

Klinická farmakologie a farmacie

2017

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 31 | 2017

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Co přináší (a co nepřináší) Evropská léková agentura ve službě Medical Literature Monitoring z pohledu české farmakovigilance?

HLAVNÍ TÉMA – ORTOPEDIE

Profylaxe trombóz po ortopedických operacích

Aktuální postavení perorálních chrupavku ovlivňujících látek v prevenci a terapii kloubních nemocí

Antibiotika v kostním cementu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Neodôvodnené prerušenie preventívnej terapie statínmi – klinické dôsledky

KAZUISTIKY

Hyperlipidémia vyvolaná quetiapienom spôsobujúca akútnu pankreatitídu

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Jaroslav Horký
Co přináší (a co nepřináší) Evropská léková agentura ve službě Medical Literature Monitoring z pohledu české farmakovigilance?

HLAVNÍ TÉMA – ORTOPEDIE

- 8** Jiří Gallo
Slovo úvodem
- 9** Jiří Lošťák, Jiří Gallo
Profylaxe trombóz po ortopedických operacích
- 14** Martin Hobza, Jiří Gallo
Aktuální postavení perorálních chrupavku ovlivňujících látek v prevenci a terapii kloubních nemocí
- 18** Michal Svoboda, Jiří Gallo, Miroslava Mrňková
Antibiotika v kostním cementu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 25** Milan Kriška, Jana Tisoňová, Monika Laššánová, Andrej Dukát
Neodôvodnené prerušenie preventívnej terapie statínmi – klinické dôsledky

KAZUISTIKY

- 29** Stanislava Uríková
Hyperlipidémia vyvolaná quetiapienom spôsobujúca akútnu pankreatitídu

» TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 31, 2017, číslo 4, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, prof. Adam Vas, MD, Ph.D., Budapešť

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Koříšková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlik, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, doc. RNDr. Nina Škottová, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51, 77900 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51, 77900 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
dokoupilova@solen.cz, tel.: 777 557 420

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 854

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803–5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.

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 publikování rukopisu není právní nárok.

Co přináší (a co nepřináší) Evropská léková agentura ve službě Medical Literature Monitoring z pohledu české farmakovigilance?

Jaroslav Horký

Medistyl, spol. s r.o.

Od září 2015 provozuje Evropská léková agentura systém Medical Literature Monitoring (MLM) na sledování literatury pro 300 farmaceutických a 100 rostlinných látek a jejich kombinací. Byla hodnocena úplnost záznamů z českých farmaceutických časopisů v hlavní zdrojové databázi EMBASE a následně v MLM. Určité nedostatky jsou uvedeny na konkrétních příkladech. Některé hlásitelné účinné látky v kazuistikách chybí jak v EMBASE (používající pouze autorský souhrn a nikoli plný text článku s popisem případu), tak i v MLM (omezuje navíc výběr pouze na 300 látek).

Klíčová slova: Medical Literature Monitoring, EMBASE, analýza záznamů, farmakovigilance, monitorování léků.

What is offered (and what is not offered) by the European Medicines Agency in the Medical Literature Monitoring service from the viewpoint of the Czech pharmacovigilance?

Since September 2015, European Medicines Agency has been providing Medical Literature Monitoring (MLM) for selected 300 pharmaceutical and 100 herbal substances and their combinations. Completeness of the records from Czech pharmaceutical journals in the main source database EMBASE and subsequently in MLM was analyzed. Some deficiencies are given on concrete examples. Some reportable active substances in case reports are missing in both EMBASE (using only author abstract and not the full article text describing the case report) and MLM (limiting in addition the choice to 300 substances only).

Key words: Medical Literature Monitoring, EMBASE, records analysis, pharmacovigilance, drug monitoring.

Úvod

Sledování odborné literatury patří k důležitým zdrojům informací o nežádoucích vlivech léčiv na člověka a životní prostředí. Proto již 31. března 2004 bylo vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, kterým byly stanoveny postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým byla zřízena Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency), jež nahradila dřívější Evropskou agenturu pro hodnocení léčiv (European Medicines Evaluation Agency) (1).

Právě v roce 2004 vstoupila Česká republika spolu s dalšími devíti evropskými státy do Evropské Unie. A dodnes jsou velmi živé vzpomínky z té doby na enormní zájem farmaceutických firem o informace o nežádoucích účincích a interakcích léčiv, shromažďovány byly tehdy články nové i velmi staré. Systém do této aktivity byl zaveden zvláště v roce 2008, kdy byly vydány pokyny pro zacházení s léčivými produkty v Evropské Unii, známé pod označením Volume 9A (2). Klíčovým slovem při zpracování lékařské literatury se stalo slovo farmakovigilance. Z původního zaměření na nežádoucí účinky a interakce byl záběr postupně rozšiřován o další

aspekty, např. zneužívání léčiv, chyby v medikaci, nedostatečný účinek léčiv, použití off-label, zkušenosti v těhotenství atd. Farmaceutické firmy začaly shromažďovat a zpracovávat stále větší počet publikací. Tím současně docházelo ke stále větším multiplicitám, zvláště při hlášení účinných látek z nabídky většího počtu firem a vyskytujících se v nejrůznějších kombinacích.

Proto bylo 15. prosince 2010 vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č.1235/2010 (3) s cílem „zefektivnit hlášení pro stanovený seznam účinných látek používaných v léčivých přípravcích, pro něž existuje několik registrací“. V červenci 2012 byl Volume 9A na-

hrozen Správnou farmakovigilanční praxí (Good Pharmacovigilance Practices) (4) a pokyny GVP se staly novým vodítkem nejen pro zpracování literatury.

26. května 2014 publikovala Evropská léková agentura návrh pokynů pro monitorování literatury v systému Medical Literature Monitoring (MLM) (5) a 12. května 2015 jejich finální verzi s účinností od července 2015 (6). V první fázi MLM bylo od 1. července 2015 vybráno a sledováno 50 látek, od září 2015 je sledováno 300 účinných látek používaných v léčivých přípravcích + 100 látek rostlinných. Hlavním informačním zdrojem MLM se stala databáze EMBASE, původně avizovaná databáze MEDLINE využívaná není a záznamy z informační služby EBSCO, z níž byly pro potřeby MLM předem vybrány kromě MEDLINE ještě databáze International Pharmaceutical Abstracts (IPA) a The Allied and the Complementary Medicine Database (AMED) jsou zatím zařazovány jen v zanedbatelném množství.

Od zavedení systému MLM do praxe si Evropské léková agentura slíbila zvýšení účinnosti hlášení nežádoucích reakcí, zjednodušení procesů ve farmaceutickém průmyslu, zvýšení kvality dat při snížení počtu duplicit, snížení nákladů ve farmaceutickém průmyslu a podporu činností spojených s detekcí signálů na straně národních autorit a držitelů licencí. Na internetu a v literatuře se začaly objevovat informace o systému MLM, ale spíše informující než kritizující nebo analyzující, např. článek autorky Desai (7). Kritika na výběr látek MLM do sledování se objevila u autora Franzena v příslušné kapitole knihy, věnované farmakovigilanci (8).

Právě chybějící články k podrobnějšímu hodnocení výsledků MLM a nepochybně také poměrně nízký počet hlásitelných záznamů z tzv. indexovaných českých časopisů byly impulsem k podrobnější analýze – a dva roky od zahájení provozu MLM jsou již dostatečným časem k dílčímu hodnocení. Analýza je zpracovávána v rámci rutinních informačních služeb ve firmě Medistyl, jež zajišťuje zpracování rešerší ze světových databází (od roku 1992) a monitorování lokálních časopisů v různých zemích (od roku 1997). Hodnocené záznamy z databáze EMBASE byly získány ze sítě STN International, jejímž zástupcem firma Medistyl je (od roku 1993).

Dílčím cílem bylo sledování četnosti vybraných účinných látek a četnosti publikací

z jednotlivých zemí v MLM. Hlavním cílem bylo hodnocení operativnosti a především úplnosti zpracování článků českých autorů.

Metodika

Byly sledovány všechny záznamy, zařazené do systému MLM za období od začátku ledna do konce června 2017. Četnost účinných látek zařazených do MLM byla hodnocena za období čtyř měsíců od ledna do dubna 2017 včetně, četnost záznamů z jednotlivých zemí za období šesti měsíců od ledna do června 2017 včetně. Četnost zemí byla hodnocena s využitím pole Primary Source Country v MLM. K analýze byly vybrány všechny články českých autorů z českých časopisů, které byly v daném období v systému MLM hodnoceny jako potenciální nebo potvrzené pro hlášení individuálních bezpečnostních případů (Individual Case Safety Report) s označením P ICSR (potential) nebo C ICSR (confirmed). U všech těchto článků bylo hodnoceno srovnání podle zpracování plného textu, podle záznamu z databáze EMBASE, jež tvoří základní podklad pro zpracování MLM a podle výsledného hodnocení v MLM.

Výsledky

Jednotlivé články mohou být v MLM popsány na více řádcích, jednak při větším počtu obsažených účinných látek má každá svůj řádek, jednak dochází k postupnému doplňování informace ve zdrojové databázi EMBASE i při finalizaci záznamů v MLM. Lze předpokládat, že výchyly v počtu řádků ve srovnání s počtem článků budou u jednotlivých zemí srovnatelné, ovšem pořadí zemí je v té souvislosti možné specifikovat procentním podílem, nikoli absolutním číslem. V průměru zařazuje MLM každý měsíc více než 35 tisíc řádků se záznamy o jednotlivých látkách. Přibližně 10 % z celkového počtu tvoří prázdné záznamy, kdy v dané látce nebyla k dané látce nalezena žádná relevantní informace (NO RESULT RECEIVED), i po odečtení prázdných záznamů se jedná v průměru o více než 32 tisíc záznamů měsíčně, z nichž jsou počítány následující výsledky. Rozdíly v pořadí zemí mezi jednotlivými měsíci navzájem jsou velmi malé, dochází k nim spíše až od třicátého místa výše, kdy už jsou absolutní počty zařazených článků nízké.

Četnost záznamů podle zemí

Pořadí zemí podle počtu záznamů v MLM (1–6/2017):

1. USA	26,6 %
2. Čína	7,8 %
3. Japonsko	6,1 %
4. Velká Británie	5,7 %
5. Indie	5,1 %
6. Itálie	4,6 %
7. Německo	3,3 %
8. Francie	3,1 %
9. Kanada	2,8 %
10. Austrálie	2,6 %

Na dalších místech jsou Španělsko, Jižní Korea, Turecko, Irán, Nizozemsko, Brazílie, Taiwan, Polsko, Švýcarsko, Belgie atd. Systém MLM je provozován Evropskou lékovou agenturou, ale již z uvedeného pořadí je zřejmé, že podíl publikací autorů z Evropské Unie je menšinový. Celkově se v jednotlivých měsících jedná o 25–30 % z celkovém počtu zachycených záznamů (ještě včetně silné Velké Británie). Uvedené pořadí nemusí vypovídat o síle farmaceutického průmyslu či kvalitě výzkumu, ale spíše o geografickém pokrytí časopisů, zpracovaných v databázi EMBASE, včetně podílu tzv. indexovaných časopisů. Mezi dalšími zeměmi je např. Rusko v jednotlivých měsících kolem 25. místa, Česká republika kolem 35. místa, Slovensko kolem 60. místa.

Četnost záznamů podle látek

Po prostém součtu záznamů zachycených v MLM k jednotlivým účinným látkám dochází k překvapivému jevu, protože největší četnost jak v případě publikací z České republiky, tak i celosvětově mají kyslík, glukóza a krutikvět (latinsky strophanthus). Stačí velmi letmý pohled na takto popsané záznamy k ověření, že krutikvět není nejoblíbenějším tématem českých (a dalších) autorů, ale že se jedná o jakýsi zástupný termín „když není co hlásit“. Takových termínů je v MLM více, např. kostival lékařský, různé chloridy apod. Jejich výskyt nepřináší zásadní problém, spíše otázku, proč jsou tyto články vůbec s ohledem na farmakovigilanci zachycovány. V případě uvedení krutikvětu jde zpravidla o články, zabývající se operacemi srdce a různými kardiologickými postupy, ale nezdá se, že jsou takto v MLM popsány a uvedeny články, které mají nejen k farmakovigilanci, ale i k medicíně daleko.

Větší vypovídací schopnost mají proto záznamy, které jsou v MLM hodnoceny jako hlášené, především s charakteristikou ICSR C Y (confirmed, serious) nebo aspoň ICSR P (potential). Toto pořadí už reálněji vypovídá o závažnosti látek z hlediska farmakovigilance. Údaje jsou v zaokrouhlených hodnotách v procentech ze stejného důvodu jako v případě pořadí zemí.

Pořadí látek s klasifikací C/P ICSR v MLM (1–4/2017):

1. prednisolon	5,5 %
2. methotrexát	4,0 %
3. cisplatina	3,5 %
4. takrolimus	2,5 %

Na dalších místech se v jednotlivých měsících objevují mykofenolát, doxorubicin, dexamethason, cyklosporin a další.

Analýza jednotlivých článků

Jestliže informace o četnosti látek nebo pořadí zemí jsou spíše zajímavostí, analýza článků podle operativnosti a především úplnosti zpracování už je velmi důležitá z hlediska vypovídací schopnosti a spolehlivosti služby.

Přednostně byly analyzovány všechny články českých autorů z českých časopisů, které byly v období od začátku ledna do konce června 2017 ve službě MLM vybrány pro hlášení individuálních bezpečnostních případů (Individual Case Safety Reports – ICSR), tj. celkem deset článků, z nichž dva byly hodnoceny jako CY (confirmed ICSR, serious) a osm jako P (potential ICSR). Citace článků jsou uvedeny v seznamu analyzovaných článků.

V únoru 2017 byl v MLM jako potvrzeně hlášený klasifikován článek J. Jambury (A1).

V autorském souhrnu u článku není uveden žádný léčivý přípravek ani účinná látka. Jedná se o přehledový článek uvádějící v obrázcích s popisem dvě kazuistiky obsahující rizikové látky zoledronát, pamidronát, sunitinib, sorafenib a klodronát. Časopis Osteologický bulletin není zpracován v databázi MEDLINE (Pubmed), číslo 3/2016 bylo 15. 2. 2017 zpracováno do databáze EMBASE (finalizace včetně deskriptorů 20. 2. 2017), ale v záznamu není uveden žádný léčivý přípravek ani účinná látka. Přesto je v MLM u článku správně uvedena látka ZOLEDRONIC ACID v poli Substance s klasifikací confirmed ICSR, serious. Je to příklad, kdy následně zpracování článku v MLM je podrobnější, než informace

ve zdrojové databázi EMBASE. Avšak další čtyři relevantní látky, tedy pamidronát, sunitinib, sorafenib a klodronát chybějí i v záznamu MLM, protože se nedostaly do výběru 300 látek, které jsou v MLM zpracovány. Pokud bychom se spolehlili pouze na MLM nebo na rešerše z databáze EMBASE, většina látek by nám unikala.

Druhou ze dvou publikací z českých časopisů, hodnocených v MLM v prvním pololetí 2017 jako confirmed ICSR, serious, je práce M. Pospíškové (A2) publikována formou posteru na konferenci XL. brněnské onkologické dny a XXX. konferenci pro nelékařské zdravotnické pracovníky 28. 4. 2016 v Brně. Poster byl následně uveřejněn na stránce www.onkologickedny.cz. V MLM byl zachycen v březnu 2017, tedy téměř rok po uveřejnění, a to právě s odkazem na tuto stránku jako identifikátor digitálního objektu (DOI). Poster byl rovněž uveřejněn v databázi tuzemských onkologických konferenčních abstrakt. Abstrakty z Brněnských onkologických dní byly v létě 2016 uveřejněny také ve zvláštním čísle časopisu Klinická onkologie, 2016, Vol. 29, Suppl. 2 a sledovaný poster byl uveřejněn s číslem XV/202 na straně 2571 (A2).

V posteru je citována kazuistika 65leté pacientky, která užívala kyselinu zoledronovou, docetaxel, trastuzumab, exemestan a kys. ibandronovou a následně byla terapie bisfosfonáty přerušena pro osteonekrózu. V MLM je podle toho správně hodnocení confirmed ICSR serious pro uvedené bisfosfonáty – IBANDRONIC ACID a ZOLEDRONIC ACID. Léčba pokračovala trastuzumabem a lapatinibem v kombinaci s kapecitabinem, avšak terapie kapecitabinem byla ukončena pro hand-foot syndrom. V MLM je tedy správně hodnocení confirmed ICSR, serious pro CAPECITABINE. Léčba úspěšně pokračuje s lapatinibem v kombinaci s letrozolem a trastuzumabem. Tyto už MLM neuvádí a je možno tvrdit, že informace z posteru byla takto do MLM vytěžena dostatečně.

Avšak krátce poté byl článek stejných autorů se stejným názvem, stejnou kazuistikou a stejnými látkami v plném znění (tedy nejen abstrakt) uveřejněn v časopise Klinická farmakologie a farmacie (A3). Zatímco dříve publikované abstrakty prací z časopisu Klinická onkologie databáze EMBASE nezachytily (přestože časopis je rovněž v seznamu indexovaných časopisů), článek v plném znění z časopisu Klinická farmakologie a farmacie byl do EMBASE zařazen 5. 4. 2017, jeho

indexace byla dokončena 11. 4. 2017. V záznamu EMBASE je použitý autorský souhrn, obsahující informace k používání látek trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasin a lapatinib, jsou to však jen obecné závěry, které nemají s popisováním kazuistikou přímou souvislost. Avšak právě pouze tyto látky jsou uvedeny mezi deskriptory v EMBASE s charakteristikou „drug therapy“. Uvedeny nejsou žádné další látky z kazuistiky, jež je hlavním předmětem článku, tedy ani látky s výše uvedenými nežádoucími aspekty, zvláště bisfosfonáty a kapecitabin. Jejich zařazení do MLM nad rámec zdrojového záznamu EMBASE je možno hodnotit kladně. Avšak plný text přináší ve srovnání s posterem řadu dalších důležitých doplňujících informací. Třeba že v průběhu léčby bisfosfonáty byla kyselina zoledronová změněna na perorální formu kyseliny ibandronové, takže vysazení léčby bisfosfonáty po deseti měsících léčby z důvodu osteonekrózy se týkalo právě spíše kyseliny ibandronové než zoledronové, jejíž hodnocení v MLM se tedy zdá nadsazené. Dále např. vzhledem k progresi onemocnění byl vysazen trastuzumab, který ani EMBASE ani MLM z hlediska farmakovigilance nezdůrazňují. Ani „úspěšná pokračující léčba“ lapatinibem a letrozolem není ideální, přetrvávala panaritida, k regresi došlo až po snížení dávek lapatinibu. Navíc není zmíněna ani terapie, která předcházela bolestem zad a elevaci tumorových markerů a tedy popisované léčbě (adriamycin, cyklofosfamid a tamoxifen). Celkově je tedy rozsah a obsah sdělení v MLM a především v databázi EMBASE nedostatečný.

Kromě dvou českých prací, hodnocených v MLM jako confirmed ICSR, serious bylo v daném období dalších osm prací hodnoceno jako potential ICSR. Rovněž všechny tyto články byly autorem analyzovány, ale vzhledem k rozsahu tohoto sdělení je dále vybrán jen jeden z nich.

V dubnu 2017 byl v MLM uveden článek V. Stráneckého (A4) s hodnocením potential ICSR pro klopidoogrel a dále je zmíněn simvastatin. Hodnocení vychází z autorského souhrnu, který uvádí možné nežádoucí účinky simvastatinu a možnost interakcí klopidoogrel / statin. Články v českém časopise Physiological Research jsou publikovány v angličtině, proto zpracování v EMBASE využívá kromě autorského souhrnu i textovou část. V úvodní části textu jsou zmíněny možné nežádoucí účinky simvastatinu ve vysokých dávkách, ale pouze jako citace výsled-

ků zahraniční studie z roku 2008. V aktuálním souboru je hodnoceno 86 pacientů, z nichž největší počet trpěl myopatií vyvolanou nejen simvastatinem, ale též atorvastatinem (největší počet sledovaných pacientů) a rosuvastatinem. Interakce klopidoogrelu se statiny je v článku konkretizována na atorvastatin.

Nejedná se o typickou kazuistiku, ale o přehled případů z literatury, přesto byl klopidoogrel vybrán do MLM jako potenciálně hlásitelný (P ICSR). Látky neuvedené v autorském souhrnu, ale uvedené v textu ve vazbě na nežádoucí účinky, příp. interakce, tj. rosuvastatin a především atorvastatin nejsou v EMBASE ani v MLM zachyceny.

Analyzováno bylo i všech sedm dalších článků, hodnocených v daném období jako P ICSR, ale zářný příklad zcela správného zpracování se mezi nimi neobjevil. Jednou je v MLM uvedena jako jediná látka, která v léčbě úspěšně nahradila nevhodné kortikosteroidy, jindy je vybrána zneužívaná látka ze starší průřezové studie bez vazby na konkrétního pacienta, jindy zase látka, která v článku vůbec není atd. atd.

Diskuze

Pole Primary Source Country v MLM uvádí zemi pracoviště prvního autora (resp. podle příslušného pokynu zemi, v níž k popisované události došlo, pokud se liší od země pracoviště prvního autora). Tím v případě MLM dochází k přidání hodnotě ve srovnání se zdrojovým záznamem EMBASE, která v poli Country uvádí zemi vydavatele příslušného časopisu. Zvláště v případě mezinárodních studií může být někdy nahodilý, který z autorů je uveden jako první, navíc není ve vědeckém světě neobvyklé, že autor je činný současně na více pracovištích (zvláště akademických). To nepochybně nahrává preferenci USA, ale náskok této země v počtu zpracovaných publikací je tak veliký, že o prvním pořadí není pochyb. Podobně nelze zpochybnit, že podíl prací autorů ze zemí Evropské Unie je pouze čtvrtinový. Přitom zdrojová databáze EMBASE má evropský, nikoli americký původ (producentem je nizozemská firma Elsevier). Uvedené pořadí nejen že nevypovídá o síle farmaceutického průmyslu či kvalitě výzkumu, ale dokonce ani o publikační aktivitě autorů v dané zemi. Měřítkem je počet tzv. indexovaných časopisů, kterých je podle aktuálního seznamu EMBASE např. v případě Ruska přibližně šedesát,

v České republice čtyřicet, na Slovensku deset, ve Slovinsku pět. To jsou ovšem počty uvedené v oficiálním seznamu, počet spolehlivě a reálně zpracovaných titulů je poněkud odlišný...

Ani pořadí látek v MLM nevypovídá důkladně o jejich závažnosti z hlediska farmakovigilance. Původní seznam, který EMA uveřejnila v červnu 2015, obsahoval 300 účinných látek, používaných v léčivých přípravcích a navíc stovku látek rostlinných. Kritériem zařazení byla četnost přípravků a kombinací s danou látkou, resp. počet souvisejících držitelů licence. Ale již při zahájení ostrého provozu v září 2015 byl přidán stejný počet nových, včetně hodně relevantních látek, jako je cisplatina, methotrexát, cyklosporin, takrolimus, fluorouracil a další, které patří v počtu nežádoucích účinků všeobecně k nejčastějším. V únoru 2017 vydala Evropská léková agentura návrh nového seznamu látek (9), avšak rozšířeny byly pouze kombinace pro jednotlivé látky, jejichž základní seznam zůstal nezměněn. Pokud by došlo k revizi podle reálného výskytu nežádoucích účinků, muselo by dojít ke značnému přehodnocení významnosti. Samostatně v seznamu MLM např. není uveden methylprednisolon, který by měl být údajně řazen pod prednisolon (i to přispívá k jeho prvnímu místu v četnosti), ale to neplatí pravidelně. Mezi látkami, vyřazenými v létě roku 2015, asi dalšího favorita nehledejme, snad etoposid, ale v seznamu MLM 300 chybí také např. warfarin. Z analyzovaných záznamů to byl dále např. ifosfamid, pamidronát, alemtuzumab, vinblastin, dakarbazin, cefalosporin, cytarabin, sunitinib a řada dalších. Ale pokud je výběr omezen na dílčí množinu, pak vždy budou některé chybět.

Závažnější skutečnosti vyplývají z analýzy obsahu záznamů v EMBASE a v MLM. Zásadní problém s MLM nespočívá v seznamu látek, které se dostaly či nedostaly do třístovky vyvolených, ale v kazuistikách o nežádoucích účincích látek vybraných, které v rešerši zachyceny nejsou. Přitom se nejedná o jednotlivé případy, ale spíše o systémový problém. Opakovaně se vyskytují články v českých časopisech, které mají více méně všeobecný souhrn v češtině i v angličtině a vlastní kazuistika s konkrétními látkami a léčebnými výsledky je popsána v textu článku. Pokud je článek psán česky, využívá se zpravidla v databázi EMBASE (a následně v MLM) pouze informace ze souhrnu a vlastní podstata sdělení

z hlediska farmakovigilance uniká. Příkladem je analyzovaný článek J. Jambury (A1) s pěti rizikovými látkami v kazuistice, který v autorském souhrnu neuvádí žádné látky, ty chybějí také v záznamu EMBASE. Naopak MLM jednu látku zařazuje, ale bohužel jen jedinou, protože další čtyři nejsou vybrány do souboru 300 látek MLM.

Pokud je článek psán v angličtině, pak je zpravidla i popis v EMBASE podrobnější a nevychází pouze z autorského souhrnu. I v tomto případě je možné diskutovat o správnosti či důkladnosti popisu, ale z dvacetileté praxe při monitorování časopisů dobře víme, že dva lidé se v detailech popisu mohou lišit, dokonce stejný člověk může popsat článek s odstupem odlišně. Ale zdůrazňujeme výraz „v detailech“, hlavní podstata článku a role jednotlivých látek by měly být popsány vždy obdobně. Což nemůže platit, pokud je popis založen jen na autorském souhrnu.

Významným zdrojem aktuálních informací jsou nepochybně prezentace na odborných konferencích. Jak ovšem vyplývá z analýzy článku M. Pospíškové (A2, A3), stručný poster z konference nemusí vždy přinést dostatečnou informaci. Z hlediska farmakovigilance je důležité vyžádat si podrobnosti k příslušné kazuistice přímo u autora sdělení nebo posoudit plný text příspěvku (pokud je k dispozici). V dané kazuistice se vyskytuje několik „hlásitelných“ látek, které ale nejsou v posteru, v autorském souhrnu ani v databázi EMBASE jmenovány. MLM je sice nad rámec záznamu EMBASE částečně uvádí, ale nepřesně a neúplně (na základě informace uvedené v posteru). Příklad článku V. Stráneckého (A4) dokládá, že ani text v angličtině není zárukou správného a úplného zpracování článku do EMBASE a následně MLM.

Nelze zpochybnit, že výběr databáze EMBASE pro systém MLM provozovaný Evropskou lékovou agenturou byl pochopitelný a správný. Ve světové síti vědeckotechnických informací STN International patří EMBASE dlouhodobě mezi tři nejvíce využívané databáze (vedle Chemical Abstracts pro chemii, obsahující dílčí informace i pro farmakologii a Derwent World Patents Index pro patenty s velkým podílem patentů ve farmacii). V oblasti farmakologie je EMBASE jednoznačně hlavním informačním zdrojem, zahrnujícím více než 32 milionů záznamů z přibližně 8 300 časopisů z celého světa, z toho více než 6 milionů unikátních záznamů,

kteří nejsou pokrývány v databázi MEDLINE. Deskriptorový slovník v databázi EMBASE je považován za dokonalý, ale pokud je část významů vytvářena pouze na základě autorského souhrnu, podporuje to tvrzení, že nic na světě není dokonalé...

Závěr

Zvláště pod vlivem Evropské lékové agentury a její služby Medical Literature Monitoring vznikl mylný dojem, že tzv. indexované časopisy není nutno sledovat, protože jsou „pod kontrolou“. Některé centrály farmaceutických firem dokonce sledování indexovaných časopisů zakázaly, aby nedocházelo k duplicitním informacím. Ovšem jak někteří auditoři (ti mou-
dřejší) říkají, systém na vychytání duplicit musí mít každá firma, hlavně ale aby žádná důležitá informace neunikla. A v případě MLM (ale také EMBASE) hodně takových informací uniká.

Nelze se spoléhat, že jsou indexované časopisy zpracovány včas a že jsou správně zachyceny všechny relevantní články. Nelze se spoléhat, že ve zpracovaných článcích jsou zachyceny všechny relevantní látky, protože zvláště u českých textů je v EMBASE/MLM často hodnocena pouze informace z autorského souhrnu. Už vůbec se nelze spoléhat, že jsou důsledně zpracována mimořádná čísla indexovaných časopisů, uvádějící zvláště informace z odborných konferencí. Nelze ani opomenout, že do systému MLM jsou vybrány tři stovky látek, což je hodně jen na první dojem. Důsledným monitorováním lokálního tisku každopádně nic nepokazíme.

Seznam použitých zkratk

DOI – Digital Object Identifier

GVP – Good Pharmacovigilance Practices

ICSR – Individual Case Safety Report

MLM – Medical Literature Monitoring

STN – Scientific and Technical Information Network

Seznam analyzovaných článků

A1. Jambura J, Hauer L, Hrušák D, et al. Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů. Osteologický bulletin 2016; 21(4): 79–87.

A2. Pospíšková M, Kohoutek M. Karcinom prsu – chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie. Klin Onkol 2016; 29(Suppl.2): 2571.

A3. Pospíšková M, Kohoutek M. Karcinom prsu – chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie. Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 28–30.

A4. Stránecký V, Neřoldová M, Hodaňová K, Hartmannová H, Piherová L, Zemánková P, et al. Large Copy-Number Variations in Patients With Statin-Associated Myopathy Affecting Statin Myopathy-Related Loci. Physiological Research 2016; 65(6): 1005–1011.

LITERATURA

1. Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cs.pdf)
2. VOLUME 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_cs.pdf)
3. Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č.1235/2010 (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_cs.pdf)
4. Good Pharmacovigilance Practices. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)

5. DRAFT – detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167985.pdf)
6. Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186731.pdf)
7. Desai S. Preparing for a new time in medical literature monitoring – exploring the regulatory initiatives, technological trends and more... Pharmacovigilance Review. 2016; 9(1): 11–13.
8. Franzen W. Is there a Benefit from the Medical Literature Monitoring Service of the EMA? In: Edwards IR, Lindquist M (eds). Pharmacovigilance: Critique and Ways Forward. Springer International Publishing 2016.
9. DRAFT – Medical literature monitoring: updated substance and herbal substance groups. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp)

Úvodní slovo

prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.

Ortopedická klinika LF UP a FNOL

Ortopedie se zabývá prevencí, diagnostikou a terapií vrozených a získaných nemocí a vad pohybového aparátu a samozřejmě úrazy tohoto ústrojí. Náš obor se v různém rozsahu překrývá či doplňuje s neurologií (neuromotorika), fyzioterapií (především pohybové terapie) a revmatologií (diagnostika zánětlivých/nezánětlivých nemocí, klasifikace, doporučené postupy). K naší práci neodmyslitelně patří moderní zobrazovací techniky a kvalitní laboratorní zázemí. Dnešní ortopedie se

neobejde bez farmakologických intervencí, které jsou součástí preventivních i léčebných strategií. Nesmíme zapomínat ani na to, že značnou část ortopedických pacientů tvoří senioři a část z nich trpí polypragmazií. Měli bychom proto sledovat nejen potenciální efekt terapie, ale také případné lékové interakce a nežádoucí účinky. Pacienti se nás také často ptají na tu či onu novinku z oblasti tzv. nutraceutik – zde však máme k dispozici poměrně málo kvalitních informací. Široká oblast

farmako-ortopedie přímo volá po uživatelsky přátelské knížce pro lékařskou veřejnost, která by to vše detailně popsala a kam by bylo možné v rychlosti sáhnout pro informaci. Na sepsání takové publikace bohužel v současné chvíli nemáme kapacity. Požádal jsem tedy své kolegy, aby připravili přehledové články na témata, která si zvolila redakce časopisu. Jak dobře se nám podařilo texty napsat, posoudíte sami. Přeji vám příjemné čtení.

Profylaxe trombóz po ortopedických operacích

Jiří Lošťák, Jiří Gallo

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Hluboká žilní trombóza ohrožuje více než 40 % pacientů podstupujících větší ortopedicko-traumatologické operace. Zejména proximální uzávěry mohou vést až k plicní embolii. Prevence této komplikace je nedílnou součástí dobré klinické praxe. Postupovat bychom měli s ohledem na aktuální doporučené postupy relevantních odborných společností pro jednotlivé typy operací a s ohledem na individuální rizikový profil pacienta. Náhrady kolenního a kyčelního kloubu vyžadují prevenci tromboembolické nemoci (TEN) buď nízkomolekulárními hepariny (LMWH), nebo novými perorálními antikoagulanty (NOAC). Podle SPC je minimální délka tromboprofylaxe u náhrady kolena 10 až 14 dní. V praxi se však podávání prodlužuje a momentálně se pohybuje v případě nekomplikovaného pacienta mezi 4 až 6 týdny (nejčastěji 35 dní). K profylaxi TEN se při náhradách velkých kloubů nedoporučuje používat samostatně aspirin, dextran, nízké dávky LMWH, kompresivní punčochy či mechanickou profylaxi pomocí přístroje na podporu žilně-svalové pumpy. Aktuální stanoviska odborných společností zatím neobsahují doporučení provádět rutinně po velkých ortopedických operacích před propuštěním z nemocnice screening pomocí duplexní sonografie.

Klíčová slova: totální náhrada kloubu (TEP), ortopedické operace, komplikace, tromboembolická nemoc (TEN), hluboká žilní trombóza, nízkomolekulární heparin (LMWH), nová perorální antikoagulant (NOAC).

Thromboprophylaxis after orthopaedic surgery

Deep vein thrombosis (DVT) remains a risk for over 40% of patients undergoing major orthopedic and trauma surgeries. It is mainly proximal closures that can lead to fatal pulmonary embolism. Prevention of this complication is part of good clinical practice. We should follow current recommendations (guidelines) of relevant professional organizations for each type of operation with regard to the patient's individual risk profile. Prophylaxis of thromboembolic disease (TEN) in the knee and hip replacements is necessary either with low molecular weight heparin (LMWH) or with new oral anticoagulants (NOAC). According to the manufacturers, the minimum length of thromboprophylaxis in total replacements of large joints is at least 10–14 days. In clinical practice, administration is prolonged and currently ranges between 4 and 6 weeks (most frequently 35 days) for an uncomplicated patient. It is not recommended to independently use aspirin, dextran, low doses of LMWH, compression stockings or mechanical prophylaxis with a vein-muscle pump device for TEN prophylaxis after total replacements of large joints. Guidelines after major orthopedic surgeries do not mention routine screening with duplex ultrasound prior to discharging from the hospital either.

Key words: total joint replacement (TEP), orthopedic surgery, complications, thromboembolic disease (TEN), deep venous thrombosis (DVT), low molecular heparin (LMWH), new oral anticoagulants (NOAC).

Úvod

Tromboembolická nemoc (dále TEN) představuje obávanou, život ohrožující komplikaci napříč operačními obory (všeobecná chirurgie, traumatologie, porodnictví a gynekologie atd.) – ortopedie není výjimkou (1). Navíc velké ortopedické operace patří z pohledu výskytu TEN mezi vůbec nejrizikovější (2). K těmto výkonům řadíme zejména náhrady kyčelního a kolenního

kloubu, operace pro frakturu krčku stehenní kosti, otevřené rekonstrukční výkony na dolních končetinách či artoskopické náhrady zkrížených vazů apod. S rozvojem TEN se však také můžeme setkat i po jednoduchých artoskopických operacích (3). Pravděpodobnost vzniku TEN se u pacientů bez prevence či s neadekvátní prevencí pohybuje u náhrad velkých kloubů v rozmezí 41 až 85 % (včetně asymptomatických průběhů), (1).

Avšak i při dodržení doporučené antikoagulační profylaxe se TEN po náhradě kyčle a kolena vyskytuje u zhruba 2–3 % pacientů (1). O něco častěji se objevuje u náhrady kyčle ve srovnání s náhradou kolena (2,8 % vs. 2,1 %), (1). U téměř každého čtvrtého pacienta po náhradě velkých kloubů postihuje trombóza proximální žíly, kde je pravděpodobnost rozvoje plicní embolie výrazně vyšší než při postižení distálních hlubo-

Tab. 1. Výskyt TEN u ortopedických operací v případě neadekvátní nebo žádné prevence (4, 5)

Typ operačního výkonu	Výskyt TEN
Náhrada kyčelního kloubu	42–57 %
Náhrada kolenního kloubu	41–85 %
Operace pro frakturu krčku	46–60 %
Prostá/rekonstrukční artroskopie kolena	0,1–11,9 %
Osteotomie proximální tibie	4,5–8 %

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc

kých žil (4). Plicní embolie se prokázala u 0,9 až 28 % případů, z toho u 0,1 až 2 % měla smrtelné následky (zahrnutí byli i pacienti s profylaxí), (2). Pravděpodobnost výskytu TEN u jednotlivých ortopedických výkonů uvádí tabulka 1.

Vznik TEN je multifaktoriální a z pohledu patofyziologie se pojí s tzv. Virchowovou triádou (zpomalený průtok krve, hyperkoagulační stav a cévní poškození), (6). Riziko TEN narůstá s rozsahem vlastního výkonu, množstvím krevních ztrát (aktivace koagulace a přechodné snížení fibrinolýzy), délkou operace, použitím bezkreví či typem anestezie (7). Neméně významnou roli hraje nastavení pooperačního režimu (fixace končetiny ortézou či sádrou, imobilita, délka odlehčení o berlích, načasování vertikalizace apod.), způsob vedení rehabilitace nebo délka hospitalizace (8). Výše uvedené faktory lze označit jako ovlivnitelné, nebo alespoň částečně modifikovatelné. Na druhou stranu existuje celá řada dalších rizikových faktorů, o kterých víme, že je ovlivnit nelze. Do této skupiny řadíme věk pacienta (nad 65–70 roků), přidružené

choroby (onemocnění srdce, poruchy ledvin a jater či zhoubné onemocnění) a také anamnézu prodělané TEN (8). Na celkové incidenci TEN se recidivy podílejí z 19–25 % (9). Ukazuje se rovněž, že BMI (body mass index) ≥ 30 se pojí s vyšším rizikem TEN z důvodu nižší hladiny antitrombinu III a fibrinolytické aktivity u těchto pacientů (8). Současně mají obézní pacienti vyšší riziko výskytu fatální plicní embolie. Podle recentní meta-analýzy patří mezi nejobávanější stavy ovlivňující vznik TEN: a) proběhlá TEN v anamnéze; b) varixy; c) černá rasa; d) BMI nad 30; e) malignita; f) hypertenze; g) věk nad 80 roků (8). Zdá se také, že ženy mají po náhradě kyčle a kolena riziko TEN vyšší oproti mužům. U žen narůstá riziko TEN více po 60. roku věku, zatímco u mužů se rozdíl v závislosti na věku neprokával. Zvlášť rizikovou skupinu představují pacienti s vrozenou či získanou poruchou koagulace (Leidenská mutace, získaná APC [aktivovaný protein C] rezistence, deficit antitrombinu III apod.), (7). Detailní pohled na rizikové faktory nabízí tabulky 2 a 3.

Tab. 2. Faktory spojené s vyšším rizikem vzniku TEN

Ovlivnitelné nebo částečně ovlivnitelné faktory	Neovlivnitelné faktory	Vrozené a získané trombofilní stavy
Vyšší krevní ztráty (nad 500–1 000 ml)	Věk (nad 65–70 roků)	Leidenská mutace
Délka a typ profylaxe TEN	Zhoubné onemocnění	Antifosfolipidový syndrom
Imobilizace pacienta, klid na lůžku déle než 3 dny	Úraz, polytrauma, popáleniny	Hyperhomocysteinémie
Dehydratace	Poranění míchy, pánve	Mutace protrombinu 20210
Obezita (BMI nad 30)	Těhotenství a šestinedělí	Deficit antitrombinu III
Hormonální antikoncepce	Rozsáhlé varixy	Deficit proteinu C a S
Délka operace (nad 60 minut)	Myeloproliferativní nemoci	
Celková anestezie	Chronické zánětlivé onemocnění	
Sádrová fixace	Srdeční selhání	
Kouření	Infekce	
Délka hospitalizace	Nefrotický syndrom	
Imobilita	Diabetes mellitus	
Dlouhé cestování	Kortikoterapie	

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc, BMI – body mass index

Tab. 3. Rozdělení ortopedických pacientů podle rizika TEN (7)

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Plně mobilní pacienti, malé ortopedické operace a výkony v lokální anestezii	Pacienti ve věku 40–65 roků bez dalších rizikových faktorů, operace trvající méně než 60 minut s přidatnými riziky, interní pacienti na lůžku	Operace u pacienta s mnohočetnými rizikovými faktory, totální náhrada kyčelního a kolenního kloubu

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc

Ke stanovení rizika TEN a nastavení intenzity prevence TEN jsou k dispozici různé skórovací systémy. V chirurgických oborech se nejčastěji používá tzv. Caprinioho skóre (3). Na podkladě tohoto skóre lze rozdělit pacienty podle stupně rizika TEN: 1. velmi nízké riziko ($< 0,5\%$ = 0 bodů), 2. nízké (cca $1,5\%$ = 1 až 2 body), 3. střední (cca 3% = 3 až 4 body) a 4. vysoké (cca 6% = skóre nad 4 body). Tento skórovací systém zahrnuje parametry jako věk, typ a trvání operace, obezitu, anamnézu tromboembolické nemoci, trombofilní stavy, přítomnost centrálního žilního katétru, malignitu a další faktory.

Způsoby prevence TEN

Preventivní opatření používané v ortopedii můžeme rozdělit na farmakologické a nefarmakologické postupy (7, 10). K nefarmakologické prevenci patří časná mobilizace pacienta, minimální pobyt na lůžku, bandážování končetiny či kompresivní punčochy (7). Izolované použití jednotlivých mechanických pomůcek se však ukazuje jako málo efektivní (7). Výběr a nastavení preventivních opatření se řídí nejen doporučením odborných angiologických společností, ale současně i zvyklostí pracoviště (10). Shrnutí preventivních opatření je uvedeno v tab. 4.

Farmakologická prevence TEN

V současnosti dominuje v prevenci TEN u ortopedických operací farmakologická prevence

(11). Používají se preparáty, jejichž prostřednictvím ovlivňujeme primární nebo sekundární (inhibice koagulačních faktorů) hemostázu (12). Tyto látky se dělí podle účinku do tří základních skupin: hepariny (nefrakcionovaný standardní heparin, nízkomolekulární hepariny), pentasacharidy, kumarinové preparáty (antagonisté vitamínu K) a přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa (rivaroxaban) a trombinu (dabigatran), (7). Výběr konkrétní preventivní strategie (antikoagulační látky) se dnes děje institucionálně, s přihlédnutím ke klinickým důkazům, zásadám racionální farmakoterapie a stanovisku nemocnice (poskytovatele léčebné péče). U každého pacienta by se mělo předoperačně stanovit individuální riziko vzniku TEN, resp. krvácení, případně zvážit další rizika uvedená u každého přípravku v souhrnu informací podle výrobce (SPC). Přehled antikoagulačních látek doporučených a používaných v ortopedii k prevenci TEN najdete v tabulce 5. Samotné podání kyseliny acetylsalicylové se k profylaxi TEN nedoporučuje (9).

Nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins; LMWH)

Po zavedení farmakologické profylaxe heparinem došlo k poklesu incidence perioperačních žilních trombóz u náhrad velkých kloubů z 30 až 70 % na současných 1 až 7 % (12). LMWH působí v časně fázi srážení krve zejména vazbou s antitrombinem na faktor Xa, čímž se zablokuje aktivita trombinu (7). Po navázání komplexu antitrombin-trombin či antitrombin-faktor Xa se heparin uvolňuje a celý cyklus se opakuje. S podáváním LMWH u pacientů, kteří podstoupí velkou ortopedickou operaci, lze začít předoperačně i pooperačně (1, 3). LMWH se aplikují obvykle subkutánně, méně často intravenózně. Délka profylaxe v perioperačním období se liší

Tab. 4. Možnosti preventivních opatření TEN

Nefarmakologické	Farmakologické
Časná mobilizace	LMWH
Dostatečná hydratace	Inhibitor vitamínu K
Kompresivní punčochy	NOAC
Pneumatické komprese	
Nožní pumpa	
Pravidelné cvičení dolních končetin	

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin, NOAC – nová perorální antikoagulancia

Tab. 5. Přehled antikoagulačních preparátů používaných v ortopedii k prevenci TEN

LMWH (enoxaparin, nadroparin, fondaparín, bemiparin)
Pentasacharidy (fondaparín, idraparínux)
Kumarinové preparáty (antagonisté vitamínu K)
NOAC (rivaroxaban, apixaban, dabigatran)

Legenda: TEN – tromboembolická nemoc, LMWH – nízkomolekulární heparin, NOAC – nová perorální antikoagulancia

podle typu operačního výkonu, od 10 dnů u artroskopických operací až po dobu 5 až 6 týdnů u náhrad velkých kloubů. Nespornou výhodou LMWH je předvídatelná farmakokinetika bez nutnosti laboratorní monitorace (protrombinový čas – INR, aktivovaný parciální tromboplastinový čas – APTT), dobrá resorpce při subkutánní aplikaci, rychlý nástup účinku, dlouhá doba účinku umožňující podání v jedné či ve dvou denních dávkách a nízký výskyt lékových a potravinových interakcí (12). Obávanou komplikací podávání zejména vyšších dávek LMWH představuje krvácení (12). Při dlouhodobější aplikaci LMWH se můžeme setkat s heparinem indukovanou trombocytopenií. Při krvácivých stavech se jako antidotum LMWH používá protamin sulfát, který však neutralizuje LMWH z 50–80 % a určitá část anti-Xa aktivity přetrvává. Zřídka se můžeme setkat s alergickou reakcí, která má většinou charakter prostého lokálního zarudnutí a svědění v místě aplikace. Úskalím LMWH je snížení až selhání antikoagulačního efektu u pacientů s vrozeným či získaným deficitem antitrombinu. Zvláštní pozornost bychom měli věnovat pacientům s onemocněním ledvin, a to vzhledem k tomu, že k bioeliminaci LMWH do-

chází renální cestou, a hrozí tak jejich kumulace v těle (12). Eliminační poločas je 4 až 7 hodin. U vybraných skupin pacientů léčených LMWH se stanovuje po 3 až 4 hodinách od aplikace hladina anti-Xa. Preventivní hladina anti-Xa je 0,2–0,4 IU/ml, při léčbě TEN by se měla hladina anti-Xa pohybovat v rozmezí 0,6–1,2 IU/ml. Farmakologickou profylaxi TEN ukončujeme, jakmile pomine zvýšené riziko TEN a pacient je již stabilizován a plně chodící. Pokud se k profylaxi TEN používají LMWH déle než 4 dny, doporučuje se laboratorní kontrola počtu trombocytů před podáním antitrombotika a následně 3 dny po jeho podání. Český trh nabízí různé heparinové preparáty, které však nejsou vždy ekvivalentní a liší se v dávkování, způsobu podání, průměrné molekulové hmotnosti a biologické dostupnosti (12). Detailní přehled LMWH doporučených při prevenci TEN se nachází v tabulce 6. V neposlední řadě bychom měli striktně sledovat kontraindikace podání LMWH (tab. 7).

Pentasacharidy

Spíše než k prevenci TEN se pentasacharidy používají k léčbě hluboké žilní trombózy. Tyto látky se odvozují od molekuly heparinu (12).

Tab. 6. Přehled doporučených LMWH při prevenci TEN u ortopedických operací

LMWH	Výrobce	Doporučené dávkování v ortopedii	Poznámky
Clexane (enoxaparin)	Sanofi-Aventis	První dávka 12 hodin před výkonem a dále denně podle trvání rizika TEN, nejlépe 4000 IU anti-Xa (40 mg) 1x denně po dobu 4–5 týdnů.	Nedoporučuje se podávat pacientům s chlopenními náhradami.
Fraxiparine (nadroparin)	GlaxoSmithKline	Dávkování do 70 kg 0,4 ml s.c. 1x denně, při hmotnosti nad 70 kg dávka 0,6 ml s.c. 1x denně. 1. dávka 12 hodin před výkonem. Po 4. operačním dnu by se mělo přidat 50 % dávky (tzn. např. z 0,4 ml přejít na 0,6 ml). Anti-Xa aktivita přetrvává cca 19 hodin po aplikaci.	Nedoporučuje se současné podávání NSAID. Může navodit heparinem indukovanou trombocytopenii.
Zibor (bemiparin)	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	V den ortopedického výkonu se podává 3500 IU anti-Xa subkutánně, a to 2 hodiny před či 6 hodin po operaci. V dalších dnech se podává 3500 IU anti-Xa subkutánně každých 24 hodin.	

Legenda: LMWH – nízkomolekulární heparin, TEN – tromboembolická nemoc, s.c. – subkutánně, NSAID – nesteroidní antiflogistika

Tab. 7. Kontraindikace antikoagulační terapie LMWH (12)

Heparinem indukovaná trombocytopenie v anamnéze
Přecitlivělost na LMWH
Krvácivý stav 24 hodin po výkonu
Aktivní vředová choroba nebo jiné organické poškození s rizikem krvácení
Hemoragická cévní mozková příhoda
Závažné jaterní onemocnění s koagulopatií (INR $\geq$ 1,5)
Trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$)

Legenda: LMWH – nízkomolekulární heparin, INR – protrombinový čas

Aktivují antitrombin a vzniklý komplex působí jako selektivní inhibitor faktoru Xa. Hlavním zástupcem této skupiny je Fondaparinux, syntetický pentasacharid, který má vyšší specifickou anti-Xa aktivitu než LMWH a delší poločas účinku (17 hodin), (10). Podává se subkutánně. Profylaktická dávka je 2,5 mg s.c. 1× denně. U velkých ortopedických operací se doporučuje zahájit podávání fondaparinuxu 6 až 8 hodin po operaci nebo následující den (1). Nemá žádný vliv na trombocyty, na rozdíl od heparinů, a proto se může podávat jako alternativa LMWH u pacientů s anamnézou heparinem indukované trombocytopenie. V ČR je dostupný pentasacharid pod názvem Arixtra (držitel registrace: Aspen Pharma Trading Limited).

Inhibitory (antagonisté) vitamínu K

Hlavním představitelem této skupiny je Warfarin (výrobce: Orion Pharma). Tyto antikoagulační látky působí přes inhibici syntézy vitamínu K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX), (13). Nejčastěji se pacienti v perioperačním období převádějí z Warfarinu na LMWH (9). V případě podávání Warfarinu musíme zkontrolovat INR před zahájením profylaxe, dále 4. den po jeho podání a poté dle hodnoty INR, minimálně jednou za týden po dobu jeho užívání (14). Čas k dosažení optimálního efektu je přibližně 5 až 7 dní. Eliminační čas je 36 až 42 hodin a asi za 5 dní po vysazení Warfarinu dochází k normalizaci hodnot INR. U náhrad

kloubů se doporučuje podávat Warfarin po dobu nejméně 6 týdnů po operaci s cílovým INR mezi 2 až 3. Warfarin s sebou nese výhodu dlouhého účinku (vynechání jedné dávky má jen malý vliv). Obávanou komplikací při užívání Warfarinu je krvácení z důvodu nestability antikoagulační léčby, rizika předávkování, ovlivnění účinku individuálními vlastnostmi pacienta a nežádoucí interakce s jinými léky a potravinami (14). K zajištění rychlého a kompletního zrušení antikoagulačního efektu Warfarinu se používá koncentrát protrombinového komplexu a intravenózní infuze vitamínu K (14). Protože tyto látky ovlivňují koagulaci (INR), musejí se vysadit v dostatečném časovém předstihu (2 až 3 dny) před operací a dle doporučení internisty u pacienta nastavit antikoagulační prevenci podle přidružených onemocnění.

Nová perorální antikoagulancia (new oral anticoagulants; NOAC)

Do této skupiny řadíme přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát (Pradaxa, výrobce: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa apixaban (Eliquis, výrobce: Bristol-Myers Squibb/Pfizer) a rivaroxaban (Xarelto, výrobce: Bayer Pharma AG), (9). Přímé inhibitory faktoru Xa nevyžadují ke svému působení zprostředkovatelskou molekulu antitrombinu a dokáží tak inhibovat faktor Xa, který je již součástí protrombinázového komplexu či navázaný na fibrinová vlákna (1). Nespornou výhodou NOAC je,

že pokud se podávají v doporučených indikacích a v jednotném dávkování, není potřeba laboratorní screening APTT a INR (9). Určité úskalí představuje monitorace hladiny těchto látek v plazmě. Pouze u dabigatranu lze monitorovat dosaženou plazmatickou hladinu pomocí diluovaného trombinového času (dTT, Hemoclot), (9). Účinek NOAC nastupuje ihned po prvním podání do 60 minut. Před chirurgickým výkonem s nízkým rizikem krvácení se doporučuje vysadit NOAC 24 hodin před operací, v případě výkonů s vysokým rizikem krvácení minimálně 48 hodin (9). NOAC mají na rozdíl od warfarinu (poločas 42 hodin) poměrně krátký poločas (dabigatran asi 12–14 hodin, apixaban 8–15 hodin a rivaroxaban asi 9–13 hodin). Maximální antikoagulační účinek lze očekávat za 2 až 4 hodiny po požití a poté již klesá. Kromě dabigatranu (antidotum – idarucizumab, firemní název Praxbind, humanizovaný FAB fragmentem monoklonální protilátky proti dabigatranu, k dispozici od konce roku 2015) nemají ostatní NOAC svá specifická antidota (například pro případ nečekané urgentní operace). NOAC by se neměla kombinovat s azolovými antimykotiky (ketokonazol), antivirotyky, makrolidovými antibiotiky (klarithromycin), amiodaronem (Cordarone), verapamilem (Verogalid, Isoptin) – potencují totiž účinek NOAC, což může vést ke zvýšení rizika krvácivých komplikací po operaci. Naopak současné podávání NOAC s rifampicinem, fenobarbitalem, dexametazonem, karbamazepinem může vést ke snížení antitrombotického účinku NOAC a zvýšit tak riziko trombotických komplikací (9).

V naší prospektivní studii jsme srovnávali časné komplikace spojené s rutinní antikoagulační profylaxí (15). Do studie jsme zařadili celkem 162 pacientů po náhradě kyčle a kolena. V první skupině byli pacienti, u kterých jsme v rámci prevence TEN aplikovali nízkomolekulární heparin (nadroparin, firemní název Fraxiparine), a do

Tab. 8. Přehled NOAC používaných u kyčelních a kolenních náhrad

NOAC	Podání a dávkování
Xarelto (účinná látka: rivaroxaban; výrobce: Bayer Pharma AG); inhibitor faktoru Xa	Podává se 10 mg v jedné denní dávce, první dávka by měla být podána 6–10 hodin po ortopedickém výkonu. U jaterního selhání dávku redukuje na polovinu nebo prodloužíme interval na dvojnásobek, u jaterního postižení s koagulopatií se doporučuje nepodávat. U pacientů s terminálním renálním selháním s poklesem filtrace pod 15 ml/min je kontraindikován.
Pradaxa (účinná látka: dabigatran; výrobce: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG); inhibitor trombinu	220 mg 1× denně; nebo 150 mg 1× denně u: a) nemocných $\geq$ 75 let; b) pacientů s clearance kreatininu 30–50 ml/min; c) pacientů současně léčených verapamilem nebo amiodaronem. Antidotum k dispozici.
Eliquis (účinná látka: apixaban; výrobce: Bristol-Myers Squibb/Pfizer); inhibitor faktoru Xa	Podává se profylakticky 2,5 mg 2× denně. Terapie by měla být zahájena 12 až 24 hodin po operaci.

Legenda: NOAC – nová perorální antikoagulancia

druhé skupiny jsme zařadili pacienty, kteří užívali perorální inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, fitemní název Xarelto). Sledovali jsme, do jaké míry tyto antikoagulační látky ovlivní vybrané laboratorní koagulační parametry, což by mohlo vést k vyššímu výskytu krvácivých komplikací. Přes rozdíly v laboratorních hodnotách koagulačního screeningu po operaci (Quick, INR) jsme nepozorovali v žádné skupině závažnou krvácivou příhodu. Až na nižší frekvenci hematomů u TEP kyčle jsme mezi oběma skupinami pacientů nezjistili žádný další rozdíl.

Doporučené postupy prevence TEN u ortopedických operací

V současné době je k dispozici řada doporučených postupů k prevenci TEN vydávaných odbornými společnostmi po celém světě (10). Většina z nich vychází z kombinace klinických a laboratorních rizikových faktorů TEN (16). Mezi nejrespektovanější patří doporučení American College of Chest Physicians (ACCP), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS), (1, 10).

V ČR je tromboprolaxe doporučena u všech pacientů, kteří podstoupí velký ortopedický výkon (4, 7). Týká se to zejména kolenních a kyčelních náhrad a rekonstrukčních výkonů na dolních končetinách. Doporučené postupy při prevenci TEN vydává Česká společnost pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (<http://www.csth.cz>). Vychází z mezinárodně uznáva-

ného standardu k prevenci TEN publikovaného ACCP (1, 10). Poslední konsensus byl schválen na 9. konferenci ACCP (8). Stanovisko k prevenci TEN vydává i ČSOT (Česká společnost pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí). V praxi se ošetřující lékař musí navíc řídit platným zákonem o léčivech (č. 378/2007 Sb., odstavec 4 a 5) a tím, co uvádí výrobce v souhrnu údajů o přípravku při registraci.

Doporučené postupy při prevenci TEN u vybraných ortopedických operací

Náhrada kyčelního a kolenního kloubu

U pacientů, kteří podstoupí plánovanou náhradu kyčelního kloubu, se doporučuje rutinní tromboprolaxe jednou z následujících možností: (1) LMWH (ve vyšších dávkách, zahájeno 12 hodin před operací nebo 12–24 hodin po operaci nebo 4–6 hodin po operaci v poloviční dávce a následné zvýšení na obvyklé dávky pro vysoké riziko následující den); (2) fondaparinux (2,5 mg zahájeno 6 až 24 hodin po operaci) nebo (3) perorálními antikoagulanty podle jejich doporučeného dávkování. Délka trvání prevence by měla být u pacientů s běžným rizikem až 35 dnů od operace.

Ostatní operace (artroskopie kolena, osteotomie v oblasti kolena, operace nohy)

V otázce profylaxe TEN po ostatních ortopedických operacích se názory rozcházejí. Podle

některých autorů není zejména u mladých pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů hluboké žilní trombózy rutinní farmakologická profylaxe TEN nutná. Doporučuje se pouze časná mobilizace. Naopak u pacientů, kteří mají některé rizikové znaky TEN nebo podstupují komplikovaný či delší operační výkon, případně operaci v delší bezkrevnosti, se doporučuje rutinní tromboprolaxe LMWH.

Řada pracovišť však podává LMWH alespoň na 10 dní rutinně u všech pacientů s většími výkony na dolních končetinách (včetně prosté artroskopie kolena), resp. u operací v bezkrevnosti. Domníváme se, že benefit přesahuje případné nežádoucí účinky.

Závěr

Tromboembolická nemoc je obávanou a nepříjemnou komplikací ortopedicko-traumatologických operací. Zejména proximální žilní uzávěry mohou vést až k plicní embolii a úmrtí. Plošná prevence této komplikace je proto součástí dobré klinické praxe, a naopak její opomenutí je považováno za chybu. Postupovat bychom měli s ohledem na aktuální doporučené postupy pro jednotlivé typy operací a s ohledem na individuální rizikový profil pacienta. V současnosti se v prevenci TEN opíráme zejména o LMWH a NOAC. Přestože se délka prevence podle SPC těchto léků uvádí 10 až 14 dnů, stanovisko ČSOT je udržovat prevenci TEN po velkých operacích u nekomplikovaných pacientů s běžným rizikem vzniku TEN 35 dnů.

LITERATURA

- Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llinas A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016; 141: 163–170.
- Budhiparama NC, Abdel MP, Ifran NN, Parratte S. Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Hip and Knee Arthroplasty: Changing Trends. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2014; 7(2): 108–116.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e278S–e325S.
- Trc T, Kvasnicka J, Kudrnova Z. [Prevention of venous thromboembolism: the seventh conference American College of Chest Physician (ACCP)]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2007; 74(2): 126–131.
- Noyes FR B-WS, Levy MS. Are anticoagulants required after high tibial osteotomy to prevent venous Thromboembolism events? A Systematic Review. *J Orthop Res Physiother* 3: 030. 2017.
- Hirmerová J, Karetová K, Malý R, Musil D, Roztočil K. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. 2014.
- Musil D. Rizika a prevence tromboembolické choroby. *Med Pro Praxi* 2009; 6(2): 61–65.
- Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135(6): 759–772.
- Kvasnicka J, Penka M, Kvasnicka T, Michalcova J, Kudrnova Z, Malikova I. [Guidelines of Czech Association for Thrombosis and Haemostasis of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně for safety treatment with new oral anticoagulants (NOAC) – dabigatran etexilate, apixaban and rivaroxaban]. *Vnitřní lékařství*. 2015; 61(6): 537–546.
- Barrack RL. Current guidelines for total joint VTE prophylaxis: dawn of a new day. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2012; 94(11 Suppl A): 3–7.
- Schiro TA, Sakowski J, Romanelli RJ, Jukes T, Newman J, Hudnut A, et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011; 68(22): 2184–2189.
- Bultas J. Nizkomolekulární hepariny – jejich význam v současné praxi. *Interní medicína pro praxi* 2011; 13(11). 2011.
- Dager WE. Warfarin for venous thromboembolism prophylaxis after elective hip or knee arthroplasty: exploring the evidence, guidelines, and challenges remaining. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012; 46(1): 79–88.
- Gumulec J. Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem: doporučení pro klinickou praxi. Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti. 2005.
- Špička J, Lošťák J, Gallo J. Rivaroxaban a nadroparin v prevenci hluboké žilní trombózy u pacientů po TEP kyčle a kolena: porovnání časných komplikací. *Ortopedie* 2015; 9(1): 8–13.
- Hlásenký J, Mihalová Z, Špinar J, Ludka O. Skórovací systémy u tromboembolické nemoci. *Kardiolog Rev Int Med* 2015.

Aktuální postavení perorálních chrupavku ovlivňujících látek v prevenci a terapii kloubních nemocí

Martin Hobza, Jiří Gallo

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Poruchy metabolismu chrupavky a zánětlivé změny kloubní výstelky hrají zásadní roli ve vývoji degenerativních a dalších kloubních onemocnění. Na tyto procesy cílí substance podávané perorálně k léčbě kloubní symptomatologie při chondropatiích a osteoartróze. Některé z nich stimulují obnovu mezibuněčné hmoty chrupavky, podílí se na regulaci jejího metabolismu a do určité míry tlumí zánětlivé procesy. Mají pomalý nástup účinku, působí symptomaticky a někdy je u nich uváděn i efekt zpomalující průběh onemocnění. Nejrozšířenější a také nejvíce prostudované jsou chondroitinsulfát a glukosaminsulfát, mnohem méně informací máme o klinickém efektu diacereinu, piascledinu či metylsulfonylmetanu. Shoda ohledně jejich klinické užitečnosti se stále hledá. Většina odborných společností zabývajících se terapií osteoartrózy podávání těchto látek doporučuje. Jednotlivá doporučení se však liší ve stupni ocenění intervence. Obecně platí, že s narůstající závažností klesá efekt podávání nutraceutik.

Klíčová slova: chrupavka, osteoartróza, chondroitinsulfát, glukosaminsulfát, diacerein, piascledin, metylsulfonylmetan.

Chondroitin, glucosamine, diacerein, piascledine, and methylsulphonylmethane in the prevention and treatment of joint diseases

Metabolic disorders and inflammatory processes in cartilage tissue have a pivotal role in the course of degenerative and other joint diseases. These processes are aimed at by orally administered medication for treatment of osteoarthritis and joint symptoms. Some of these substances stimulate recovery of the extracellular matrix in the cartilage, take part in its metabolic regulation and suppress inflammatory changes to a certain extent. These drugs have a slow onset of effect, alleviate symptoms and are thought to have a disease-modifying effect. Chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are most commonly used and best studied; less information is available for diacerein, piascledine and methylsulphonylmethane. An agreement on their clinical usefulness is yet to be found. Most of the clinical societies involved in osteoarthritis treatment recommend administering these substances. However, significance of this intervention can differ in various guidelines.

Key words: cartilage, osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, diacerein, piascledine, methylsulphonylmethane

Úvod

Kloubní chrupavka je považována za klíčovou strukturu umožňující hladké asymptomatické fungování kloubu. Její zachování či regenerace jsou proto považovány za důležitý cíl léčebné intervence. Kloubní chrupavku poškozují jednorázové větší úrazy (nitrokloubní zlomeniny) i menší

opakované úrazy, metabolické nemoci či vrozené vady. Zejména se však v souvislosti s chrupavkou uvádí osteoartróza, přestože nejde o onemocnění postihující pouze chrupavku. Jde však o nejčastější kloubní onemocnění v dospělosti.

Velmi atraktivním a společensky závažným tématem je prevence rozvoje degenerativních

kloubních nemocí. Je třeba říci, že zatím neznáme žádnou látku, která by dokázala zabránit vzniku osteoartrózy. Vášnivě se diskutuje o zpomalovacím účinku, protože i tento efekt má potenciálně vysokou klinickou i společenskou hodnotu. V našem sdělení se pokusíme velmi stručně shrnout aktuální poznatky o podávání

Tab. 1. Příklady klinických instrumentů určených ke sledování efektu konzervativní terapie osteoartrózy váhonosných kloubů

Název měřicího nástroje	Základní vlastnosti
Lequesne index	Index závažnosti osteoartrózy kyčelního kloubu používaný ke zhodnocení efektu léčby. Řeší bolest, vzdálenost, kterou pacient ujde, a schopnost provádět běžné denní činnosti.
WOMAC index	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index hodnotí pacientem vyplněný dotazník pro osteoartrózu kyčle a kolenního kloubu. Otázky se zabývají bolestí, ztuhlostí kloubu a funkcí při běžných denních aktivitách.
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score je další variantou dotazníku pro kolenní kloub. Je určen pro hodnocení po úrazech kolene, které mohou vyústit v posttraumatickou artrózu, ale může být použit i u primární osteoartrózy.

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

některých perorálních látek ovlivňujících kloubní mikroprostředí.

Současné poznatky o hojení a regeneraci chrupavky

Chrupavka se jako pojivová tkáň skládá z převažující extracelulární matrix, která vytváří charakteristické mechanické vlastnosti chrupavky, z chondrocytů, které matrix syntetizují, a regulují tím metabolismus chrupavky, a směsí povrchových molekul, které garantují excelentní tribologické vlastnosti přirozeného a zdravého kloubu.

Mezibuněčná hmota se skládá z vody, kolagenních vláken a amorfni složky tvořené glykosaminoglykany (kyselina hyaluronová (HA), chondroitinsulfát (CS), keratansulfát), proteoglykany a strukturálními glykoproteiny. Proteoglykany se vážají na povrch molekuly kyseliny hyaluronové, a tvoří tak agregáty proteoglykanů (agregan), které jsou schopny vázat velké množství vody a chrupavce poskytují charakteristickou pružnost, hladkost a klouzavost.

Při degenerativním poškození chrupavky dochází postupně k převaze katabolických dějů, což má za následek nejen poruchy její architektury (až nakonec její úbytek), ale také narušení unikátních a pro fyziologii kloubu nezastupitelných vlastností. Osteoartrózu dnes vnímáme jako komplexní onemocnění postihující celý kloub, okolní měkké tkáně i pohybové řetězce, v nichž je pohybový segment zapojen (1). Součástí onemocnění je rovněž různě intenzivní zánětlivá reakce, které se účastní celá řada mediátorů a lytických enzymů (2, 3). V chrupavce postupně ubývá podíl proteoglykanů, a klesá tedy mimo jiné její schopnost vázat vodu. Chrupavka ztrácí pružnost a pevnost a začne se rozvláknovat, delaminovat a podléhat mechanickým vlivům, což vyúsťuje v její postupný úbytek (obr. 1) Právě na tyto patologické procesy původně měla cílit zde uváděná léčiva, dokonce

jako prekursorzy nebo zástupci extracelulární složky. Situace je však složitější.

SYSADOA, DMOADs a sledování klinického efektu

Dnešní klinickou praxi si neumíme představit bez systematického sledování účinku léčebných strategií. Historicky se v souvislosti s perorálně užívanými látkami postupně navrhlo a opustilo několik koncepcí. Aktuálně se jim přiznává statut látek s pomalým nástupem účinku, který by však měl být déletrvající (SYSADOA = Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis). Efekt takové léčby můžeme sledovat pomocí různých skórovacích systémů (tab. 1).

Část výzkumníků je přesvědčena o tom, že některé z perorálních chrupavku ovlivňujících látek by mohly mít tzv. strukturu modifikující efekt. To znamená, že by mohly zpomalovat nebo dokonce zastavit rozvoj osteoartrózy, což dokládají pomocí moderních zobrazovacích metod (zvláště NMR – nukleární magnetická rezonance) anebo pomocí klinického kritéria, jakým je například oddálení potřeby implantace TEP (totální endoprotézy). Takové látky by směly být zařazeny do skupiny DMOADs (Disease-Modifying OsteoArthritis Drugs). Avšak do dnešních dnů není známa ani jedna, na které by se autority v dané oblasti shodly.

Volba léčebné a preventivní strategie – doporučené léčebné postupy

V dnešní době se požaduje, aby lékař či fyzioterapeut postupoval u každého pacienta s ohledem na jeho individualitu, resp. s ohledem na „jeho konkrétní“ osteoartrózu. Odborné společnosti mu nabízí rozřazený seznam léčebných intervencí, které mohou být s určitým zjednodušením rozděleny na konzervativní léčbu, tedy režimová opatření, farmakologickou terapii a využití pomůcek a léčbu operační.

Obr. 1. Pyramida léčebných intervencí

Látky potenciálně ovlivňující kloubní mikroprostředí a chrupavku patří do skupiny „farmakologické terapie“, přestože jsou v řadě zemí považovány pouze za doplňky stravy (nutraceutika), a nikoli léčiva. Léčivé přípravky obvykle obsahují jen jednu účinnou látku (oproti mnohdy více-složkovým doplňkům stravy), zato procházejí procesem schválení pro klinické využití, a mají tak mimo jiné průkazné množství účinné látky v balení. Pacienti si většinou tento rozdíl neuvědomují.

Látky k perorálnímu užití s potenciálně pozitivním vlivem na chrupavku a kloubní prostředí

Chondroitinsulfát

Chondroitinsulfát (CS) je jednou z hlavních složek mezibuněčné hmoty chrupavky a je obsažen v agregátech proteoglykanů, které udávají mechanické vlastnosti chrupavky. Zástupcem je léčivý přípravek Condrosulf, který je podáván v denní dávce 800 mg po dobu 3 měsíců. Následuje tříměsíční pauza, po které je možno léčbu opakovat. Vstřebané součásti CS se akumulují v oblasti kloubní chrupavky, inhibují aktivitu katabolických enzymů, stimuluji biosyntetické děje, a tím zlepšují mecha-

Obr. 2. Artroskopický obraz chondropatie při osteoartróze kolena



nicko-elastické vlastnosti chrupavky. Některé studie ukazují, že CS inhibuje mediátory zánětlivého procesu při osteoartróze (3, 4). CS má tedy jak symptomatické účinky – úleva od bolesti, omezení počtu exsudativních epizod a zlepšení funkce kloubu, tak i účinky strukturu ovlivňující, jak dokumentuje Hochberg ve své metaanalýze (5). Data z dvouletého sledování více než 1 000 pacientů ukazují snížení úbytku kloubní chrupavky na rentgenovém snímku v porovnání s placebem o 0,13 mm (95 % CI = 0,06, 0,19) ($P = 0,0002$). Pelletierova studie (6) s dvouletým sledováním úbytku kloubní chrupavky magnetickou rezonancí prokazuje lepší účinnost CS v porovnání s celecoxibem. Z toho vyplývá závěr, že CS má nejen symptomatický, ale částečně i strukturu ovlivňující (DMOADs) efekt. Řada dalších studií však zpochybňuje význam klinického efektu léčby a zejména příslušnost k DMOADs (7).

Glukosaminsulfát

Glukosaminsulfát (GS) je solí glukosaminu fyziologicky přítomného v lidském těle. Glukosamin je k dispozici v několika formách: glukosaminsulfát, glukosamin-hydrochlorid nebo N-acetylglukosamin. V terapii osteoartrózy se ukazuje jako nejlepší jeho forma krystalického sulfátu (8). Na našem trhu je k dispozici např. jako Dona nebo Gool. Denní dávka je 1 500 mg a terapie trvá 1–3 měsíce. Komplexní mechanismus účinku ještě není zcela objasněn, avšak víme, že GS podporuje chondrocyty k tvorbě mezibuněčné hmoty a zároveň má antiflogistické účinky na kloub inhibicí IL-1 β (interleukin 1 beta), čímž tlumí syntézu metaloproteináz, cyklooxygenázy-2 a dalších proteolytických enzymů (9).

Pro preskripci je v klinické praxi důležité mít na paměti, že užívání glukosaminu spolu s warfarinem může potencovat účinek tohoto kumari-

nového preparátu, a zvýšit tak INR (International normalized ratio) na rizikové hodnoty, jak dokumentují některé kazuistiky (10).

Existují studie prokazující analgetický efekt glukosaminsulfátu u gonartrózy (11), další studie naopak vyvracejí efektivitu GS jak samostatně, tak ve spojení s CS. Studie GAIT z roku 2006 uvádí, že jednotlivé léky ani jejich kombinace neposkytují příliš účinnou léčbu bolesti artrotického kolena (12). Ukázala však, že skupina se střední až závažnou bolestí může z kombinace těchto látek do určité míry profitovat. V jedné randomizované dvojitě zaslepené kontrolované studii dokonce prokázali nižší efekt kombinace CS a GS při šestiměsíční léčbě bolesti artrotického kolena v porovnání s placebem (13). Další dvouletá dvojitě zaslepená kontrolovaná studie prokázala prospěšné účinky kombinace CS a GS na bolest, ale tyto výsledky opět nedosáhly statistické významnosti (7). Heterogenita výsledků v klinických studiích se vysvětluje mimo jiné i technologickým postupem používaným při výrobě GS. Výrobky Rottapharm/Madaus dosahují ve většině studií lepších výsledků nežli výrobky ostatních firem (14). V současnosti se však zdá, že ani GS nesplňuje nároky látky, která by vedla alespoň ke střednímu efektu terapie u pacientů s osteoartrózou kolena či kyčle (15), případně v jiných anatomických lokalitách.

Diacerein

Diacerein je výtažek z rebarbory, který je v České republice prodáván jako Artrodar. Doporučená denní dávka je 50 mg dvakrát denně. Účinek diacereinu je podobný jako u glukosaminsulfátu: inhibuje produkci a aktivitu IL-1 β , dále pak podporuje produkci růstových faktorů, jako je TGF- β (transformující růstový faktor beta), a tím stimuluje syntézu látek mezibuněčné hmoty chrupavky. Aktualizovaná metaanalýza Cochrane z roku 2014 hodnotící terapeutický efekt diacereinu u celkem 2 210 pacientů s osteoartrózou prokázala pouze malý klinický efekt na léčbu bolesti a omezený vliv na rychlost degenerace chrupavky (16). Oproti ostatním chondroprotektivům má diacerein častější výskyt závažnějších nežádoucích účinků, jako je hepatotoxicita nebo silné průjemy. Z tohoto důvodu vydal v roce 2014 Farmakovigilanční výbor Evropské lékové agentury doporučení

pro omezení používání diacereinu: ten by měl být používán jen k terapii pomalu progredující osteoartrózy kyčle a kolene u pacientů mladších 65 let, bez jaterního onemocnění, léčba by měla být započata poloviční dávkou a ukončena v případě výskytu průjmů či zhoršení jaterních funkcí (17).

Piascledine

Piascledine je přípravek obsahující extrakt z avokáda a sójových bobů ve formě nezmýdelnitelných látek označovaných jako ASU (avocado-soybean unsaponifiables). Dávkování je 300 mg denně po dobu 3 měsíců, účinek by měl přetrvávat ještě po dobu dalších dvou měsíců. ASU snižují produkci IL-1, stimulují tvorbu kolagenu, zvyšují expresi PAI-1 (inhibitor plazminogenového aktivátoru) a podporují tvorbu TGF- β , jak dokumentují in vitro studie (18, 19). Maheu v klinické studii dokonce prokazuje strukturu modifikující efekt na koxartrózu (20). Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií zahrnující 664 pacientů s osteoartrózou favorizuje ASU vůči placebu v terapii bolesti s velikostí efektu 0,39 (95 % CI = 0,01–0,76, $P = 0,04$), prokázán byl rovněž i vliv na funkční skóre (21). Použití Piascledinu pro léčbu osteoartrózy váhonosných kloubů může být doporučeno i vzhledem k jeho dobré toleranci a absenci výskytu závažných nežádoucích účinků.

Metysulfonylemetan

Metysulfonylemetan (MSM) je látka, která je přítomna v pojivové tkáni. Její podávání je tudíž velmi bezpečné, uvádí se, že je možné podávat až 4 g denně (22). Má velmi zajímavou historii a v současnosti prožívá „boom“ v prevenci a terapii kloubních i mimokloubních nemocí pohybového aparátu, zvláště těch spojených s větší mechanickou zátěží.

Podle některých prací by MSM mohl ovlivňovat až 4 transkripční faktory a skrze ně se podílet nejen na regulaci metabolismu pojiva, zánětu či aktivity proteolytických enzymů, ale dokonce i při útlumu osteoklastogeneze (22, 23). Na druhou stranu existuje jen málo kvalitních klinických studií, které by podávání této látky, ať už samostatně, nebo ve směsi, doporučovalo (24). Proto nelze podávání této látky všeobecně doporučovat a bude nutné vyčkat na další kvalitně vedené studie.

Současné postavení látek, které potenciálně cílí na kloubní chrupavku

Perorální látky ovlivňující kloubní mikroprostředí jsou vítanou možností terapie kloubních onemocnění zejména vzhledem k dobré snášlivosti a nízkému výskytu nežádoucích účinků i při dlouhodobém podávání. Jak dokumentují četné

klinické studie a jejich metaanalýzy, je však jejich klinický efekt omezený a zdaleka ne u všech pacientů přináší očekávanou úlevu. Přesto zůstávají nadále součástí komplexní doporučené terapie. Tyto látky je tedy možno zařadit do konzervativní léčby osteoartrózy ve všech jejích stupních a klinických projevech, avšak obecně se očekává, že z těchto látek budou spíše profitovat pacienti

s klinicky počínající či středně závažnou osteoartrózou, zatímco pacienti s výrazně pokročilou osteoartrózou a těžkou symptomatologií budou vděčnými kandidáty na kloubní náhradu či jiné definitivní operační řešení. Chybí také dostatečně silné a homogenní důkazy o tom, že by dlouhodobé podávání těchto látek bránilo vzniku či rozvoji degenerativních kloubních změn.

LITERATURA

1. Gallo J, Osteoartróza. Praha: Maxdorf, 2014: 150.
2. Clouet J, Vinatier C, Merceron C, et al. From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for cartilage. *Drug Discov Today* 2009; 14: 913–925.
3. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 14–18.
4. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31: 71–76.
5. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
6. Pelletier J, Raynaud J, Beaulieu A, et al. SAT0454 In A Two-Year Double-Blind Randomized Controlled Multicenter Study, Chondroitin Sulfate Was Significantly Superior To Celecoxib at Reducing Cartilage Loss with Similar Efficacy at Reducing Disease Symptoms In Knee Osteoarthritis Patients. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 836.
7. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1459–1464.
8. Saengnipanthkul S, Waikukul S, Rojanasthien S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*, v tisku.
9. Shahine E, Elhadidi A. AB0776 Efficacy of Glucosamine Sulfate in Lowering Serum Level of Interleukin-1 β in Symptomatic Primary Knee Osteoarthritis: Clinical and Laboratory Study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1061.
10. Knudsen JF, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 540–548.
11. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res* 2015; 20: 24.
12. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795–808.
13. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 77–85.
14. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster JY. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 997–1004.
15. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 4675.
16. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD005117.
17. Oddělení farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Diacerein – další informace, 2014. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/diacerein-dalsi-informace>
18. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 148–156.
19. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003; 30: 1825–1834.
20. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado–soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 376–384.
21. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 399–408.
22. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients* 2017; 9: 290.
23. Joung YH, Darvin P, Kang DY, et al. Methylsulfonylmethane Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis in BMMs by Suppressing NF- κ B and STAT3 Activities. *PLoS One* 2016; 11: e0159891.
24. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Cicotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2015; 43: 734–744.

Antibiotika v kostním cementu

Michal Svoboda, Jiří Gallo, Miroslava Mrňková

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Akrylátový cement se v ortopedii užívá již více než 60 let a má velmi široké využití. Jeho hlavní indikací je fixace implantátů a dočasná či trvalá výplň dutin. Kostní cement je velmi oblíbený díky kombinaci svých fyzikálních vlastností, kterými jsou dobrá tvárnost, pevnost a schopnost vylučovat antibiotika (ATB) do okolních tkání po dlouhou dobu v relativně stabilní koncentraci. Koncentrace ATB v okolí cementu je mnohonásobně vyšší, než jsou minimální inhibiční koncentrace většiny bakterií. Sérové koncentrace ATB jsou však zanedbatelné. Rychlost uvolňování ATB závisí na porositě, homogenitě a viskozitě cementu, poměru povrchu k objemu, a hlavně na celkovém množství ATB v cementu.

ATB vhodné k impregnaci cementu musí být termálně i chemicky stabilní, dostupné v práškové formě, baktericidní a širokospektré. Nesmí vyvolávat alergické reakce nebo rezistenci bakterií a dále nesmí výrazně zhoršovat mechanické vlastnosti cementu. ATB impregnovaný kostní cement se užívá k léčbě a prevenci infekce kloubní náhrady, k léčbě osteomyelitidy i infikovaných defektů měkkých tkání, k výplni kostních defektů nebo k tvorbě nitrodřeňových cementových hřebů.

Hlavními komplikacemi užití ATB cementů je potenciální toxicita antibiotik, indukce antibiotické rezistence a alergická reakce. Experimentálně se ATB cement obohacuje o další látky, které modifikují jeho vlastnosti. Další materiály, které by měly stejně příznivé vlastnosti jako ATB cement, ale navíc by byly biodegradabilní, jsou předmětem intenzivního výzkumu.

Klíčová slova: antibiotiky impregnovaný kostní cement, polymethylmethakrylát, infekce, antibiotika, infekce kloubní náhrady, dýza kolena, osteomyelitida.

Antibiotic-loaded bone cement

Polymethyl methacrylate (PMMA) bone cement has been used in orthopaedic surgery in a wide spectrum of indications. The main purpose of PMMA cement is to fix implants to the bone and to fill cavities or bone defects. Bone cement is a very successful material thanks to its perfect physical properties, such as plasticity, stability and the ability to elute antibiotics to the adjacent tissues at relatively stable rates over a long period.

The concentration of antibiotics in the tissues adjacent to the antibiotic-impregnated bone cement (AIBC) is much higher than the minimal inhibitory concentrations of most bacteria. On the other hand, the serum antibiotic levels remain negligible. The elution characteristics depend on cement porosity, homogeneity and viscosity as well as on the volume-to-surface ratio and total dose of antibiotics.

Not every antibiotic is suitable for impregnation of PMMA cement. The ideal antibiotic has a broad antibacterial spectrum and must be bactericidal, thermally and chemically stable and available in the powder form. It must not induce allergic reactions or bacterial resistance or impair the mechanical properties of the cement.

The AIBC is used in prevention and treatment of prosthetic joint infection, in treatment of osteomyelitis and infected soft tissue defects. It is a perfect material for bone defect filling or cemented intramedullary nails.

The main complications of AIBC administration are possible toxicity of antibiotics, allergic reactions and induction of antibiotic resistance.

There have been many experiments carried out on other substances that could be suitable for cement impregnation. These substances modify the properties of cement or the elution characteristics of antibiotics. The aim of current research is to develop a new material, which would have as good properties as PMMA cement has and would be biodegradable in addition.

Key words: antibiotic-impregnated bone cement, antibiotic-loaded bone cement, polymethyl methacrylate, infection, antibiotics, prosthetic joint infection, knee fusion, knee arthrodesis, osteomyelitis.

Úvod

Polymethylmethakrylát (PMMA) neboli akrylátový kostní cement je syntetická látka, která je v ortopedii hojně užívána k fixaci implantátů do kosti a k dočasné či trvalé výplni dutin nejrůznějšího původu. Před aplikací je viskózní a dobře tvarovatelný a během polymerizace tuhne, ztrácí svou plasticitu a získává tvrdost srovnatelnou s tvrdostí kortikální kosti. PMMA je dodáván ve dvou částech: práškový polymer a tekutý monomer. Obě složky se smíchají na operačním sále krátce před implantací do těla pacienta. Nastává exotermická chemická reakce, při které z molekul monomeru a polymeru vzniká obrovská molekula tvrdého PMMA.

Kostní cement má vedle tvárnosti a pevnosti ještě jednu velmi důležitou vlastnost: je možné ho impregnovat antibiotiky, která se ve velkých koncentracích vylučují do okolních tkání. Proto má dnes kostní cement nezastupitelnou roli v léčbě infekcí pohybového aparátu.

Třetím hlavním úkolem kostního cementu je stabilita, kterou dává končetině například při vyplnění kostního defektu nebo při déze cementovaným hřebem.

Farmakodynamika

Antibiotika (ATB) a cement jsou obecně vybírány a připravovány tak, aby bylo dosaženo masivního uvolnění velkého množství antibiotik v prvních hodinách a poté co nejdelší stálé eluce udržující koncentraci ATB v přilehlých tkáních nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) většiny bakterií. Pouze malý podíl z celkového množství přimíchaného antibiotika se uvolňuje z cementu do okolních tkání. Průměrně 5,78 % u gentamicinu (1), maximálně asi 10 % u vancomycinu (2). Záleží na způsobu přípravy a typu cementu.

Uvolňování ATB z cementu je nejrychlejší během prvních desítek hodin a potom postupně klesá. V literatuře lze nalézt různé údaje o tom, jak dlouho má koncentrace ATB v okolí cementu hodnotu nad předpokládanou inhibiční koncentrací. Nejčastěji se uvádí, že by mohlo jít o několik dnů, minimálně jedna studie uvádí až 6 měsíců (3). Záleží samozřejmě na mnoha faktorech. Eluce antibiotik z cementu poté neustává, ale dostává se pod detekovatelnou koncentraci. S odstupem času může znovu skokově narůst vlivem neúměrného mechanického namáhání cementu, které vede k mikrofrakturám nebo

abrazi cementu. Zřejmě proto uvádí jedna studie, že se dostatečné terapeutické koncentrace antibiotik uvolňovaly z povrchu právě extrahovaného cementového spaceru PROSTALAC ještě 4 měsíce po implantaci (4).

Eluce ATB z povrchu kostního cementu je ovlivněna několika faktory:

Porozita cementu

Porozitu cementu lze ovlivnit technikou míchání a výběrem cementu. Pro impregnaci antibiotikem se dlouhodobě osvědčil cement Palacos (Heraeus; nyní Zimmer) právě pro svou výraznou porozitu, jež významně zvyšuje podíl antibiotika, které se uvolňuje do okolních tkání (2). Vysoká porozita cementu nejen zvyšuje rychlost uvolňování ATB z cementu, ale též prodlužuje celkovou dobu efektivního uvolňování ATB.

Vakuové míchačky byly navrženy proto, že míchání cementu ve vakuu snižuje jeho porozitu, a tím zvyšuje jeho pevnost. V této souvislosti bylo poněkud překvapivě zjištěno, že Palacos R míchaný ve vakuu uvolňuje více ATB než Palacos R míchaný ručně (2). Na stranu druhou je zřejmé, že ruční míchání je méně dokonalé a nevede k homogennímu rozložení směsi ATB a PMMA, tedy ani stejnoměrné eluci antibiotika ve všech částech cementového spaceru.

Homogenita

Kostní cement s ATB musí být důkladně promíchán do homogenní směsi, jinak se nedá předpovědět rychlost eluce ATB z cementu a dosažitelná koncentrace antibiotika v přilehlých tkáních. Přitom i drobné znečištění může změnit eluční charakteristiky cementu (5). V krajním případě může dojít k nekontrolovatelnému uvolnění vyšší dávky ATB do systémové cirkulace nebo naopak k dlouhodobé eluci subinhibičních koncentrací ATB, které můžou indukovat vznik rezistence na ATB u přežívajících bakterií a následnou kolonizaci povrchu cementu rezistentními bakteriemi.

Pořadí míchání složek ATB cementu

Pokud se nejprve smíchá monomer s polymerem a teprve poté se přidá vancomycin, celkové množství uvolněného ATB za následujících 6 týdnů bude vyšší než při použití běžného postupu, kdy se nejprve smíchá práškový

polymer a práškové ATB a až potom se přilévá monomer (6).

Viskozita

Viskóznější cementy obvykle déle tuhnou. Už během fáze tuhnutí se uvolňuje ATB i z hloubky cementu, a proto je dosaženo rychleji vyšší koncentrace ATB ve tkáních kolem cementu (5).

Poměr povrchu k objemu

Keating prokázal, že řetězec kuliček ATB cementu má lepší účinek v potlačení hluboké infekce při otevřených frakturách než cementový nitrodřeňový hřeb stejného objemu a dávky ATB (6). Eluce ATB z cementového řetězce je vyšší díky většímu povrchu. Stejný princip platí i pro cement s hrubým povrchem ve srovnání s povrchem hladkým.

Hydrofilie cementu

Různé výrobky se liší svou hydrofilí, přičemž vyšší hydrofilie cementu vede k lepší eluci antibiotika. Do cementů se přidávají hydrofilní kopolymery, které usnadňují navázání a uvolnění účinné látky, a tedy i difuzi antibiotika z hloubky cementu (5).

Poměr monomeru a polymeru

Obvykle bývá monomer k polymeru míchán v poměru 1 : 2. V některých speciálních indikacích se tento poměr upravuje. Pokud například potřebujeme injikovat PMMA do úzkého prostoru pístem (např. při ručním formování cementového hřebu nebo při vertebroplastice), je vhodné přidat více monomeru, který je v tekutém skupenství – výsledná směs je řidší. Je však třeba počítat s tím, že bude urychlena exotermická reakce a cement bude potřeba rychle chladit. Vyšší podíl monomeru navíc prodlužuje dobu tuhnutí cementu. Během tuhnutí cementu se uvolňuje monomer do okolních tkání a dále do žilní krve. Vyšší podíl monomeru je spojen s větší celkovou dávkou monomeru v krvi, která nevyhnutelně musí embolizovat do plicního oběhu (3). Vyšší podíl monomeru snižuje celkovou eluci ATB z cementu (6).

Celková dávka ATB v cementu

Jde nepochybně o klíčový parametr. ATB cementy se podle toho rozdělují na nízkodávkové a vysokodávkové. Nízkodávkové cementy se používají k profylaxi infekcí a podíl ATB je ma-

ximálně 2,0 g v 40 g cementu, obvyklá dávka je 0,5–1,0 g dle typu ATB. Vysokodávkové cementy obsahují více než 2,0 g v 40 g cementu, obvykle 4,0 g, a používají se k terapii probíhajících infekcí. Podíl ATB větší než 4,5 g v 40 g cementu už negativně ovlivňuje pevnost a rychlost tvrdnutí cementu, a proto se nedoporučuje. Podíl ATB na celkové hmotnosti cementu by neměl překročit 10 % (5).

Tekutá antibiotika se v minulosti k impregnaci PMMA cementu používala, nicméně v dnešní době se jejich užití důrazně nedoporučuje pro nepředvídatelný vliv na tuhost a rychlost tuhnutí cementu. Výhodou tekutého ATB měla být výrazně vyšší eluce a dále nižší viskozita cementu před jeho ztuhnutím, což umožňovalo jeho aplikaci pístem do úzkých dlouhých prostor.

Synergie

Smíchání dvou ATB nejenže rozšíří antibakteriální spektrum cementu, ale také může zlepšit eluční charakteristiku obou antibiotik. Osvědčené kombinace jsou tobramycin s vancomycinem, teicoplanin s gentamicinem a linezolid s gentamicinem (2). Jsou popsány i kombinace, které eluční charakteristiky neovlivňují, nebo dokonce zhoršují. Při kombinaci vancomycinu a tobramycinu je eluce vancomycinu zvýšena o 103 % a eluce tobramycinu zvýšena o 68 % v porovnání s elucí antibiotik použitých v cementu samostatně (4). Obrovských (až o řád vyšších) lokálních koncentrací vancomycinu (až 1 538 µg/ml nitrokloubně první den versus hladina vancomycinu kolem 57 µg/ml při kontrolním uspořádání) bylo dosaženo při použití cementového spaceru s kombinací vysokodávkového vancomycinu a vysokodávkového aztreonamu (8).

Koncentrace ATB uvolňované z povrchu kostního cementu

Velký a dlouhá desetiletí nepřekonaný úspěch ATB cementu tkví v tom, že lokální koncentrace ATB ve tkáních kolem ATB cementu převyšuje o několik řádů koncentraci dosažitelnou při i. v. podání ATB v bezpečných dávkách, zatímco sérové koncentrace ATB uvolněného z cementu jsou zanedbatelné. Skutečně doložené hodnoty intraartikulární koncentrace ATB u pacientů s TEP (totální endoprotéza) kolena fixovanou cementem s tobramycinem ilustruje graf 1 (9). Navzdory vysokým lokálním koncentracím ATB v okolí ATB cementu jsou systémové koncentrace zanedbatelné a toxické poškození organismu téměř nehrozí. Graf 2 ilustruje sérové koncentrace tobramycinu u stejných skupin pacientů. Při umístění ATB cementu těsně u kortikální kosti byly stanoveny mnohonásobně vyšší koncentrace ATB uvnitř kortikální kosti, než jakých by bylo možné dosáhnout intravenózním podáním téhož ATB (2).

Antibiotika vhodná do kostního cementu

Pro efektivní eliminaci bakterií je třeba lokálně dosáhnout koncentrace ATB 10–100krát vyšší než MIC, k eliminaci růstu biofilmu jsou nutné ještě mnohem vyšší koncentrace. ATB cement může lokálně vytvořit koncentraci ATB až 200krát vyšší, než jaké lze dosáhnout i. v. podáním – a to nezávisle na kvalitě prokrvení dané oblasti (2). Baktericidní koncentrace antibiotik byly lokálně v blízkosti ATB cementu nalezeny ještě 6 týdnů po implantaci řetězce cementu s ATB (2), naopak jiné studie ukazují na nižší efektivitu v čase (včetně našich prací). Běžně

používaná antibiotika v koncentracích dosažitelných lokálně v okolí ATB cementu inhibují *in vitro* 96–98 % mikroorganismů vyvolávajících infekci kloubní náhrady (IKN) (10).

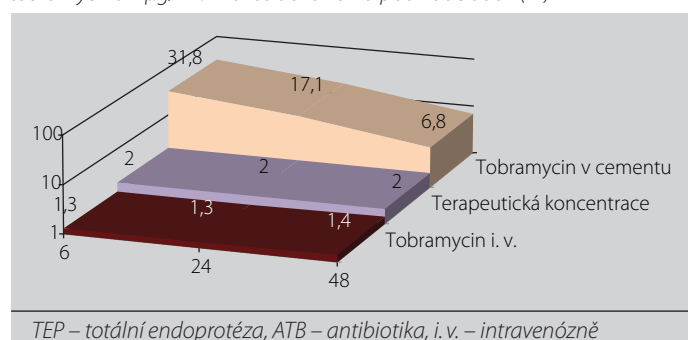
Ideální antibiotikum vhodné pro impregnaci kostního cementu má následující vlastnosti:

- dostupné v práškové formě,
- široké antibakteriální spektrum,
- baktericidní,
- nízká rozšířenost rezistence a nízký potenciál ke vzniku rezistence,
- vysoká míra eluce z PMMA cementu po dlouhou dobu,
- rychlý nástup vysoké koncentrace ATB v okolních tkáních (rozhodují první hodiny až dny) (11),
- termální i chemická stabilita,
- malý vliv na mechanické vlastnosti cementu,
- nízká alergenita,
- neváže se na sérové proteiny,
- minimální inhibiční vliv na novotvorbu kosti,
- vysoká rozpustnost ve vodě.

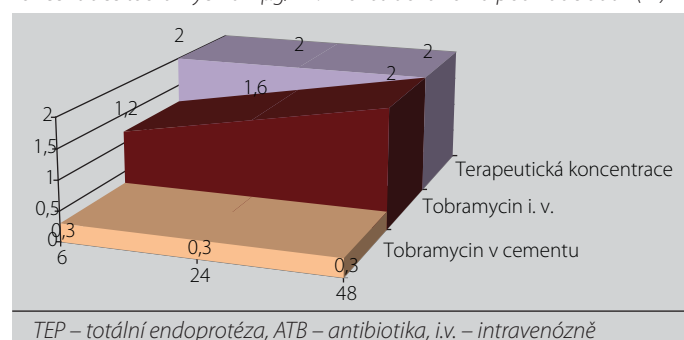
Každé z běžně používaných antibiotik dosahuje zmíněných vlastností ve větší či menší míře. Nejvíce se profilu ideálního antibiotika blíží gentamicin a tobramycin ze skupiny aminoglykosidů a vancomycin ze skupiny glykopeptidů. Průmyslově vyráběné impregnované cementy obsahují jedno ze šesti nejužívanějších antibiotik. Paleta vhodných ATB je však mnohem širší a v případě potřeby je možné přizpůsobit složení cementu antibiogramu konkrétního původce nebo rozšířit spektrum cementu i o antimykotika.

Většina bakterií prohlášených za rezistentní na základě vysoké MIC pro dané ATB je při lokálním použití ATB cementu k danému ATB sen-

Graf 1. Nitrokloubní koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované ATB cementem. Nitrokloubní koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované prostým cementem a pravidelné aplikaci tobramycinu i. v. ve standardní dávce. I. v. podání nikdy nedosáhlo terapeutické koncentrace 2,0 µg/ml uvnitř kloubu. Osa x: doba od operace v hodinách, osa y: koncentrace tobramycinu v µg/ml. Zkonstruováno na podkladě dat z (12)



Graf 2. Sérová koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované ATB cementem. Sérová koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované prostým cementem a pravidelné aplikaci tobramycinu i. v. ve standardní dávce. ATB uvolněné z cementu nikdy nedosáhlo terapeutické, natož pak toxické koncentrace v séru. Osa x: doba od operace v hodinách, osa y: koncentrace tobramycinu v µg/ml. Zkonstruováno na podkladě dat z (12)



Tab. 1. Antibiotika dostupná v průmyslově vyráběných cementech. Převzato z (11)

Antibiotikum	Třída ATB a mechanismus účinku	Spektrum účinku	Příklad
Gentamicin 1,25–2,5 %	Aminoglykosid, baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 30S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, enterokoky, pseudomonády, <i>Enterobacteriaceae</i>)	Palacos R+G
Tobramycin 2,5 %	Aminoglykosid, baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 30S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, enterokoky, pseudomonády, <i>Enterobacteriaceae</i>)	Simplex® s tobramycinem
Clindamycin 2,5 %	Linkosamid, bakteriostatický, ve vysokých koncentracích baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 50S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, streptokoky, anaeroby)	Copal® G+C
Vancomycin 2,5–5 %	Glykopeptid, baktericidní, brání syntézu buněčné stěny	G+ bakterie (stafylokoky, enterokoky)	Copal® G+V
Erythromycin 1,25 %	Makrolid, bakteriostatický, brání proteosyntéze	G+ bakterie (stafylokoky, streptokoky, anaeroby)	Simplex® s erythromycinem a colistinem
Colistin 0,6 %	Polypeptid, baktericidní, mění propustnost plazmatické membrány	G- bakterie (nefermentující tyčky, <i>Enterobacteriaceae</i>)	Simplex® s erythromycinem a colistinem

Tab. 2. Doporučené dávkování ATB v kostních cementech podle PRO-IMPLANT Foundation. Převzato z (11). Zjednodušeno

Původce	ATB	Alternativa	
Stafylokoky methicillin-senzitivní	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
Stafylokoky methicillin-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Vancomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Daptomycin 2 g	
Streptokoky	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
Enterokoky vancomycin-senzitivní	Gentamicin 0,5 g + Vancomycin 2 g		
Enterokoky vancomycin-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Daptomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Fosfomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Linezolid 1 g
<i>Enterobacteriaceae</i>	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
<i>Enterobacteriaceae</i> ESBL-pozitivní	Gentamicin 0,5 g + Meropenem 2 g		
<i>Enterobacteriaceae</i> karbapenem-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Colistin 2 g		
Nefermentující tyčky	Gentamicin 0,5 g + Ciprofloxacin 2 g		
Nefermentující tyčky multirezistentní	Gentamicin 0,5 g + Colistin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Fosfomycin 2 g	
Anaeroby	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
<i>Candida spp.</i>	Gentamicin 0,5 g + Amphotericin B	Gentamicin 0,5 g + Voriconazol 0,5 g	

ATB – antibiotika; ESBL – širokospektrá beta-laktamáza

zitivní, protože koncentrace dosažené lokálně kolem ATB cementu mnohonásobně převyšují koncentrace dosažitelné při systémovém podání, a tedy i deklarovanou MIC.

V dnešní době jsou na trhu dostupné cementy s definovanou dávkou ATB. Jejich přehled shrnuje tabulka 1. Do ATB cementu se dá na operačním sále přimíchat i jiné antibiotikum. Příklady vhodných použití ATB shrnuje tabulka 2. Míchání dalších ATB by však mělo být opodstatněno následujícími závažnými okolnostmi:

- Známý původce není pokryt spektrem účinku žádného z ATB dostupných v průmyslově vyráběných cementech.
- Dodávaná koncentrace ATB je příliš nízká.
- Plánuje se implantace cementového spaceru na dlouhou dobu a je třeba prodloužit dobu efektivního uvolňování ATB z cementu.
- Známá přecitlivlost na určité ATB.

V praxi se u nás používají většinou jen průmyslově vyráběné cementy poslední generace – připravované vakuově, odpadají tedy nutnost přimíchávat ATB přímo na operačním sále. Ručně míchané cementy mají vždy horší

eluční charakteristiky než průmyslově vyráběné cementy s ATB, protože i při sebevětší pečlivosti se nelze vyhnout nehomogenitám, které potom vedou k nepředvídatelné rychlosti uvolňování ATB a potenciálním místům nižší pevnosti, která se mohou zlomit. Nevhodné je proto používat prostý cement jako základ pro míchání cementu s ATB.

Exotermická reakce při tvrdnutí cementu uvolňuje z cementu teplo o hodnotě 57 kJ/mol cementu (12). Podle poměru povrchu a objemu a rychlosti reakce se povrch cementu během tvrdnutí zahřívá *in vitro* na 70–120 °C. *In vivo* jsou teploty naštěstí nižší, pouze 40–56 °C (3). V praxi se tvrdnoucí cement může chladit studeným fyziologickým roztokem. Tvrdnutí trvá u většiny cementů 10–20 minut. Betalaktamy většinou nejsou termostabilní, a během polymerizace cementu jsou tedy degradovány. Peniciliny se v praxi v cementech neužívají. Meropenem se využívá, a to s výhodou proti gram-negativním tyčkám z čeledi *Enterobacteriaceae*. Cefalosporiny nemají dobré výsledky. Kupříkladu cefuroximový cement se ukázal v prevenci hluboké infekce stejně účinný jako cement bez ATB (11). Aztreonam termicky

degradován není, a navíc o celý řád umocňuje eluci vancomycinu. Není však užíván rutinně.

Některá antibiotika zpomalují nebo znemožňují polymerizaci cementu, a proto by striktně neměla být v cementu užívána. Patří mezi ně metronidazol, rifampicin a imipenem.

Při volbě cementu s ATB je nutné respektovat alergie konkrétního pacienta. Někteří dokonce doporučují pacienty před plánovanou implantací cementu s ATB testovat pomocí epikutánních testů (5), nejde však o postup, který by byl všeobecně sdílený a podložený výsledky klinických studií.

Indikace

Za více než 60 let úspěšného užívání kostního cementu v ortopedii si tento materiál našel širokou škálu indikací. Zde je výběr těch nejdůležitějších:

Léčba infekce kloubní náhrady

Nejspolehlivějším postupem k vyléčení infekce kloubní náhrady je dvoudobá reimplantace. Při první operaci se extrahuje původní endoprotéza, provádí se důkladný débridement

Obr. 1. Artikulující kyčelní cementový spacer vyrobený ručně ortopedem na sále během operace. Vlastní fotografie autora



Obr. 2. Forma na ručně vyráběný artikulační cementový kolenní spacer. Převzato z www.biomet.fi



Obr. 3. Forma na ručně vyráběný artikulační cementový kyčelní spacer. Převzato www.researchgate.net



přilehlých tkání a zavádí se cementový spacer. Během druhé operace se spacer odstraňuje a implantuje se revizní kloubní náhrada.

Dle zvyklostí pracoviště může být spacer artikulující (tj. ve tvaru kloubní náhrady – obr. 1), nebo neartikulující (tj. prostá výplň vzniklého mrtvého prostoru). Průmyslově vyráběné artikulační spacery jsou dodávány v několika velikostech. Je též možné vyrobit si je ručně na operačním sále z individuálně míchaného cementu. Pro tyto účely jsou dodávány formičky různých velikostí (12) (obr. 2 a 3). Úkolem cementového spaceru je hlavně vylučovat ATB ve vysokých koncentracích do

infikovaných tkání a dále zabránit vzniku svalových kontraktur a jizvení, které znesnadňují implantaci revizní náhrady. Spacer i cement fixující revizní náhradu musí být vysokodávkový, tedy obsahující alespoň 2 g ATB na 40 g cementu.

Je samozřejmé, že artikulační spacer má lepší biomechanické vlastnosti než neartikulující spacer: udržení přirozené pohyblivosti končetiny vede k menší bolestivosti, menší hypotrofii svalstva a snadnější reimplantaci revizní endoprotézy. Guild dokonce prokázal nižší incidenci reinfekcí při užití artikulačního spaceru. Mechanické komplikace spaceru i poruchy hojení rány jsou u obou typů spacerů stejně časté. Pro kyčle dnes existují spacery tvaru TEP a spacery tvaru cerviko-kapitální endoprotézy (CKP). U pacientů s velkou kostní ztrátou nebo insuficientním extenzorovým aparátem je vhodný armovaný spacer s vyšší stabilitou (4).

Při dodržení všech doporučení je v dnešní době úspěšnost léčby první infekce kloubní náhrady dvoudobou reimplantací více než 90 %. Problémem zůstávají vícečetné reoperace a recidivy infekcí. Příčinami reinfekce nebo perzistence infekce mohou být: nedostatečný débridement, nesprávná volba ATB, poddávkování ATB, vysoká virulence původce, vytvoření biofilmu, předčasná reimplantace, celkově špatný stav pacienta nebo ponechání části cementového spaceru (4). Zbytky cementu se totiž mohou kolonizovat bakteriemi v době, kdy eluce ATB klesá pod MIC, což vede k indukci rezistence.

Poměrně solidní výsledky podporují jednodobou reoperaci TEP, kdy je vše uděláno v jedné době. Přestože nejde o postup vhodný pro všechny pacienty s infekcí kloubní náhrady, v indikovaných případech dosahuje téměř shodných výsledků jako dvoudobá reoperace. Součástí operace je reimplantace nové protézy, která je ke kostnímu lůžku fixovaná PMMA s ATB.

U pacientů, kteří nejsou kvůli pokročilému věku a komorbiditám schopni podstoupit dvoudobou reimplantaci, je přijatelným řešením provedení pouze první doby dvoudobé reimplantace a ponechání cementového artikulačního spaceru na dožití (13). Celkové výsledky a subjektivní spokojenost těchto pacientů jsou horší než u pacientů po druhé době reimplantace, ale stále jsou přijatelné. Díky nízké pohybové aktivitě těchto pacientů je i nižší pravděpodobnost luxace nebo fraktury spaceru.

Prevence infekce kloubní náhrady

Přestože je v epidemiologických studiích doloženo, že se cement s ATB podílí na redukcii četnosti pooperačních infekcí (14), odborné společnosti se zatím neshodly ani na tom, zda by se měl při fixaci primární kloubní náhrady používat prostý cement, nebo ATB cement. V USA se ATB cement používá u 10 % primoimplantací, zatímco v Evropě u 90 % (10). Jsou země, kde se cementované náhrady používají minoritně.

Úkolem ATB v cementu je zabránit osídlení implantátu bakteriemi a dále snížit počet přežívajících bakterií v operačním poli. Bezprostředně po implantaci cementu vzniká na jeho povrchu dočasný film, který společně s ATB výrazně ztěžuje bakteriím osídlit povrch cementu (5). V prevenci vzniku bakteriálního biofilmu na povrchu cementu tedy hraje roli rychlost uvolňování ATB z cementu v prvních hodinách po zatvrdnutí.

Ve světle současných poznatků se jako nejrozsudnější jeví toto doporučení: kostní cement s ATB by se měl používat u všech cementovaných TEP kolen (14), u revizních TEP, u primárních TEP kyčlí u rizikových pacientů (imunokompromitovaní, diabetici, morbidně obézní, psoriatici, revmatici, stavy po předchozí infekční artritidě nebo nitrokloubních zlomeninách); k fixaci CKP potom vysokodávkový cement s dvojkombinací ATB.

Déza kolena

V současné době je u většiny pacientů s poškozeným kolenním kloubem možné dosáhnout stabilního kloubu s různým rozsahem pohyblivosti. V některých případech však TEP kolena implantovat nelze: těžká revmatoidní destrukce kloubu s multidirekční nestabilitou, velké kostní ztráty, insuficience extenzorového aparátu, stav po prodělané těžké infekční gonitidě nebo stavy po extrakci TEP kolena pro infekci s vysokou pravděpodobností perzistence infekce atd. V takových případech přistupujeme k déze kolenního kloubu jako k výkonu, který zajistí stabilitu končetiny a její opěrnou funkci za cenu obětování pohyblivosti v kolenním kloubu.

Dézu kolena je možné provést několika technikami. Někteří používají dlouhé nitrodřeňové hřeby zapuštěné do femuru a tibie, jiní osteosyntézu dlahou či stabilizaci zevním fixátorem. V infekční indikaci se osvědčily tzv. distanční spacery, kdy se koleno stabilizuje pomocí nitrodřeňových hřebů, které jsou spojeny s tělem implantátu šrouby. Oba hřeby se zavádějí ve

flexi. Teprve po jejich zavedení se končetina extenduje a hřeb se sešroubuje. Celá montáž se následně pokryje cementem s ATB (obr. 4 a 5). Přihojení femuru k tibii je samozřejmě vyloučené, ale pacient požívá výhod stabilního kolena od prvního pooperačního dne. Tato technika umožňuje do jisté míry korigovat zkrácenou délku končetiny, kontrolovat mrtvý prostor a lépe zvládnout infekci.

Wood (15) referuje o možnosti dočasné dřezy nitrodřeňového hřebem během první doby dvoudobé reimplantace TEP jako o alternativě artikulárního spaceru u morbidně obézních pacientů nebo u pacientů s insuficientním extenzorovým aparátem.

Nitrodřeňová infekce

Nitrodřeňová infekce je obávaná komplikace nitrodřeňové osteosyntézy zlomenin dlouhých kostí. Po chirurgickém débridement (vyfrézování vnitřního povrchu kosti) trvá v průměru 4 týdny, než se vnitřní povrch kosti revaskularizuje – a stane se znovu dostupným pro imunitní buňky těla a systémově podaná antibiotika (2). Je třeba mít na paměti, že přítomnost mrtvého prostoru úplně znehodnocuje léčbu infekce pohybového aparátu: mrtvý prostor se vyplní hematodem, který je výborným kultivačním médiem pro bakterie a není vůbec perfundován čerstvou krví, je tedy bez přítoku antibiotik i imunitních látek a buněk. Výhoda užití nitrodřeňového cementovaného hřebu je získání kontroly nad infekcí a zajištění stability zlomeniny v jediném operačním zákroku. Je-li cement tvarován do tvaru hřebu a armován dráty či hřebem, pokrývá téměř beze zbytku mrtvý prostor nitrodřeňového kanálu.

Měkkotkáňové defekty

Podtlaková drenáž neboli V.A.C. (vacuum assisted closure) je relativně nová a velmi efektivní metoda ošetření infikovaných ran a rozsáhlých defektů měkkých tkání. Principem je vyplnění defektu houbou a její překrytí semipermeabilní fólií, která se v jednom místě perforuje. Na otvor ve fólii se potom připojuje odsavný systém. Xin Liu (16) na malém souboru pacientů referuje o inovaci využívající cement s ATB: aplikací tohoto cementu přímo do defektu měkkých tkání pod houbu dosahuje zkrácení doby hojení, urychlení vyléčení infekce, kratší hospitalizace, vyššího podílu pacientů s úplným zhojením rány a nižší incidence recidiv infekce.

Překvapivým zjištěním je fakt, že koncentrace ATB v okolí cementového spaceru je stejná nehlédě na použití nebo absenci V.A.C. Obavy, že V.A.C. by odváděním exsudátu snižoval koncentraci ATB kolem spaceru, byly rozptýleny na zvířecím modelu (6).

Posttraumatická osteomyelitida

Posttraumatická osteomyelitida je komplikací u 10 % otevřených a 1 % zavřených fraktur dlouhých kostí. Velmi pokročilou léčebnou metodou je Masqueletova technika vyvinutá Masqueletem v 70. letech 20. století. Je vhodná pro léčbu rozsáhlé osteomyelity diafýz dlouhých kostí s kostními defekty. Jedná se o dvoudobý výkon. Během první operace se provede radikální débridement včetně frézování dřeňové dutiny. Končetina se stabilizuje na zevním fixátoru, a navíc se zavádí cementový nitrodřeňový hřeb z vysokodávkového ATB cementu. Mezi proximálním a distálním fragmentem dlouhé kosti může být úplný kostní defekt. Pro překrytí defektu měkkých tkání je vhodný přenos volného muskulo-kutánního laloku nebo V.A.C. Během druhé operace se odstraňuje cementový hřeb a využívá se nově vzniklé periostální membrány, která obemkne cementový hřeb. Nyní se kostní defekt vyplní kostními štěpy. Ty budou na správném místě drženy právě nově vzniklou periostální membránou.

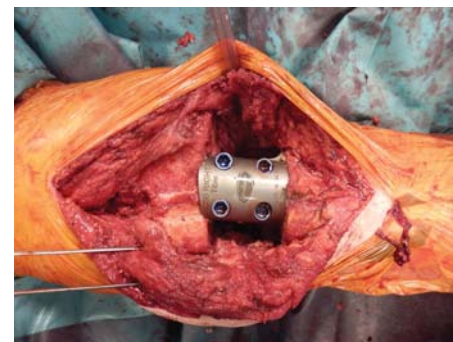
Antibiotický cementový hřeb zde plní všechny tři své hlavní úlohy: eluce ATB, management mrtvého prostoru a navrácení opěrné funkce destruované končetině hned od prvního pooperačního dne.

Komplikace cementů s ATB

Indukce antibiotické rezistence

Hope v roce 1989 studoval antibiogram koaguláza-negativních stafylokoků u 91 pacientů s infekcí TEP kyčle. Byl-li k fixaci primární protézy užit cement s gentamicinem, rezistence původce na gentamicin se vyskytla v 88 % případů. U pacientů bez ATB cementu byla rezistence původce na gentamicin pouze v 16 % případů. Hopova studie však nezohledňuje fakt, že incidence infekce TEP kyčle je ve skupině pacientů s ATB cementem nižší. Neexistuje tedy jednoznačný důkaz, že cement s ATB indukuje ATB rezistenci u potenciálních původců IKN.

Obr. 4. Děza kolena distančním nitrodřeňovým cementovým hřebem. Tibiální i femorální hřeb jsou již zavedeny a zacementovány. Obě části jsou sešroubovány. Následuje zacementování středové části antibiotickým cementem. Femur není v kontaktu s tibií.



Obr. 5. Pooperační prostý rentgenový snímek u téhož pacienta. Kolem středové části i v dřeňových dutinách je patrná vrstva cementu.



Je známo, že koaguláza-negativní stafylokoky patří mezi nejčastější původce IKN a též že často bývají rezistentní na gentamicin. Proto by při revizních operacích mělo být v cementu

užito jiné ATB než gentamicin. Po zavedení profylaktického užívání gentamicinového cementu k fixaci primárních náhrad poklesl výskyt MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) ze 40 % na 18 %, naopak výskyt *Staphylococcus epidermidis* vzrostl z 23 % na 29 %. Hansen nárůst výskytu rezistence na gentamicin po zavedení profylaktického užití gentamicinového cementu nepotvrdil (17).

Alergické reakce

Nejčastěji užívaná ATB, vancomycin a gentamicin, mají velmi nízký alergogenní potenciál. Nedávno byl popsán jeden případ bolestivé difúzní deskvamativní eflorescence jako reakce na cement s vancomycinem u pacienta, který již dříve měl Stevens-Johnsonovu reakci na vancomycin. Obecně je třeba se vyhnout impregnaci cementu antibiotiky, která potenciálně mohou způsobit život ohrožující anafylaktické reakce (14).

Toxicita antibiotik

Sérové koncentrace antibiotik podaných lokálně v ATB cementu byly opakovaně studovány. U zdravých pacientů s normálními renálními i jaterními funkcemi žádný z auto-

rů neprokázal sérovou koncentraci, která by překračovala povolené meze pro intravenózní antibiotickou léčbu. Hladina gentamicinu u pacientů s 80–180 kuličkami cementového řetězce nepřekročila nikdy 0,5 µg/ml (6). Maximální povolené sérové hladiny před podáním i.v. ATB jsou 2 µg/ml u gentamicinu a 15 µg/ml u vancomycinu. Menge referuje, že u 17 % pacientů po první době dvoudobé reimplantace TEP (tedy po extrakci TEP a implantaci cementového spaceru) byla prokázána elevace sérového kreatininu o více než 50 % během prvních 90 dní po operaci (6). V historii byly popsány pouze jednotlivé případy akutního renálního selhání (4, 14), selhávání jater a útlumu kostní dřeně (4). Vždy se jednalo o velké spacery z vysokodávkového ATB cementu. Tyto případy se řešily dočasným vysazením i.v. ATB, nebylo potřeba extrahovat spacery. Při užití cementového spaceru s aminoglykosidy nebo vancomycinem se u pacientů se sníženou glomerulární filtrací monitorují hladiny těchto antibiotik v séru, jakož i ledvinné funkce, a to hlavně v prvních dnech a týdnech, kdy je uvolňování ATB z cementu nejrychlejší.

Maximální povolené dávky ATB v cementu zatím nebyly stanoveny. Celkové dávky 10,5 g vancomycinu a 12,5 g tobramycinu nevedly

u pacientů s normálními ledvinnými funkcemi k systémové toxicitě (6).

Karcinogenita cementu nebyla nikdy prokázána ani u pacientů, ani u instrumentárek, které opakovaně míchaly cement na sále (2).

Vysokodávkové cementy mohou mít nepříznivý účinek na aktivitu osteoblastů v okolí. Nebyly však nalezeny přesvědčivé důkazy o tom, že by osteoblasty a osteocyty byly jakkoliv ovlivněny přítomností nízkodávkového ATB cementu v okolí (11). Teprve koncentrace vancomycinu nad 2000 µg/ml má významný negativní efekt na osteoblasty.

Závěr

Kostní cement obohacený ATB je v současné době nezastupitelným prostředkem v prevenci a terapii infekcí pohybového aparátu. Díky kombinaci své pevnosti, tvárnosti a schopnosti vylučovat antibiotika do přilehlých tkání po určitou dobu v postupně se snižujících koncentracích zatím nebyl žádným materiálem předčen. Současný výzkum je zaměřen jednak na další zefektivnění vlastností PMMA a ovlivnění farmakokinetiky i farmakodynamiky uvolňování ATB z cementu, jednak na hledání dalších materiálů, které by měly stejné výhody, a navíc byly biodegradabilní.

LITERATURA

1. Leung AHC, Hawthorn BR, Simpson AHRW. The Effectiveness of Local Antibiotics in Treating Chronic Osteomyelitis in a Cohort of 50 Patients with an Average of 4 Years Follow-Up. *Open Orthop J* 2015; 9: 372–378.
2. Wasko MK, Kaminski R. Custom-Made Antibiotic Cement Nails in Orthopaedic Trauma: Review of Outcomes, New Approaches, and Perspectives. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 387186.
3. Magnan B, Bondi M, Maluta T, Samaila E, Schirru L, Dall'Oca C. Acrylic bone cement: current concept review. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(2): 93–100.
4. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect* 2017; 2(1): 29–37.
5. Kühn KD, Renz N, Trampuz A. Lokale Antibiotikatherapie. *Unfallchirurg* 2017; 120: 561–572.
6. Hake ME, Young H, Hak DJ, Stahel PF, Hammerberg EM, Mauffrey C. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature. *Injury* 2015; 46: 1447–1456.

7. Chadayammuri V, Hake M, Mauffrey C. Innovative strategies for the management of long bone infection: a review of the Masquelet technique. *Patient Saf Surg* 2015; 9: 32.
8. Anagnostakos K, Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 4657874.
9. Vrabec G, Stevenson W, Elguizaoui S, Kirsch M, Pinkowski J. What is the Intraarticular Concentration of Tobramycin Using Low-dose Tobramycin Bone Cement in TKA: An In Vivo Analysis? *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474(11): 2441–2447.
10. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. No Decreased Infection Rate When Using Antibiotic-impregnated Cement in Primary Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics* 2014; 37: 839–845.
11. Wang J, Zhu C, Cheng T, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Antibiotic-impregnated Bone Cement Use in Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82745.
12. Flesch I. Augmentation mit antibiotikaimprägnierten

- Spacer in der septischen Revisionschirurgie. *Unfallchirurg* 2015; 118: 844–850.
13. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine Use of Antibiotic Laden Bone Cement for Primary Total Knee Arthroplasty: Impact on Infecting Microbial Patterns and Resistance Profiles. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1123–1127.
14. Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop* 2015; 6: 877–885.
15. Wood JH, Conway JD. Advanced concepts in knee arthrodesis. *World J Orthop* 2015; 6: 202–210.
16. Liu X, Liang J, Zhao J, et al. Vacuum Sealing Drainage Treatment Combined with Antibiotic-impregnated Bone Cement for Treatment of Soft Tissue Defects and Infection. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1959–1965.
17. Walker LC, Baker P, Holleyman R, Deehan D. Microbial resistance related to antibiotic-loaded bone cement: a historical review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016. [Epub ahead of print]

Neodôvodnené prerušenie preventívnej terapie statínmi – klinické dôsledky

Milan Kriška¹, Jana Tisoňová¹, Monika Laššánová¹, Andrej Dukát²

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

²V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

Statíny, zaradované do skupiny hypolipidemík, patria aj v súčasnosti k najčastejšie predpisovanej skupine liečiv. Stúpajúci počet štúdií jednoznačne potvrdzuje pri ich užívaní významné zníženie morbidita a kardiovaskulárnej mortality. Hoci existujú práce, ktoré často zvyšujú percepciu rizika statínov, hlavne výskytu myopatie u starších ľudí, väčšina prác potvrdzuje dôležitosť ich používania aj u vyšších vekových skupín a upozorňuje na dôsledky ich vynechania z terapeutických preventívnych schém. V prezentovanej práci analyzujeme príčiny prerušenia terapie, poukazujeme na nebezpečenstvo vzniku syndrómu z vynechania a poukazujeme na možnosti „restartu“ farmakoterapie statínmi.

Kľúčové slová: prevencia morbidita KV, vynechanie statínov, syndróm z vynechania, restart terapie.

Abstract

Statins – drugs belonging to the group of hypolipidemic drugs, are one of the most often prescribed drug groups. There is an increasing number of trials clearly confirming significant decrease of morbidity and cardiovascular mortality while using them. Despite of existing papers reporting an increased risk perception, predominantly myopathy in elderly, great majority of publications confirm statin benefits also in higher age levels and warn about consequences of excluding them from preventive therapeutic schemes. In submitted paper we analyze the risk of withdrawal syndrome and point at the options of „statin restart“.

Key words: prevention of cardiovascular morbidity, withdrawal syndrome, treatment restart.

Znižovanie kardiovaskulárnej (KV) mortality stále patrí medzi priority preventívnej kardiológie a prináša v krajinách s dobre organizovanou zdravotnou starostlivosťou evidentný pokrok. Na uvedenom poklese KV mortality sa podieľajú nielen lieky a moderné revaskularizačné invazívne metódy, ale aj adherencia pacienta k predpísanej liečbe, ktorá je ovplyvnená kvalitou komunikácie s pacientom v dobe pokročilých informačných technológií. Statíny patria ku skupine liečiv s najvyšším potenciálom prínosov za primeranú cenu nákladov za predpokladu, že sú využité racionálne v rámci štandardných terapeutických postupov realizovaných nielen za podpory dobrej informovanosti lekára, ale hlavne v jeho spolupráci

s pacientom (1). Zníženie LDL sa identifikovalo ako vedúci faktor poklesu kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Populačné, dobre dizajnované štúdie, spomedzi ktorých bola jednou z prvých škandinávská 4S štúdia (2), alebo v anglosaskom priestore WOSCOPs (3) ako aj ďalšie, definovali stratégiu farmakoterapie u jednotlivých rizikových skupín pacientov v otázke dávky a taktiky používania jednotlivých statínov, najmä v sekundárnej prevencii. Viac otázok nie je zodpovedaných v rámci primárnej prevencie KV ochorení pri rizikových skupinách. Existencia reziduálneho kardiovaskulárneho rizika vytvára otázky, aké farmakoterapeutické postupy zvoliť v rámci prípadne existujúcich limitácií (4, 5, 6). Naposledy USPSTF (The United

States Preventive Services Task Force) dáva odporúčanie pre skupinu 40 – 75-ročných, ak sa vyskytuje u nich aspoň jeden z rizikových faktorov zvýšeného KV rizika (vysoké LDL, hypertenzia, fajčenie, obezita), preventívne brať 20 mg atorvastatínu resp. dávkový ekvivalent (10 mg) rosuvastatínu (6). Pri komplexnom hodnotení farmakoterapeutických možností statínov v súčasnosti jednoznačne prevládajú správy o ich benefitoch pri rizikových pacientoch v strednom a staršom veku (7), najmä pre použitie v sekundárnej prevencii.

Dôvodom na zamyslenie sú však nové diskusie spochybňujúce prínosy širokej preskripcie statínov v pomere k ich rizikám na pôde mienkotvorných medicínskych časopisov

(Lancet, BMJ, NEJM a iné) v ostatnom roku. V tejto súvislosti sa vynárajú otázky potreby presnejšej stratifikácie pacientov s dokázateľným prospechom liečby (1, 8). Diskusie na tému uplatnenia statínov v primárnej a sekundárnej prevencii pokračujú teraz v kontexte hľadania pozície pre novú skupinu hypolipidemík, inhibítorov PCSK9 (na trhu t. č. dostupný evolocumab a alirocumab).

Z výsledkov robustných, dobre dizajnovaných štúdií vyplýva, že väčšia časť pacientov s porovnateľnou mierou KV rizika, napriek rovnakým podmienkam liečby statínmi, aj po maximálnom zvýšení dávok „superstatínov“, nedosahuje terapeutický cieľ a neznižuje sa u nich významne morbidita ani mortalita (9). Pre túto skupinu pacientov s typom tzv. „reziduálnej rezistencie“ môžu byť riešením práve PCSK9 inhibítory. Pre ich plošné použitie je v súčasnosti vážnym limitujúcim faktorom ich vysoká cena a nedostupné výsledky o ich dlhodobom používaní. Do spomenutej indikačnej skupiny pacientov nedosahujúcich terapeutické ciele rozhodne nepatria pacienti nonadherentní k užívaniu statínov. V súčasnosti pribúdajú dôkazy, že jednou z hlavných príčin zlyhania preventívnej farmakoterapie statínmi je okrem farmakodynamickej rezistencie práve vysoká miera nonadherencie (1,10, 11) pacientov, ktorá je priamo úmerná dĺžke trvania tejto terapie. Vzhľadom na rozsah a obmedzené možnosti cieleného komentára, obmedzíme sa na vybrané problémy komunikácie a adherencie pri preventívnej terapii statínmi.

Priebeh a dôsledky nonadherencie pri farmakoterapii KV chorôb – ciele pri statínoch

Prvým problémom môže byť skutočnosť, že pacient si nevyzdvihne predpísaný recept a statín nezačne užívať aj napriek stanovenej diagnóze (dyslipoproteinémia, stav po infarkte myokardu a pod.), aj napriek predchádzajúcemu súhlasu so spôsobom dohodovenej komplexnej terapie. Jednou z príčin takéhoto rozhodnutia môže byť cena lieku, čiže výška doplatku pacientom, čo bolo dokumentované počas ekonomickej krízy po roku 2008 (10).

O tomto fenoméne vedia aj slovenskí lekári v klinickej praxi, pričom ale ich poznatky v odbornej literatúre chýbajú. Existenciu nižšej

adherencie tohto typu k liečbe statínmi sledoval v českom regióne Strojil a spol. z Olomouca, ktorí zistili, že až 17,2 % pacientov si predpísaný statín vôbec z lekárne nevyzdvihne (11). Možno predpokladať, že ďalšie užívanie 80 % pacientov, ktorí si statín vybrali z lekárne do domáceho používania, nie je v súlade s navrhnutou schémou podávania. Podobné výsledky autori práce prezentujú z pilotných projektov, ale kompletná publikovaná štúdia ešte nebola v SR uskutočnená (12).

Ďalším problémom farmakoterapie statínmi je náhle prerušenie terapie, o ktorej sme písali už pred desaťročím (13), pričom kriticky treba priznať, že analytické štúdie k objasneniu problému tejto témy prakticky nepridbali (7, 15).

Periodicky sa však v určitých kruhoch zvyšuje riziko myopatie ako dôvodu prerušenia terapie, podobné sú aj riziká novovzniknutého diabetu alebo hepatopatie (15, 16). Navyše, neodborná medializácia problému myopatie spolupôsobí na udržiavaní trendu nonadherencie pri terapii statínmi. Je potrebné zdôrazniť, že expertné články o negatívnych dôsledkoch tejto farmakoterapie sú publikované stále bez výsledkov konfirmatívnych štúdií, ktoré ešte neboli uskutočnené.

Kritika nadneseného rizika bola už našou témou v minulosti (4). Najnovšie v prehľadovej práci Collins a spoluautori na stránkach renomovaného medicínskeho časopisu Lancet (7) opakovane zdôrazňujú, že nadhodnotenie poliekového rizika paradoxne znižuje bezpečnosť preventívnej farmakoterapie používaním inej, viac rizikovej skupiny hypolipidemík. Nadhodnoteným rizikom a nezriedka prehnanými obavami sa obmedzuje aj prístup indikovaných pacientov k statínom, pričom je to v dobe, keď ešte nie je k dispozícii alternatívna hypolipidemická farmakoterapia. Prioritnú hrozbu pre efektívnu farmakoterapiu predstavuje rastúca nonadherencia, podmienená publikovaním tendenčných, nekritických, nejednoznačných, často vedecky nepodložených názorov na toxicitu statínov.

Problémy, ktoré spôsobuje **nonadherencia** (starším pojmom aj noncompliance) sú dobre známe už dlhodobo a dokumentovalo ich viacero prác v minulosti. Medzi najcitovanejšie patrí hĺbková analýza príčinné spolupráce pacienta s lekárom v renomovanom časopise New England Journal of Medicine,

Oesteberga a Blaschkeho (17). Vzťahu pacient – lekár, vzájomnej komunikácii lekárov, lekárov s farmaceutmi a ďalšími pracovníkmi v zdravotníctve sa venuje v tomto storočí čoraz viac autorov, čo dokladuje množstvo prác (18 – 21). Je potrebné kriticky poznamenať, že analytické práce tohto typu stále chýbajú vo východnej ale aj v strednej Európe, až na niektoré výnimky citované vyššie. Pri hlbšej analýze nonadherencie prekvapuje, že statíny oproti antihypertenziám, psychofarmakám, alebo antidiabetikám boli zatiaľ v tomto smere na pokraji záujmu (7)

Dôsledky nonadherencie

Dôsledky nonadherencie bývajú obvykle dramatické – dokázané je zvyšovanie KV mortality, ale aj tragické – ako sú kritické stavy po náhlom prerušení terapie statínmi, či dokonca letálne – prípady po náhlých KV príhodách. Je dávno všeobecne známe, už na úrovni učebnicových faktov, že náhle prerušenie napríklad terapie glukokortikoidmi, kardiovaskulárnymi liečivami, ako sú betablokátoři, majú pre pacienta dramatické dôsledky. Lekári a pacienti to rešpektujú a ak musí dôjsť k prerušeniu, vysadzujú sa tieto lieky postupne, znižovaním dávok.

V súčasnosti každý lekár v terénnej praxi pozná dôsledky po náhlom prerušení terapie kortikoidmi alebo beta-blokátormi a dôsledne naň upozorňuje svojich pacientov (učebnicové fakty), rovnako koná farmaceut pri vydávaní receptu s týmito skupinami liečiv. V prípade statínov ide o menej komunikovaný problém, pričom väčšina kolegov v klinickej praxi tento fakt nepozná, a prirodzene nonadherenciu pri terapii statínmi podceňuje, napriek existujúcim dôkazom, že po nepravidelnom podávaní, vynechaní dávok, prerušení ich podávania, dochádza k významnému zvýšeniu KV morbidity a mortality (19–25). O fenoméne náhleho prerušenia farmakoterapie v súvislosti so statínmi sa však hovorí pomerne málo medzi odbornou aj laickou verejnosťou (16). Nezriedka sa stáva, že pacient statíny vysadí sám, bez konzultácie alebo informovania ordinujúceho lekára.

Ak pacient prestane užívať statín, môže tiež vzniknúť klasický syndróm vynechania terapie (withdrawal syndrom), ktorý je pri tejto liekovej skupine opísaný ako náhla trombotická príhoda, alebo vznik akútneho koronárneho

syndrómu (17, 18). Klinicky relevantné výsledky najmä štúdie ROMCAT o vplyve liečby statínmi na stabilitu a veľkosť aterosklerotického plátu boli predmetom diskusie kardiológov v rámci CME portálu Medscape v júli 2015. Nechýbal názor, že kľúčové je prerušenie načasované v podmienkach rozvíjajúceho sa akútneho koronárneho syndrómu, kedy pokles ochranného vplyvu statínu v kombinácii s vysokými koncentraciami proinflatórných a protrombotických markerov potencuje ruptúru aterosklerotických plátov (19).

Retrospektívne štúdie u pacientov prijatých pre koronárny syndróm potvrdili horšiu prognózu pacientov po prerušení užívania statínu v priebehu niekoľkých dní od prijatia (20). V prospektívnej, randomizovanej štúdii pacientov s hemisférickou ischemickou cievnu mozgovou príhodou bolo trojdňové prerušenie liečby statínom spojené s 4,7-násobným nárastom rizika úmrtia, horším rozsahom neurologického deficitu a väčším rozsahom infarktového ložiska (21).

Na druhej strane existujú menšie štúdie, ktoré negatívne dopady prerušenia terapie statínmi pri stabilnej ICHS nepotvrdili (22).

Následky nonadherencie možno, podobne ako nežiaduce účinky liekov (NÚL), klasifikovať ako menej závažné, závažné aj letálne a je snaha ich analyzovať kvantifikovaním a samotnou formou nonadherencie. Práca amerických autorov (22) uvádza aj potrebu merania rozsahu a formy adherencie, hodnotenie faktorov, ktoré ju ovplyvňujú, za cieľom ich prevencie.

Niektoré faktory znižujúce adherenciu vo farmakoterapii

Pravdepodobne najväčším problémom zostáva dezinformácia. Denne sme konfrontovaní s realitou kritiky dostupnosti a kvality terapie, činnosti lekárov a zdravotnej starostlivosti všeobecne.

Napriek pozitívnemu mediálnemu marketingu liekov stačí niekoľko negatívnych správ o liekoch, neodborne komentovaných v médiách (NÚL, interakcie v prvom rade po statínoch pri rizikových pacientoch ako sú deti, starší pacienti) a dôvera v lekára v predpísaný liek, ako aj adherencia k ordinovanej terapii evidentne klesá a tým následne stúpa riziko prerušenia terapie statínmi (23, 24).

Relevantnosť dôkazov benefitu a rizika statínov sú periodicky podrobované kritickým analýzám, ale nie jednoznačný konsenzus pre odporúčanie ich podávania s ohľadom na množstvo indikácií. Situáciu analyzuje kolektív renomovaných osobností v lipidológii, v práci „Interpretácia dôkazov pre prínosy a bezpečnosť terapie statínmi“ (7). Možno to považovať ako výsledok snahy o kooperáciu medzinárodného tímu anglických a amerických univerzít. Uvedená publikácia Collinsa a kol. sa opiera o výsledky 309 vybraných prác, ktoré má ako zdroje exploratívnych štúdií k dispozícii každý čitateľ. Nás prekvapilo, že tu sa venuje len okrajová pozornosť nonadherencii k tejto terapii.

Na jednej strane pomaly pribúdajú dôkazy o význame adherencie pri dosahovaní farmakoterapeutických cieľov, ale na druhej strane nie je adherencia primerane analyzovaná z hľadiska príčin, vzhľadom na často dramatické dôsledky prerušenia terapie. V práci sa cituje iba Zhanga a spol., ktorí v kohortovej štúdii sledovali dôsledky prerušenia statínovej terapie v rutínnej praxi (19). Dobrou správou je práca publikovaná v Lancete v máji 2017 (27). Ide o zaujímavé dôkazy pre falošne pozitívnu poliekovú myopatiu. Dospel k tomu po reanalýze známej Accott-LLC štúdie Steven Nissen so spolupracovníkmi, ktorý publikoval relevantné dôkazy, že ak pacient je informovaný o muskuloskeletárnych problémoch, konkrétne o bolesti svalov, tak ich bude mať (nocebo efekt). Logicky potom pacient bude statín odmietať v pomere 1 : 10. Uvedená anglo-škandinávská štúdia prebiehala v prvej fáze otvorene, potom prešla do dvojito zaslepanej fázy. V prvej, otvorenej fáze, až 46 % pacientov hlásilo myopatické problémy, ale v druhej zaslepanej fáze (6409 pacientov) liečených stále atorvastatínom hlásilo podstatne menej takýchto NÚL. V placebovej skupine v tomto období zahlásili 210 NÚL pri pokračujúcom podaní statínu len 149 (28). Pre tzv. placebo efekt pri statínoch zbytočne preruší terapiu okolo 90 % pacientov, ktorí mohli z tejto liečby kardiovaskulárne profitovať. Nepochybne budú vznikať práce s opačnými názormi. Treba veriť, že prevládne logická argumentácia pri kritickom zhodnotení hodnotných štúdií.

Reštartovanie terapie statínmi je eminentne dôležité v tom prípade, ak k prerušeniu došlo neodôvodnene, u vysoko rizikového pacienta. Nepotvrdená polieková myopatia, bolesti

klbov z iných príčin, nedisciplinovanosť pacienta a pod. sú dôvodom pre znovu zavedenie farmakoterapie, samozrejme reštart bude úspešný až po presvedčení pacienta o dôležitosti jeho terapeutického plánu.

Záverom

Postavenie statínov v sekundárnej prevencii je ukotvené vo všeobecne akceptovaných guide-line viacerých odborných spoločností. Pre konsenzus používania statínov v primárnej prevencii je stále otvorených niekoľko nezodpovedaných otázok, ktoré sa v poslednom desaťročí napriek snahe expertov nepodarilo posunúť do jednoznačných odporúčaní statínov ako liekov prvej voľby. Nejednotnosť názorov ovplyvňuje aj zníženú adherenciu k terapeutickým odporúčaniam, čo sa následne prenáša do komunikácie lekára s pacientom. Napriek tomu, že sa nazhromaždilo množstvo dôkazov (väčšinou na nadnárodnej úrovni) o nedostatočnej spolupráci ošetrojúceho lekára s pacientom pri liečbe statínmi, neprijímajú sa také stratégie, aby sa zvrátil tento stav.

Jednou z možností, ako preventívne pôsobiť pri zlepšovaní komunikácie s pacientmi v rámci prevencie, je využitie analýzy percepcie rizika liekov u pacientov a lekárov. Lekár obvykle nemá čas zisťovať ako pacient precituje riziko farmakoterapie a ako sa rozhodne pri výskyte nežiaducich účinkov po farmakoterapii. Konštatovanie je v súlade so signálmi a napokon aj s výsledkami našich predchádzajúcich štúdií o miere informovanosti pacientov o riziku liekov, zdrojoch informácií, vplyve osobnosti lekára pri farmakoterapii (29 – 33).

Pacienti všeobecne priznávajú nízku informovanosť o poliekovom riziku (25, 26, 29). Varovné sú údaje, že viac ako v 50 % prípadoch priznávajú nízku adherenciu k farmakoterapii a majú problémy v komunikácii s ošetrovujúcim lekárom. Lekára potom v poradenstve nevhodne nahrádzajú externé, nízko-kvalifikované osoby a iné zdroje informácií, ako sú nekritické populárne médiá bulvárneho typu a laické internetové fóra. V odpovediach pacientov medzi najčastejšie zdroje informácií boli: okolie (príbuzní, susedia, priatelia), vrátanie médií a na prvom mieste TV. Bližšia argumentácia k tomuto systému vo vzťahu k prevencii zlyhania farmakoterapie si vyžaduje samostatný priestor.

LITERATÚRA

- Krumholz HM. Statins evidence: When answers also raise questions *Brit Med J* 2016; DOI: 10.1136/bmj.i4963. Editorial
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Ford J, Murray H, Packard CH, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe MS. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group *N Engl J Med* 2007; 357: 1477–1486.
- Dukát A, Kriška M. Zlyhanie farmakoterapie hypolipidemi- kami. In: Zlyhanie farmakoterapie-možnosti prevencie. SAP Bratislava 2015: s. 218–233.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A a spol 2015, Statin asso- ciated Muscle Symptoms impact on statin therapy-Europe- an Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1102.
- USPST Statin recommendations for CVD prevention, pub- lished in *JAMA* 2016.
- Collins R, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Ridker P, Yusuf S, a kol. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2534–2561.
- Miller EP, Martin SS. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Atheroscler Res* 2016; 18: 20.
- Vera MA, Bhole V, Burns LC, a kol. Impact of statin adhe- rence on cardiovascular disease and mortality outcomes. *Br J Pharmacol* 2014; 78: 684–698.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, a kol. Medication Nonad- herence Is Associated With a Broad Range of Adverse Out- comes in Patients With Coronary Artery Disease. *Am Heart J* 2008; 155(4): 772–779.
- Strojil J, Urbánek K, Sobolová L. Compliance pri liečbe statí- ny. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 146–148.
- Dukát A. Vedľajšie účinky liečby statínmi, ich intoleran- cia a monosti prevencie. *Lekárnické listy*. 2016; 18(6): 26–28.
- Laššánová M, Tisoňová J, Kriška M. Môžu byť problémy pri liečbe statínmi? *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 160–164.
- Clark R, Gillett JR, Norrell A. Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzymes Abnormalities and Muscle Toxicity. *Am Fam Physician* 2011; 83(6): 711–716.
- Dukát A, Kriška M. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby statín- mi: statíny a manifestácia novozisteného diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita*, 2013; 13(25): 9–16. ISSN 1335–8383.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, a kol. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. 1. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23; 172(2): 144–152. doi: 10.1001/archinternmed.2011.625.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497. <http://www.nejm.org/toc/nejm/353/5/>
- Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin, *The Lancet*, 1998; 235: s 1830–1831.
- Heeschen Ch, a kol. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002; 105: 1446–1452.
- Zhandg H, Plutzky J, Skentzos S, a spol. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 526–534.
- Blanco M, Nombela F, Rodrigues, Castelanos M, a kol. Sta- tin treatment withdrawal in ischemic stroke. *Neurology*, 2007; 69(9): 904–910.
- Pineda A, Cebedu LX. Statin rebound or withdrawal syn- drome: does it exist? *Current Atherosclerosis Reports*, Februa- ry 2011; 13(1): 23–30.
- Vinogradova Y, Coupland C, Brindle P, a kol. Discontinua- tion and restarting in patients on statin treatment: prospec- tive open cohort study using a primary care database. *BMJ* 2016; 353: i3305 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3305>
- Wei L, Wang J, Thompson P, a spol. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infar- ction: a six followup study. *Heart* 2002; 88: 229–233.
- Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, a spol. Long term ad- herence to evidence based secondary prevention thera- pies after acute myocardial infarction. *J. Gen. Intern. Med*. 2008; 23: 115–121.
- Gajdošík J, Brucknerová D, Kriška M, Zelina M. Ako je to s vnímaním možného rizika liekov u pacientov užívajúcich nesteroidové antiflogistiká-analgetiká. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27: 57–60.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide pro- spective cohort study. *Eur Heart J*, 2016; 37: 908–916.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, a kol. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Out- comes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-rando- mised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017; May 2. pii: S0140-6736(17)31075-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9. [Epubaheadofprint]
- Laššán Š, Laššánová M, Kriška M, Kristová V, Dukát A. Očá- kávané prínosy vo vzťahu k riziku pri liečbe statínmi. *Cardiol* 2003; 12(2): 85–94.
- Kriška M, Gajdošík J, Dukát A, Bernadič M. Prevencia zly- hania farmakoterapie v bežnej klinickej praxi. *Med. Moni- tor* 2016; 3: 2–4.
- Gajdošík J, Brucknerová D, Kriška M, a kol. Poznáme dosta- točne ochotu pacienta dodržiavať pokyny lekára? *Prakt Lék* 2007; 87: 103–107.
- Eisenberg T, Wells MT. Statin, Cholesterol, women and primary prevention: Evidence based Medicine or wishfull thinks. *Future Cardiol* 2009; 5: 1–4.
- Kriška M, Dukát A, Gajdošík J, Bernadič M. Zlyhanie farma- koterapie – možnosti prevencie SAP 2015: S 320.

Hyperlipidémia vyvolaná quetiapienom spôsobujúca akútnu pankreatitídu

Stanislava Uríková

Gastroenterologická ambulance, Nemocnice Břeclav

Antipsychotiká druhej generácie sú spojené s nežiadúcimi účinkami, ako sú hyperlipidémia a hyperglykémia. Akútna pankreatitída (AP) vzniknutá na podklade liečby quetiapienom je vzácnou komplikáciou tejto terapie. 25-ročný pacient trpiaci schizofréniou, ktorý bol liečený quetiapienom, bez prítomnosti ďalších rizikových faktorov v predchorobí, bol akútne prijatý pre abdominalgie, dyspepsie a dyspnoe. Vstupné laboratórne vyšetrenie ukázalo výraznú hyperglykémiu (42 mmol/l), hyponatriémiu (116 mmol/l), eleváciu sérových amyláz (8,7 μ kat/l) a zápalových parametrov. Počítačová tomografia (CT) brucha potvrdila diagnózu ľahkej akútnej pankreatitídy podľa Atlantskej klasifikácie (1), podľa skóre CTSI 6 bodov bola AP stredne ťažká. Ďalšie vyšetrenie ukázalo hypercholesterolémiu (12,7 mmol/l) a hypertriglyceridémiu (16,2 mmol/l). Bolo vyslovené podozrenie na poliekovú etiológiu. Po vysadení quetiapinu došlo k výraznému poklesu cholesterolu a triglyceridov. Stav pacienta sa pri konzervatívnej terapii zlepšoval a po 17 dňoch bol v dobrom stave prepustený do domácej liečby.

Kľúčové slová: akútna pankreatitída, quetiapin, polieková pankreatitída.

Hyperlipidemia induced by quetiapine causing acute pancreatitis

Second-generation antipsychotics are associated with metabolic side effects such as hyperlipidaemia and hyperglycaemia. Acute pancreatitis (AP), caused by the use of quetiapine, is a rare complication of this therapy. A 25-year-old man with schizophrenia who had been treated with quetiapine without any other risk factors in the previous period was acutely admitted to abdominal pain, dyspepsia and dyspnoea. The intake laboratory examination showed significant hyperglycaemia (42 mmol/l), hyponatraemia (116 mmol/l), elevated amylase (8,7 μ kat/l) and elevated inflammatory parameters. Computer tomography (CT) of the abdomen confirmed the diagnosis of mild acute pancreatitis according to the Atlanta classification (1), according to the CTSI score of 6 points, AP was moderate. Further investigation showed hypercholesterolaemia (12,7 mmol/l) and hypertriglyceridaemia (16,2 mmol/l). There was a suspicion of postmedicament etiology. Quetiapine had a significant decrease in cholesterol and triglycerides after quitting. Patient status improved in conservative therapy and was released to home treatment after 17 days.

Key words: acute pancreatitis, quetiapine, drug-induced pancreatitis

Úvod

Akútna pankreatitída (AP) je akútne zápalové ochorenie pankreasu s variabilným priebehom, vyvolaná autodigesciou podžalúdovej žľazy s incidenciou 10 – 80 / 100 000 / rok. Priebeh môže byť ľahký s minimálnymi poruchami (edematózná) a ťažký (nekrotická), ktorý vedie k lokálnym alebo celkovým komplikáciám a môže vyústiť do multiorgánového zlyhania

a exitu (2). Etiologicky je najčastejším agens toxický vplyv etylalkoholu (20 – 40 % prípadov). Ďalšie príčiny sú podstatne menej časté a patria medzi ne: biliárna etiológia, poliekové poškodenie, metabolické príčiny, infekcie, tupé poranenia dutiny brušnej, iatrogénna príčina, vrodené odchýlky, idiopatická AP (3). Etiológia AP môže mať rozhodujúci vplyv na výber liečby, podobne ako aj na určenie závažnosti,

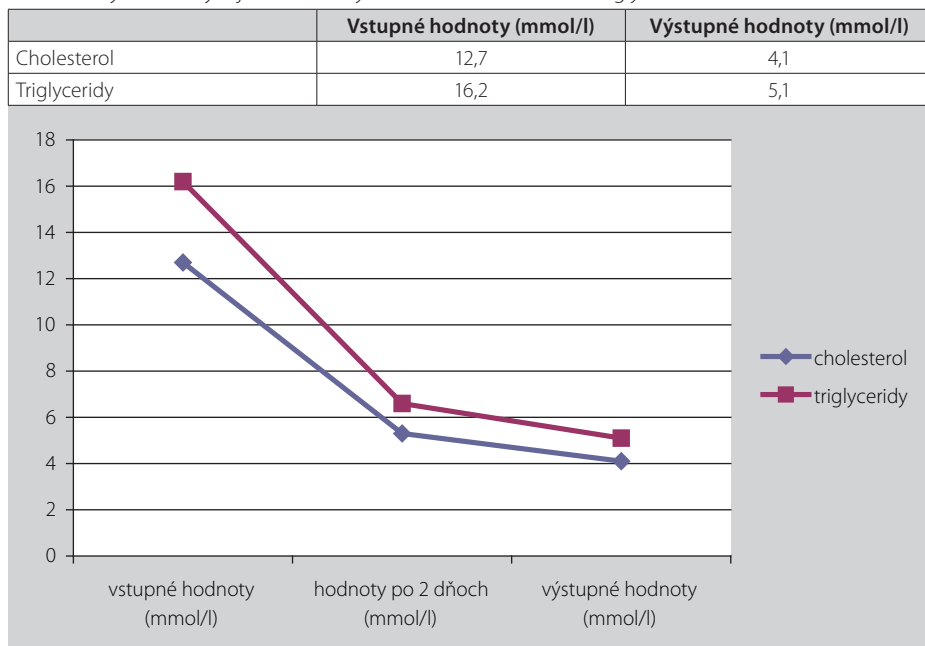
a mala by byť preto určená promptne a presne. Diagnóza AP sa stanovuje, ak sú prítomné aspoň dve z uvedených troch kritérií: 1. akútna bolesť brucha s citlivosťou lokalizovaná v hornej časti brucha; 2. elevácia pankreatických enzýmov v krvi, moči alebo ascitickej tekutine; 3. prítomnosť abnormálneho obrazu na pankrease pri zobrazovacích vyšetreniach, ktorý býva prítomný pri akútnej pankreatitíde (4).

Quetiapín je nové atypické dibenzothiazepínové antipsychotikum určené na terapiu schizofrénie. Je účinný v liečbe pozitívnej a negatívnej schizofrénnej symptomatológie a jeho efektivita je porovnateľná s haloperidolom a chlorpromazínom (5). Unikátnou vlastnosťou quetiapínu je minimum nežiadúcich účinkov, avšak vieme, že medzi veľmi časté nežiaduce účinky patrí zvýšenie hladiny sérových triglyceridov a celkového cholesterolu.

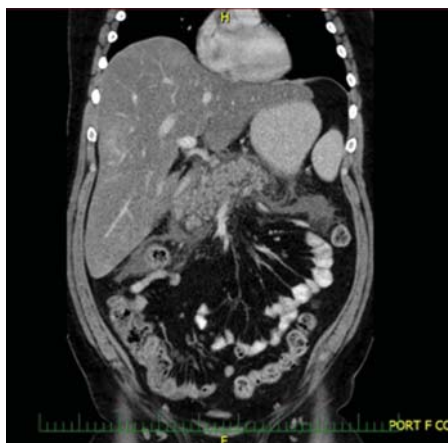
Popis prípadu

25-ročný muž prišiel počas ústavnej pohotovostnej služby na vyšetrenie pre vertigo, dyspnoe, tachykardiu a vomitus. Bol akútne prijatý pre výraznú hyperglykémiu (42 mmol/l) a hyponatriémiu (116 mmol/l). Anamnesticky obťažovali 4 dni, striedala sa riedka stolica s obštipáciou, pocity dušnosti, nauzea, vomitus, bolesti brucha, smäd a častejšie močenie. Pacient sa od roku 2010 liečil so schizofréniou. Konzumáciu alkoholu popieral, čo bolo potvrdené aj rodičmi, s ktorými žil v jednej domácnosti. Schizofrénia bola kompenzovaná na terapii tisercinom (Tisercin, denná dávka 125 mg) a quetiapínom (Quetiapín Mylan, denná dávka 800 mg). Túto kombináciu antipsychotík pacient užíval približne 2 roky, inak sa s ničím neliečil. Vstupný snímok hrudníka a brucha nepreukázal patológiu, ultrazvuk brucha bol vzhľadom k habitu pacienta (obezita, hmotnosť 130 kg) orientačný, pečeň a slezina nevykazovali patológiu, pankreas bol pre plynatosť neprehľadný. Laboratórne bola prítomná elevácia sérových amyláz (8,7 µkat/l), hyponatriémia (116 mmol/l), elevácia zápalových parametrov (CRP viac než 270 mg/l), leukocytóza (15,5 g/l) s neutrofiliou (87%) a hyperglykémia (42 mmol/l). Zaviedli sme centrálny venózný katéter, zahájili iniciálnu volumovú terapiu, plnú parenterálnu výživu, kontinuálne bol podávaný inzulín, ďalej antibioticná terapia, analgetiká a celková podporná liečba. Doplnená počítačová tomografia (CT) brucha potvrdila obraz edematózne exudatívnej pankreatitídy. Ďalšie laboratórne vyšetrenie ukázalo hypercholesterolémiu (12,7 mmol/l) a hypertriglyceridémiu (16,2 mmol/l). Pankreatitída bola podľa skóre CTSI 6 bodov teda stredne ťažká, podľa skóre APACHE II 11 bodov u obézneho pacienta, podľa Atlantskej klasifikácie ľahká. Vyslovili sme podozrenie na polievkovú etiológiu. Po konzultácii psychiatri sme upravili anti-

Graf. 1. Dynamika vývoja laboratórnych hodnôt cholesterolu a triglyceridov



Obr. 1. Edematózne exudatívna akútna pankreatitída



Obr. 2. Edematózne exudatívna akútna pankreatitída



psychotickú liečbu, v medikácii sme ponechali tisercin a namiesto quetiapínu sme nasadili paliperidón (Invega v dennej dávke 9 mg). Do 2 dní po zmene medikácie došlo k rapídne poklesu cholesterolu a triglyceridov. Prechodne došlo k elevácii zápalových markrov a febrilnému stavu, po eskalácii antibiotickej terapie sa stav upravil. Kontrolný ultrazvuk brucha, snímok hrudníka a kultivačné vyšetrenia nepreukázali iný fokus. Stav pacienta sa postupne zlepšoval, prechod na enterálnu výživu zvládol dobre, postupne bol zaťažovaný stravou. Nastavili sme dávky subkutánne podávaného inzulínu, zaviedli substitúciu pankreatických enzýmov. Po 17 dňoch bol pacient v dobrom stave prepustený do domáceho liečenia. Po mesiaci sa dostavil na kontrolu do gastroenterologickej ambulancie, kde bol bez obťažností, laboratórne pretrvávala

mierna elevácia cholesterolu, inak bez väčšej patológie. Doporučené mu boli ďalšie kontroly, na ktoré sa ale pacient nedostavil.

Diskusia

Polievková akútna pankreatitída (AP) je pomerne vzácny nežiaduci účinok liečiv na gastrointestinálny trakt. Má obvykle mierny priebeh a rýchle ustupuje po vysadení liečiva, ktoré ju vyvolalo (6, 7). Ľahké prípady liekmi indukovanej AP s minimálnou klinickou symptomatológiou pravdepodobne niekedy unikajú diagnóze a preto je zrejme jej výskyt podceňovaný (8). Popisovaný je napr. vyšší výskyt u pacientov s nešpecifickými črevnými zápalmi. Príčiny tohto stavu sú však zatiaľ neobjasnené, rizikové sú hlavne preparáty azathioprin a mesalazin (9). AP vznikajúca v súvislosti s užívaním quetiapínu je zriedkavou komplikáciou liečby týmto prepará-

tom a v súčasnosti je v literatúre popísaných len niekoľko prípadov.

Z dostupných zdrojov popisuje v poslednej dobe quetiapinom indukovanú hypertriglyceridémiu spôsobujúcu AP Franco JM. (10). AP asociovanú s užívaním quetiapinu pri terapii schizofrénie popisuje Chang TG (11). Silva a kol. v apríli 2016 uverejnil štúdiu, kde preskúmal publikované prípady pacientov liečených antipsychotikami komplikované rozvojom AP. Jednalo sa o súbor pacientov od roku 1990 do roku 2015. Zistili 41 prípadov akútnej pankreatitídy v súvislosti s užívaním antipsychotík. Postihnutí boli hlavne mladší muži (59 %) (priemerný vek 39 rokov). Alkohol, diabetes a predchádzajúca litiáza

sa objavili u 27 %; polypragmázia bola spojená s 53 % prípadov a 80 % súčasne užívalo iné lieky spojené s výskytom pankreatitídy. Medián expozície antipsychotikám bol 49 dní (rozmedzie 5 – 3650 dní); väčšina z pankreatitíd bola mierna (63 %, n = 26), niekoľko závažných (27 %, n = 11) a niekoľko smrteľných (10 %, n = 4). Najčastejšími antipsychotikami v štúdiu boli olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon (12).

Záver

Akútna pankreatitída (AP) je zriedkavou komplikáciou liečby antipsychotikami, konkrétne u quetiapinu bolo publikovaných len niekoľko prípadov. Polievkové AP majú väčšinou ľahký prie-

beh a po odstránení vyvolávajúcej príčiny sa stav pacienta veľmi rýchlo upraví. Laboratórny nález nám môže byť v diagnostike veľmi nápomocný, hlavne zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridov. Dôležité je podozrivý preparát z terapie vysadiť, inak liečba prebieha štandardným spôsobom. Z dlhodobého hľadiska je potrebná diéta, väčšinou substitúcia pankreatických enzýmov a terapia diabetu, ktorý môže vzniknúť ako komplikácia pankreatitídy. Ku stanoveniu dlhodobej prognózy a kvantifikácii rizík jednotlivých liečiv by bolo potrebné urobiť rozsiahle prospektívne štúdie, ktoré zatiaľ chýbajú. Rovnako patofyziologické mechanizmy poškodenia pankreasu nie sú doposiaľ odhalené.

LITERATÚRA

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–111.
2. Vavrečka A. Akútna pankreatitída. In: Jurgoš L, a kol. Gastroenterológia. VEDA Bratislava 2006: 531–542.
3. Češka R, a kol. Interna. 2. Aktualizované vydání. Triton Praha 2016: 447–454.
4. Kuželka L. Diagnostika akútnej pankreatitídy. *Via practica* 2011; 8(3): 110–112.
5. Faltus F, a kol. Nové atypické antipsychotikum quetiapin (seroquel) v klinické praxi. *Česká a slovenská psychiatrie* 2000; 2: 77–85.
6. Špičák J. Etiologické faktory akutní pankreatitidy. *Vnitřní lékařství* 2002; 48(9): 829–841.
7. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(1): 23–28.
8. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8): 709–716.
9. Vinklerová I. Akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie idiopatických střevních zánětů. *Medicína pro praxi* 2011; 8(4): 168–171.
10. Franco JM, Vallabhajosyula S, Griffin TJ. Quetiapine-induced hypertriglyceridaemia causing acute pancreatitis. *BMJ Case Rep*. 2015 May 14; 2015.
11. Chang TG, Chiu NY, Hsu WY. Acute pancreatitis associated with quetiapine use in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(3): 382–383.
12. Silva M, a kol. Acute pancreatitis associated with antipsychotic medication: Evaluation of clinical features, treatment and polypharmacy in a series of cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2016; 36(2): 169–172.

