hybridizace in-situ) vyšetření. Současná pozitivita translokace a nejméně jedné další chromozomové abnormality znamená s velkou pravděpodobností vysoce rizikové onemocnění s nepříznivou prognózou.

Léčba

Základem léčebné strategie podle posledních doporučení je použití intenzivnější sekvenční léčby. Optimálním cílem je dosáhnout dlouhodobé (tj. déle než 3 roky trvající) kompletní léčebné odpovědi, protože tito nemocní mají největší šanci na dlouhodobé bezpříznakové období. K tomu se používá kombinovaná sekvenční strategie zahrnující indukční léčbu, myeloablativní léčbu a konsolidační léčbu (obvykle dalších 6 měsíců). Následuje udržovací léčba buď do relapsu či progresu, nebo do nepřijatelné míry nežádoucích účinků léčby. Volí se kombinovaná léčba dle doporučení založených na evidence-based medicíně. Jsou dva základní protokoly – „junior“ pro pacienty do 65 let věku a „senior“ pro pacienty nad 65 let věku. Tyto režimy jsou založené na stejných léčivech, v režimu „senior“ se používá nižší intenzita a/nebo nižší dávka, účinnost bývá srovnatelná, protože i samotné onemocnění se v pozdějším věku chová méně agresivně. Součástí protokolu „junior“ je autologní transplantace kmeno-

vých buněk. Ke každému pacientovi musí být přistupováno individuálně a je nutno volit režim, dávku, délku podávání s ohledem i na předléčenost pacienta, jeho fragilitu (křehkost, chatrnost vyžadující pomoc), další interní komorbidity zahrnující poruchu plic, ledvin, jater apod. (17, 18).

Na základě klonální teorie a důkazů z poslední doby je již v době diagnózy u jednoho nemocného přítomno více klonů plazmocytů, které mají rozdílné charakteristiky i rozdílnou citlivost na léčbu, nové klony pak mohou navíc vznikat i během léčby (19). Proto je účinnost léčby založena na použití více druhů léčiv. Léčba nově diagnostikovaného pacienta se nazývá první léčebná linie – primoléčba. Pro léčbu prvního relapsu či progresu onemocnění se používá druhá (a následující) léčebná linie. Používají se cytostatika – vinkristin (alkaloid z rodu **Vinca**), alkylační cytostatika cyklofosfamid, melfalan a bendamustin, cytostatikum ze skupiny cytostatických antibiotik antracyklinů – doxorubicin. Významnou skupinou tvoří nová léčiva patřící do skupiny tzv. imunomodulačních léčiv a léčiva ze skupiny inhibitorů proteazomu (20). Základem dnešních léčebných režimů je nejčastěji trojkombinace zahrnující imunomodulační léčbu s alkylační látkou a glukokortikoidem. Nezbytnou součástí léčby každého pacienta s MM je i kvalitní podpůrná léčba řešící symptomaticky pestré obtíže pacienta. Jednotlivé léčebné modalities včetně podpůrné léčby shrnuje tabulka 6. a nejběžnější léčebná schémata shrnuje tabulka 7.

Pro nově diagnostikovaného pacienta s MM do 65 let či vhodného biologického věku („program junior“) primoléčba zahrnuje 4 cykly indukčního režimu VCD nebo CTD (složení režimu viz tabulka 7), nebo 3–5 cyklů indukčního režimu VAD, následuje stimulační režim zahrnující cyklofosfamid v dávce 2,5 g/m² tělesného povrchu spolu s podáváním granulocyty stimulujícího růstového faktoru (G-CSF) v dávce 5–10 µg/kg váhy pacienta.

Tab. 6. Léčebné modalitty u MM

	Skupina	Konkrétní zástupce skupiny
1.	cytostatika	melfalan, cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, bendamustin
2.	imunomodulační léčiva	thalidomid, lenalidomid, pomalidomid
3.	inhibitory proteazomu	bortezomib, karfilzomib (ixazomib)
4.	monoklonální protilátky proti CD38	elotuzumab, daratumumab
5.	kortikosteroidy	prednison, dexamethason
6.	transplantace krvetvorných buněk	autologní (allogenní málo)
7.	radioterapie	
7.	podpůrná léčba	■ bisfosfonáty ■ erytropoetin ■ profylaxe trombózy (LMWH, ASA) ■ analgetika (perorální, parenterální, transdermální, analgetické ozáření) ■ antibiotická prevence pneumocystové pneumonie (kotrimoxazol) ■ antivirotika (acyklovir, valacyklovir) ■ antimykotika (flukonazol) ■ antidepresiva
8.	vnitřní fixace zlomenin, vertebroplastika	

Byly zkoušeny i jiné myeloablativní režimy založené na podávání busulfanu nebo na celotělovém ozáření. Tyto alternativní režimy měly vždy horší výsledky, vyšší úmrtnost v důsledku hematologické i nehematologické toxicity. Po nastimulování krvetvorných buněk dojde ke sběru štěpu s obsahem kmenových buněk postačujícího až na 3 autologní transplantace

Tab. 7. Nejběžnější léčebné režimy k léčbě MM

CTD	cyklofosfamid + thalidomid + dexametazon
CVD	cyklofosfamid + Velcade (bortezomib) + dexamethason
VAD	vinkristin + doxorubicin + dexametazon
MPT	Alkeran (melfalan) + prednison + thalidomid
VMP	Velcade (bortezomib) + Alkeran (melfalan) + prednison
BDD	bortezomib (Velcade) + doxorubicin + dexametazon
VTD	Velcade (bortezomib) + thalidomid + dexametazon
CAD	cyklofosfamid + doxorubicin + dexametazon
RMP	Revlimid (lenalidomid) + Alkeran (melfalan) + prednison
RCD	Revlimid (lenalidomid) + cyklofosfamid + dexametazon
RAD	Revlimid (lenalidomid) + doxorubicin + dexametazon
RCP	Revlimid (lenalidomid) + cyklofosfamid + prednison
RP	Revlimid (lenalidomid) + prednison
Všechny cykly mají režim á 28 dní	

pomocí separátoru z periferní krve pacienta. Pluripotentní kmenové buňky v periferní krvi jsou identifikovány podle positivity povrchového markeru CD34, pro úspěšnost transplantace se podle doporučení požaduje minimálně 2×10^6 CD34⁺ buněk/kg. Nasbírané odseparované CD34⁺ buňky jsou po sběru kryoprezervovány pomocí 5% DMSO (dimethylsulfoxidu), hluboce zamražené a rozmražené až u lůžka pacienta bezprostředně před transplantací. Dalším krokem po úspěšném sběru periferních kmenových buněk je předtransplantační myeloablativní režim s vysokodávkovaným melfalanem v dávce 200 mg/m² tělesného povrchu a poté autolog-



ní transplantace získaných kmenových buněk. Podle aktuálních dat se ukazuje, že až 40 % pacientů po transplantaci přežívá deset let. Allogení transplantace (od cizího dárce) se používá jen výjimečně z důvodů horších výsledků, vyšší mortality. Je používána spíše v rámci klinických studií, pouze u pacientů do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví, nebo u pacientů s časným relapsem po autologní transplantaci (21, 22).

Imunomodulační léčiva

Novější skupinou léků používaných k léčbě MM jsou imunomodulační léky (IMiDs) na bázi thalidomidu. Po chemické stránce jsou to syntetické deriváty kyseliny glutamové. Do této skupiny patří thalidomid (MYRIN), lenalidomid (REVLIMID) a pomalidomid (IMNOVID). Mají pleiotropní účinek na imunitní systém – stimulují imunitu – CD4+ a CD8+T lymfocyty i expanzi přirozených zabíječských buněk (NK – natural killer cells) a jejich funkce, mají antiangiogenní účinek, protizánětlivý účinek, antiosteoklastickou aktivitu. Společným znakem IMiDs je teratogenita, proto všechny pacientky musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), podrobnosti a všechny podmínky PPP jsou k rychlému náhledu např. v SPC (summary of product characteristics) jednotlivých přípravků, každá pacientka je před léčbou podrobně poučena a podepisuje informovaný souhlas s léčbou, včetně přísné antikoncepce. Výhodou těchto léčiv je to, že nemají vzájemně zkříženou rezistenci, a tudíž při relapsu na léčbě jedním léčivem je možné úspěšně léčit další molekulou ze skupiny IMiDs. Nevýhodou je vysoká cena (např. aktuálně u REVLIMIDU 125–150 tisíc Kč za 1 cyklus, u pomalidomidu přes 250 tisíc Kč za 1 cyklus), netrpělivě se očekává vypršení patentové ochrany na originální přípravky a umožnění nástupu generik na trh, s předpokládanou výraznou nákladovou úsporou.

Thalidomid se původně nechvalně proslavil díky tzv. Conterganové aféře v 50/60. letech minulého století, kdy v důsledku užívání thalidomidu těhotnými ženami jako „bezpečného sedativa a antiemetika u těhotenských nevolností“ se po světě narodilo až 10 000 postižených dětí s fokomeliemi (chybějícími částmi končetin, bez očí, uší apod). Šťastnou náhodou byl pak v 90. letech 20. století objeven léčivý účinek thalidomidu na lepru a následně došlo k výzkumu protinádorového účinku thalidomidu. Od něj byly následně odvozeny další účinné deriváty – lenalidomid a pomalidomid.

Thalidomid lze použít pro primoléčbu i léčbu relapsu, podává se 1x denně večer před spaním. Nemá stanovenou minimální dávku – dávkování se pohybuje od 25 mg do 200 mg za den. Lze podávat i u renálního selhávání. Hlavním nežádoucím účinkem jsou polyneuropatie, na které je nutno včas reagovat snížením až vysazením léčby, dále sedace a zácpa. Klíčovým doporučením je profylaxe tromboembolie – u méně rizikových pacientů postačuje 100 mg ASA denně (kyselina acetylsalicylová), u pacientů s vyšším rizikem tromboembolizmu se profylakticky podává nízkomolekulární heparin. Obvykle se podává Fraxiparine 0,3 ml do hmotnosti osoby 50 kg, 0,4 ml u hmotnosti 50–69 kg, 0,6 ml u osob s hmotností nad 70 kg 1x denně.

Lenalidomid (REVLIMID) byl pro léčbu relapsu MM schválen v roce 2009. Díky pleiotropnímu imunomodulačnímu účinku bylo po jeho podávání zaznamenáno až dvojnásobné prodloužení PFS (progression free survival – období bez známek progresu či relapsu), jaké do té doby nebylo vidět 40 let od zavedení léčby dvojkombinací dexamethasonu s melfalanem. Podává se v kombinaci s dexamethasonem 1x denně 21 dní, následuje týdenní pauza v rámci každého 28denního cyklu. Tento



režim by měl být podáván až do relapsu nebo do nepřijatelné toxicity. V kombinovaných režimech je možné podávat i v nižší síle 10 mg nebo 15 mg. Lze podávat u pacientů s preexistujícími neuropatiemi, pozornost dávkování se musí věnovat u zhoršených renálních funkcí, protože na 70 % dávky se vylučuje močí v nezměněné podobě. Nežádoucí účinky jsou předvídatelné a zvládnutelné – neutropenie se řeší podáváním růstových faktorů (G-CSF), trombocytopenie redukcí dávky, podáním trombonáplavů či pozastavením léčby. Klíčovým doporučením je opět profylaxe tromboembolie. Rizikem při dlouhodobém podávání lenalidomidu je riziko vzniku sekundárních nádorů – akutní myeloidní leukémie, myelodysplastického syndromu, solidních nádorů. Podle aktuálních analýz studií s lenalidomidem se za jednoznačně rizikovou kombinaci ukázalo kontinuální společné užívání lenalidomidu spolu s melfalanem. Aktuálním výstupem je doporučení, aby lenalidomid nebyl v primoléčbě nikdy kombinován s nízkodávkovaným melfalanem, využít lze kombinací s cyklofosfamidem nebo kombinace bez alkylačních látek – pouze lenalidomid s dexamethasonem.

Pomalidomid (IMNOVID) je dalším derivátem odvozeným od thalidomidu. Má výrazný imunomodulační efekt. Používá se po relapsu či rezistenci na předchozí léčbě lenalidomidem a bortezomibem. Doporučené dávkování je 4 mg 1x denně 21 dní, následuje 7 dní pauzy, cyklus je 28denní, vždy v kombinaci s 40 mg dexamethasonu. Podává se do progresu nebo do nepřijatelné toxicity (neutropenie).

Inhibitory proteazomu

Další významnou skupinou jsou léčiva ze skupiny inhibitorů proteazomu. Proteazom je multikatalytický enzymový komplex klíčový

v každé buňce pro regulaci buněčného cyklu a přežití buněk. Inhibitory proteazomu vedou k zástavě buněčného cyklu, k narušení reparace DNA v myelomových buňkách, k indukci apoptózy. Dělí se na inhibitory proteazomu 1. generace – bortezomib (VELCADE), 2. generace – karfilzomib (KYPROLIS), ixazomib, oprozomib. Každá další generace s sebou přináší kromě zvýšení efektivity i zlepšení tolerance nižšími nežádoucími účinky (periferní neuropatie), vhodnější způsob podání (s.c.), a tím vším zlepšením kvality života pacientů. Objev podstaty účinku bortezomibu, t.j. objev proteazomu a proteolýzy zprostředkované ubikvitinem, byl odměněn i Nobelovou cenou za chemii v roce 2004 (A. Hershko spolu s A. Ciechanoverem a I. Rosem).

Bortezomib (VELCADE) byl schválen pro léčbu relapsu MM v roce 2006 a pro primoléčbu MM v roce 2009. Jeho předností byl rychlý nástup účinku a vysoké procento kompletních remisí, medián do dosažení léčebné účinnosti ze studií byl okolo 38 týdnů. Navíc není nutno redukovat dávku u renálního selhávání, je lékem 1. volby u závažného renálního poškození, kdy je velmi důležité co nejrychleji dosáhnout léčebné odpovědi a zabránit ireverzibilitě poškození ledvin s nutností doživotní dialýzy. Nemá stanovenou optimální dávku, obvyklé dávkování je 1,3 mg/m². Dříve byl podáván pouze intravenózně ve dnech 1, 4, 8, 11 v rámci 3týdenních cyklů, byla nutná důsledná hydratace. Dnes se upřednostňuje subkutánní podání 1x týdně, které výrazně snížilo výskyt neuropatií stupně 3 a 4, snížilo zátěž personálu a zlepšilo kvalitu života pacientů. Nezbytné je profylaktické podávání antivirotik (acyklovir/valacyklovir 1x denně), zvýšený pitný režim, antidiarická medikace večer před a další den po podání bortezomibu, při výskytu neuropatií závčas reagovat snížením dávky nebo prodloužením dávkovacích intervalů až ukončením podávání.



Karfilzomib (KYPROLIS) je nový, ireverzibilní inhibitor proteazomu 2. generace s vyšší selektivitou k $\beta 5$ podjednotce 20S proteolytického jádra proteazomu. Karfilzomib je indikován pro léčbu relabujícího nebo refrakterního onemocnění, vždy v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem + lenalidomidem. V únoru 2016 dostal cenu a úhradu od SÚKLu, do té doby byl našim pacientům omezeně dostupný v rámci účasti pacienta v klinické studii nebo na zvláštní úhradu na žádost revizního lékaře podle § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění. Podává se intravenózně v den 1, 2, 8, 9, 15, 16 v 28denních cyklech, úvodní dávka je 20 mg/m^2 , od 2. cyklu 27 mg/m^2 do progresu. Snahou je výhledově zjednodušení podávání místo 2x týdně pouze 1x týdně. Pacienty je nutno profylakticky pokrýt proti herpetické infekci (acyklovir, valacyklovir). Karfilzomib nemá neuropatické nežádoucí účinky, je vhodný pro pacienty s preexistujícími polyneuropatiemi. Lze jej podávat i u renálního selhání bez nutnosti redukovat dávku.

Další léčebné možnosti

Bendamustin (LEVACT) je alkylační cytostatikum určené pro primoléčbu MM při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu u přítomné neuropatie. Lze jej podávat i u pacientů s rezistencí na léčbu cyklofosfamidem a melfalanem. Bendamustin nemá stanovenou optimální dávku, dávkování se pohybuje mezi 120 až 150 mg/m^2 , podává se intravenózně. Do renální clearance kreatininu 10 ml/min není třeba dávku upravovat, u středně těžké poruchy jater je nutné dávku redukovat o 30 % (23).

Do léčby MM nyní vstoupil i elotuzumab (EMPLICITI), 30. 11. 2015 byl schválen FDA (Food and Drug Administration) k použití do kombinace s lenalidomidem a dexamethasonem po selhání 1–3 předchozích linií léčby, schválení EMA (European Medicines Agency) následovalo

28. 1. 2016. Elotuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka podtržidy IgG1 proti specifickému CS1 glykoproteinu (známý jako CD319 nebo SLAMF7 – signalling lymphocyte activation molecule family 7). CS1 protein je exprimován na povrchu přirozených zabíječů, po navázání protilátky na NK buňky dojde k aktivaci jejich imunitních obranných mechanismů. A dále je CS1 protein specificky exprimován téměř v 95 % myelomových buněk, navázáním elotuzumabu dojde buď k přímé lýze buněk MM nebo ADCC – buněčné cytotoxicitě zprostředkované protilátkami. Doporučené dávkování elotuzumabu je 10 mg/kg i. v. týdně pro první dva cykly a následně každé 2 týdny do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Očekávanými a obvykle dobře zvládnutelnými nežádoucími účinky jsou posttransfúzní reakce spojené s podáním monoklonálních protilátek – nejčastěji horečka, zimnice, schvácenost (24).

Daratumumab (DARZALEX) je lidská monoklonální protilátka typu Ig G1 kappa proti antigenu CD38. Podává se i. v. infuzí u pacientů po relapsu či refrakterních na léčbě inhibitorem proteazomu a imunomodulační léčbě. Jako u ostatních monoklonálních protilátek je rizikem reakcí souvisejících s infuzí (IRR – infusion related reactions).

V dnešní době běží klinická hodnocení s dalšími molekulami různých mechanismů účinku: např. panobinostat nebo vorinostat (deacetylázové inhibitory), od roku 2015 jsou zkoušeny T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T cells, CARTs) proti maturationálnímu antigenu B lymfocytů (CD269), check-point inhibitory (tj. inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce) – např. pembrolizumab (KEYTRUDA), na ASCO 2016 (setkání American Society of Clinical Oncology) byly prezentovány další slibné molekuly: venetoklax (VENCLEXTA) – perorální BCL-2



inhibitor ovlivňující apoptózu, isatuximab (SAR650984, anti CD38 monoklonální protilátka), MOR202 (další humánní monoklonální protilátka proti CD38), selinexor – perorální XPO1 inhibitor (ze skupiny selective inhibitors of nuclear export (SINE)) (25).

Závěr

Jak ukázal tento přehled, MM je sice stále onemocnění nevyléčitelné, nicméně je dnes již díky pestrým léčebným možnostem převoditelné u řady pacientů do chronického stavu. Pacientům s MM v České republice jsou na specializovaných pracovištích dostupné nejen všechny potřebné diagnostické metody, ale zároveň i všechny léčebné modalities srovnatelné se špičkovými zahraničními pracovišti. Navíc na těchto pracovištích

mají pacienti přístup k dalším potenciálně přínosným postupům v rámci účasti v právě běžících klinických studiích. Zatímco před 30 lety se pacienti s touto diagnózou většinou nepřežívali více než 3 roky od stanovení diagnózy, díky dnešním možnostem lze léčbou dosáhnout i imunofenotypové celkové odpovědi, při které dojde i k úplnému vymizení klonu maligních buněk z kostní dřeně, což se potvrdí imunofenotypizací průtokovou cytometrií.

Klíčovým momentem zůstává však včas a správně diagnostikovat u nemocného MM, což má často rozhodující význam pro včasné nasazení kauzální léčby a pacientovu šanci na víceleté přežití. Tento článek může tak být jedním z příspěvků rozšiřujících povědomí o MM a možném úskalí „banální“ bolesti zad u člověka nad 50 roků.

LITERATURA

1. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize (MKN-10), aktualizovaná verze k 1.4.2014. Dostupná na <http://www.uzis.cz/zpravy/aktualizace-mkn-10-platnosti-od-1-ledna-2013>.
2. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu, Supplementum 1, Transfúze Hematol. dnes. 18/2012. 89 stran. Dostupné na <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--guidelines>.
3. Rajkumar VA, Dinopoulos MA, et al. Aktualizovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu podle International Myeloma Working Group. České vydání The Lancet Oncology, 14(2), 2015, 165–176, podle International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma, The Lancet Oncology 2014; 15: e538–e548.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009; 113(22): 5412–5417.
5. Rajkumar VA, et al Clinical features, laboratory manifestation and diagnosis of multiple myeloma. Dostupné na www.uptodate.com ve verzi aktuálně platné k 20.2.2016.
6. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, [2005] Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
7. Kyle RA. Historical Review. Multiple myeloma: An odyssey of discovery. Brit J Haematol, 2000; 111: 1035–1044.
8. Mnohočetný myelom – informace pro pacienty – oficiální stránky České onkologické společnosti ČLS JEP, <http://www.linkos.cz/myelom-c90/o-mnohocetne-myelomu/> ve verzi aktuální ke dni navštívení stránek březen 2016.
9. Žlabová A. Mnohočetný myelom – nezapomínejme dávno známé. Interní Med. 2014; 16(2): 78–79.
10. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al Mnohočetný myelom – časná diagnostika. Med Pro Praxi 2009; 6(4): 197–199.
11. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52(S2): 46–54.
12. Ryšavá R Postižení ledvin u mnohočetného myelomu a novinky v léčbě. Postgraduální medicína 2015; 17(5): 489–498.
13. Ščudla V, Adam Z. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52(S2): 55–65.
14. Orság J et al. High cut-off hemodialýza – nová možnost v terapii ledvinného selhání u mnohočetného myelomu. Interní Med. 2014; 16(5): 192–195.



- 15.** Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu, Supplementum 1, Doplněk č.1, Transfúze Hematol. dnes. listopad 2014. 13 stran. Dostupné na <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--guidelines>.
- 16.** Tichý M, Maisnar V Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů, Vnitř Lék 2006; 52(S2): 41–45.
- 17.** NCCN Guidelines Version 2.2016 Multiple Myeloma.dostupné na www.nccn.org ve verzi platné k 25. 9. 2016.
- 18.** Oldřichová T Léčba mnohočetného myelomu je v ČR na špičkové úrovni. Medical Trib, roč. XII (4), 3-2016, C4.
- 19.** Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012; 120(5): 1067–1076.
- 20.** Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 2010; 24: 22–23.
- 21.** Roussel M, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroup Francophone du Myelome (IFM). Blood 2010; 115(1): 32–37.
- 22.** www.sukl.cz SPC jednotlivých přípravků zmiňovaných v textu v aktuální verzi platné v době navštívení stránek březen 2016.
- 23.** Maisnar V, et al Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doplněk č. 2 z 6/2015. Transfúze a hematologie dnes. 2015; 21(3): 152–154.
- 24.** Collins SM, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. Cancer Immunol Immunother 2013; 62(12): 1841–1849.
- 25.** ASCO 2016 Multiple Myeloma Update, <http://www.myelomabeacon.com>, navštíveno 20. 9. 2016.



RECENZE

PROF. RNDR. LUBOMÍR OPLETAL, CSC.

**PŘÍRODNÍ LÁTKY A JEJICH BIOLOGICKÁ AKTIVITA. SV. 3. NUTRACEUTIKA, SEKUNDÁRNÍ METABOLITY ROSTLIN.
KAROLINUM, PRAHA 2016, 698 STR.**

Univerzitní nakladatelství Karolinum Praha nedávno vydalo třetí svazek z dvojdílné monografie Přírodní látky a jejich biologická aktivita pod názvem „Nutraceutika, sekundární metabolity rostlin“ autora Lubomíra Opletala. Publikován již byl v této edici Nutraceutik díl I (svazek 1) s názvem „Nutraceutika, primární metabolity a látky obsažené ve strukturovaných biologických systémech“ v r. 2010. (Sv. 2 je věnován přírodním látkám v živočišné výrobě s titulem „Využití látek pro ovlivnění fyziologických procesů hospodářských zvířat“, Karolinum 2010). Renomovaný autor je profesorem farmaceutické botaniky na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové od r. 2012 s průlomovou profesorskou přednáškou: „*Látky přírodního původu s perspektivou jejich využití v prevenci a terapii Alzheimerovy choroby.*“ Jako přední akademický pracovník v oblasti fytochemie a nutraceutik je v současnosti též předsedou oborové rady doktorského studia Farmakognozie a toxikologie přírodních látek, která je jeho doménou. Je to vidět na zpracování předmětné publikace, která přináší inovativně systematiku nutraceutik, tolik potřebnou pro širší porozumění oboru těchto látek s fyziologickým účinkem, kde bývají běžné publikace poněkud nepřehledné.

Samotné dílo je rozsáhlým kompediem, kde jsou jednotlivé sekundární metabolity rostlin přehledně charakterizovány od taxonomie matečné rostliny, přes obsahové látky, účinky a použití, kontraindikace, nežádoucí/vedlejší účinky, relevantní interakce k důležitému dávkování používanému v praxi. Z odborných poznámek na konci látek je vidět, že autor se specializuje na metody izolace rostlinných metabolitů, obsahové látky vyšších rostlin a hub se zaměřením na využití v terapii, potravinářství a živočišné výrobě, na technologii získávání účinných látek a i na introdukci perspektivních léčivých rostlin z mimoevropských regionů, především z Číny. Je zřejmé, že prof. Opletal je zakladatelem vlastní školy v oboru, kterou úspěšně etabluje nejen ve svém působení vysokoškolského pedagoga, ale i na fórech odborných poradních organizací Ministerstva zemědělství. Kriticky hodnotí tzv. hraniční přípravky mezi tradičními rostlinnými léčivy a potravinářským právem, kam doplňky stravy a potraviny pro zvláštní lékařskou výživu patří, a podporuje duální využití rostlinných látek pro udržení zdraví stárnoucí globální populace. Dílo je kromě rejstříku doplněno seznamem látek a zkratk a velkým přínosem je zejména široké publikování strukturálních chemických vzorců, včetně aktivních stereoizomerů, kde i běžná odborná veřejnost mnohdy tápe.

Lze jen doporučit téměř 700stránkovou publikaci jako relevantní referenční zdroj informací pro všechny zdravotnické profesionály v oboru nutraceutik.

RNDr. Václav Bažata

Praha, 9. 8. 2016



Praktické lékárenství

Ročník 12, 2016, číslo 5e, vychází 6x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

Poradní sbor:

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

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



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

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

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

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

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

Předplatné:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa
na rok 2014 je 840 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: předplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

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

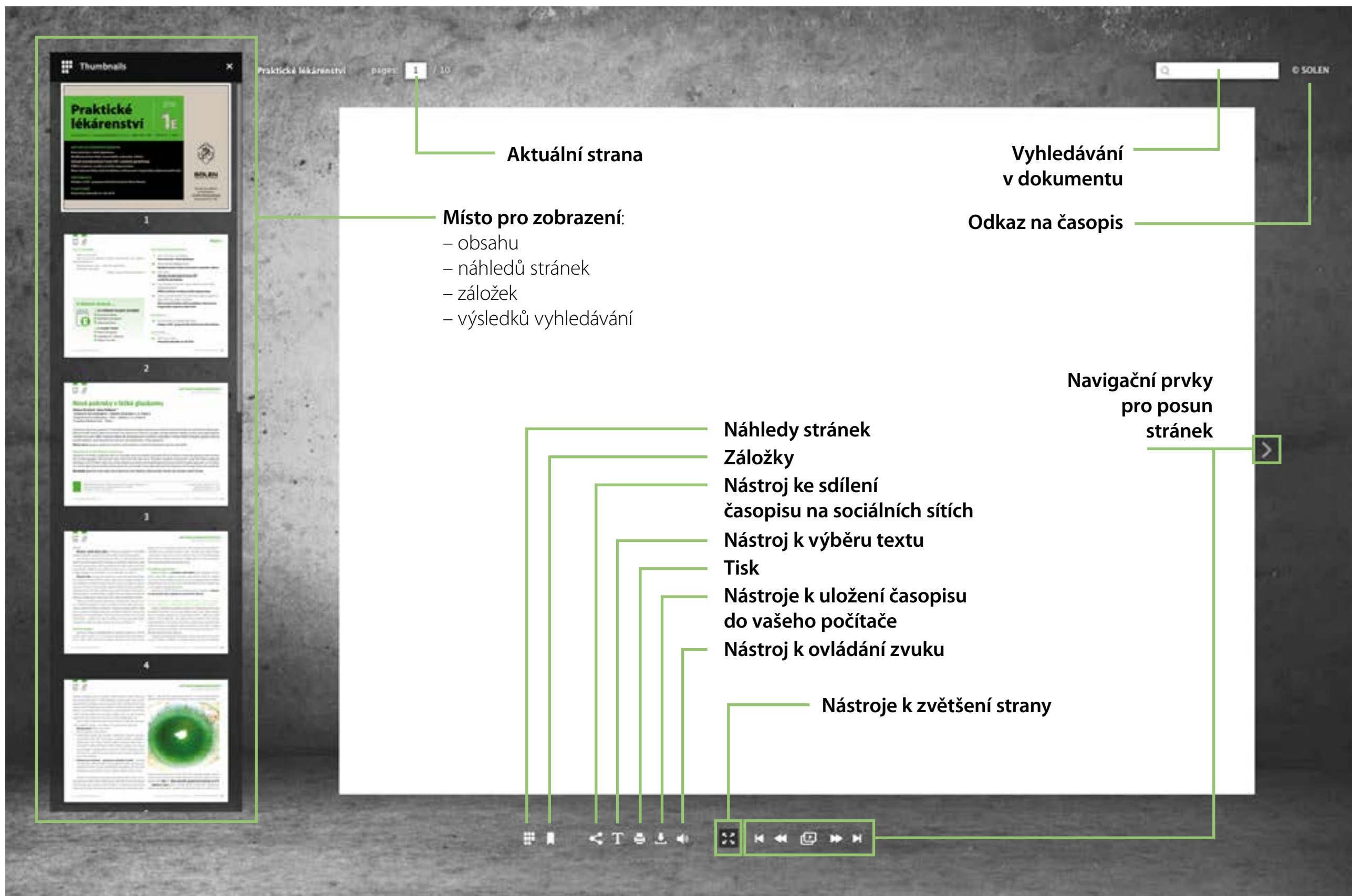
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

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

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

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





www.praktickelekarenstvi.cz