

Vnitřní lékařství

A
2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM A

Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy

Michal Kršek, Jan Čáp, Zdeňek Šumník, Kateřina Zajíčková,
Jana Ježková, Jan Jiskra, Vít Zikán

Vnitř Lék 2021; 67(Suppl. A)

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vigantol®

colecalfiferolum

Kam nemůže slunce... ...musí **VITAMIN D₃**

Optimální sérová hladina kalcidiolu
75 nmol/l (30 µg/l)¹

Při prevenci nedostatku vitamínu D₃
1–2 kapky denně²

POTŘEBUJEME JEJ VŠICHNI!



1 gtt
= 500 IU

400 gtt
v jednom
balení

¹ van Groningen L. et al: Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. European Journal of Endocrinology 2010; 162: 805–811
² Souhrn údajů o přípravku Vigantol, datum revize textu 3. 8. 2020

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

Složení: 1 ml roztoku (40 kapek) obsahuje 0,5 mg colecalfiferolum (20 000 IU vitamínu D₃); 1 kapka obsahuje 500 IU vitamínu D₃. **Indikace:** Prevence křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, prevence křivice u předčasně narozených novorozenců, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s malabsorpcí, léčba křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, léčba hypoparathyreózy a pseudohypoparathyreózy, podpůrná léčba osteoporózy u dospělých. **Dávkování:** Prevence křivice u zdravých novorozenců a dětí do 1 roku věku (kojenci): 1 kapka denně od 2. týdne věku do konce prvního roku věku; předčasně narození novorozenci: 2 kapky denně od 2. týdne věku. Prevence nedostatku vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem: 1–2 kapky denně; prevence nedostatku vitamínu D spojená s malabsorpcí: 6–10 kapek denně; léčba křivice a osteomalacie: 2–10 kapek; léčba hypoparathyreózy a pseudohypoparathyreózy u dospělých: 10 000–200 000 IU vitamínu D; podpůrná léčba osteoporózy: 2–6 kapek denně. Při dlouhodobé léčbě denní dávkou vitamínu D nad 1 000 IU musí být monitorovány sérové hladiny kalcia zejm. u novorozenců a kojenců. **Těhotenství a kojení:** Během těhotenství a kojení je potřebný dostatečný příjem vitamínu D. Nejsou údaje o akutní a chronické toxicitě vitamínu D u těhotných žen. **Způsob podání:** U kojenců a malých dětí nakapat na lžičku kaše nebo mléka, u starších dětí a dospělých na lžičku s tekutinou. Při kapání držte lahvičku ve svislé poloze. **Kontraindikace:** Při přecitlivělosti na složky přípravku, při hyperkalciemii, hypervitaminóze D, renální osteodystrofií s hyperfosfatémií. Neměl by být užíván při anamnéze ledvinových kamenů a sarkoidóze. **Nežádoucí účinky:** Jsou následkem hyperkalciemie po předávkování i až s akutními následky (srdeční arytmie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolesti hlavy, bolesti břicha a dehydratace, poruchy vědomí) a chronickými následky (polyurie, polydipsie, nechutenství, ztráta hmotnosti, tvorba ledvinových kamenů, nefrokalcinóza, extraoseální kalcifikace). U pseudohypoparathyreózy musí být věnována zvláštní pozornost známám intoxikace. **Interakce:** Současné užívání přípravku Vigantol a thiazidových diuretik zvyšuje riziko hyperkalciemie. Kombinace s metabolity či analogy vitamínu D možná jen ve výjimečných případech a při současném monitorování hladin kalcia. Vitamin D zvyšuje činnost a toxicitu kardiotonik. Vysoké dávky vitamínu D mohou způsobit hyperkalciemii, zvýšit cholesterolemii, snížit aktivitu alkalických fosfatáz, vyvolat sklon k alkalóze. V průběhu léčby se nedoporučuje podávat léky s obsahem hořčiku a hliníku. Současné by se neměly podávat perorálně vysoké dávky kalcia a cholestyraminu a další látky snižující resorpci liposolubilních látek (hydantoiny, rifampicin). **Předávkování:** ukončit užívání přípravku a zahájit rehydrataci. Druh obalu: kapací lahvička z tmavého skla (10 ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/1140/93-C. **Datum poslední revize textu:** 3. 8. 2020

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

Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy

**Michal Kršek¹, Jan Čáp², Zdeňek Šumník³, Kateřina Zajíčková⁴,
Jana Ježková¹, Jan Jiskra¹, Vít Zikán¹**

¹III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²IV. interní hematologická klinika, Lékařská Fakulta Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Motol

⁴Endokrinologický ústav Praha

Primární hyperparathyreóza a hypoparathyreóza patří mezi běžná endokrinologická onemocnění. I přes jejich běžný výskyt není diagnostika a léčba těchto poruch dosud zcela konsenzuální a jednotná. Navíc existují mezi jednotlivými státy rozdíly v dostupnosti některých diagnostických i léčebných prostředků. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP proto v tomto textu shrnuje současné poznatky a doporučení pro péči o pacienty s primární hyperparathyreózou a hypoparathyreózu s cílem zvýšit a vyrovnat úroveň péče o tyto pacienty v České republice.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA, michal.krsek@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(Suppl. A)

Klíčová slova: hyperparathyreóza, hypoparathyreóza, parathormon, kalcium, fosfor, vitamin D.

Czech society of endocrinology clinical guideline: diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism

Primary hyperparathyroidism as well as hypoparathyroidism belongs to the common endocrine disorders. In spite of their common occurrence, management of those disorders has not been fully consensual so far. Moreover, several differences in diagnostic and therapeutic processes and availability of diagnostic and therapeutic tools differ among countries. Czech society of endocrinology summarizes current knowledge and recommendation on primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in order to increase and equalize the level and harmonize the quality of care of patients with those disorders in Czech Republic.

Key words: hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, parathyroid hormone, calcium, phosphorus, vitamin D.

Primární hyperparathyreóza (PHPT)

Definice a epidemiologie PHPT

Primární hyperparathyreóza je onemocnění charakterizované autonomní nadprodukcí parathormonu (PTH) příštítnými tělísky. Jedná se o nejčastější příčinu hyperkalcemie. Incidence PHPT je přibližně 280 nových případů na 1 000 000 obyvatel a 1 rok. Prevalence PHPT se uvádí mezi 0,1–1 % populace. Maximum výskytu je mezi 50.–60. rokem věku a ženy jsou postiženy častěji v poměru k mužům přibližně 4 : 1 (2, 3, 4).

Etiologie a patogeneze PHPT

Etiologie onemocnění nebyla dosud zcela objasněna. Výskyt PHPT je většinou spora-

dický. Příčinou autonomní nadprodukce PTH v sestupném pořadí jsou:

- 75–85 % adenom parathyreoidey
- 15–20 % postižení více tělísek („multiglandular disease“), hyperplazie nebo vícečetné adenomy
- < 1 % karcinom parathyreoidey

Vzácně může být PHPT součástí následujících hereditárních syndromů: Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN-1, MEN-2a, MEN-4), syndrom hyperparathyreózy a tumorů mandibuly (HPT-JT), familiární izolované hyperparathyreózy (FIHPT), těžké novorozenecké primární hyperparathyreózy (NSHPT). Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit familiární hypokalcemickou hyperkalcemii (FHH), u které ale není většinou přítomna hyperpa-

rathyreóza (mírně zvýšená koncentrace PTH se udává v 15–20 %, zejména u FHH3), (4, 5). Velmi vzácně byla dokumentována ektopická sekrece PTH karcinomy mimo tkáň parathyreoidey.

Klinický obraz PHPT

V současné době se PHPT zachytí nejčastěji jako asymptomatická hyperkalcemie (80 % případů) nebo dokonce normokalcemická PHPT (NHPT), která je charakterizována trvale zvýšenou hladinou PTH v séru a současně normální koncentrací ionizovaného vápníku v séru. Etiologie a patofyziologie NHPT zatím nebyla objasněna (může být heterogenní) a diagnóza NHPT vyžaduje, aby byly jednoznačně vyloučeny sekundární příčiny HPT. Pokročilý obraz onemocnění s těžším postižením skeletu, tzv. hyperparathyreózní osteodystrofie (osteitis fibrosa cystica), se vyskytuje ve vyspělých zemích méně než v 5 % případů. Akutní hyperkalcemická krize s nefrogenním diabetem insipidem a dehydratací je vzácná a je projevem těžší hyperkalcemie. Klinický obraz závisí na výši nadprodukce parathormonu, délce jejího trvání a celé řadě dalších okolností a kolísá od asymptomatického po plně rozvinutý. Ke klinickému obrazu PHPT patří následující manifestace:

Skeletální: Kostní postižení se označuje jako osteodystrofie při PHPT. Dochází k osteoresorpci kostí, snižuje se denzita kostního minerálu (zejména v oblastech s převahou kortikální kosti, např. oblast distálního úseku radia nebo krčků stehenní kosti), objevují se subperiostální usurace kostí

(typicky viditelné na článcích prstů ruky), v pokročilých stádiích se objevují v kostech cystická projasnění (např. skvrnitá postižení kostí lebky) až tzv. hnědé tumory, mohou vznikat patologické fraktury. Postižení kostí může být asymptomatické, nebo si pacienti stěžují na „bolesti kostí“.

Renální: Při hyperkalcemii se může vyskytovat polyurie a sekundárně polydipsie, typickou renální manifestací je nefrolitiáza, často recidivující, nebo nefrokalcinóza. Konkrementy jsou většinou tvořeny kalciumoxalátem nebo kalciumfosfátem.

Gastrointestinální manifestace PHPT zahrnuje především vředovou chorobu gastroduodenální, někdy rezistentní na léčbu, recidivující a s vyšším sklonem ke komplikacím. Dalším onemocněním častěji spojeným s PHPT je pankreatitida, může být recidivující, každý pacient s pankreatitidou by měl mít proto vyšetřený kalciofosfátový metabolismus. Dále mohou být přítomny nespecifické příznaky, jako je nechutenství, nauzea, zvracení a zácpa. V dutině ústní se může vyskytnout epulis gigantocelularis.

Kardiovaskulární postižení při PHPT zahrnuje jednak přímé účinky zvýšených koncentrací kalcia. Hyperkalcemie přímo ohrožuje pacienta na životě a může vést k poruchám rytmu srdečního až k zástavě srdce v systole. Změny EKG u hyperkalcemie zahrnují zejména zkrácení intervalu QT někdy spojené s prodloužením PR intervalu a trváním QRS komplexu. Při těžké hyperkalcemii se vyskytují Osbornovy vlny (J vlny). Krátký QT interval je spojený se zvýšeným rizikem arytmií a náhlé srdeční smrti. U PHPT

byl dokumentován zvýšený tonus sympatiku (mj. nedostatečná adaptace délky QT intervalu na R-R interval) a zvýšený výskyt předčasných komorových extrasystol (VES) během zátěže. Jsou popisovány kalcifikace v oblasti myokardu, srdečních chlopní a cévního systému. U pacientů s PHPT se častěji než v normální populaci vyskytuje arteriální hypertenze.

Neuromuskulární: myopatie (svalová atrofie II. typu), snadná unavitelnost a pocity slabosti (zejména proximálních svalových skupin), hyporeflexie.

Psychické: deprese, poruchy paměti, zmatenost nebo apatie, delirantní stavy (při těžší hyperkalcemii).

Jiné: atrtrálgie, keratokonjunktivitida, proužkovitá keratopatie.

Diagnostika a diferenciální diagnostika PHPT

Při podezření na PHPT doporučujeme provedení následujících vyšetření:

Sérové koncentrace PTH (možné stanovení intaktního PTH metodami 2. generace nebo tzv. whole PTH metodami 3. generace, obě stanovení spolu dobře korelují), Ca (celkového kalcia po korekci na albumin nebo ionizovaného Ca), PO_4 , 25(OH)vitaminu D, aktivity ALP a vyšetření renální funkce, 24 hod. vylučování Ca a kreatininu močí.

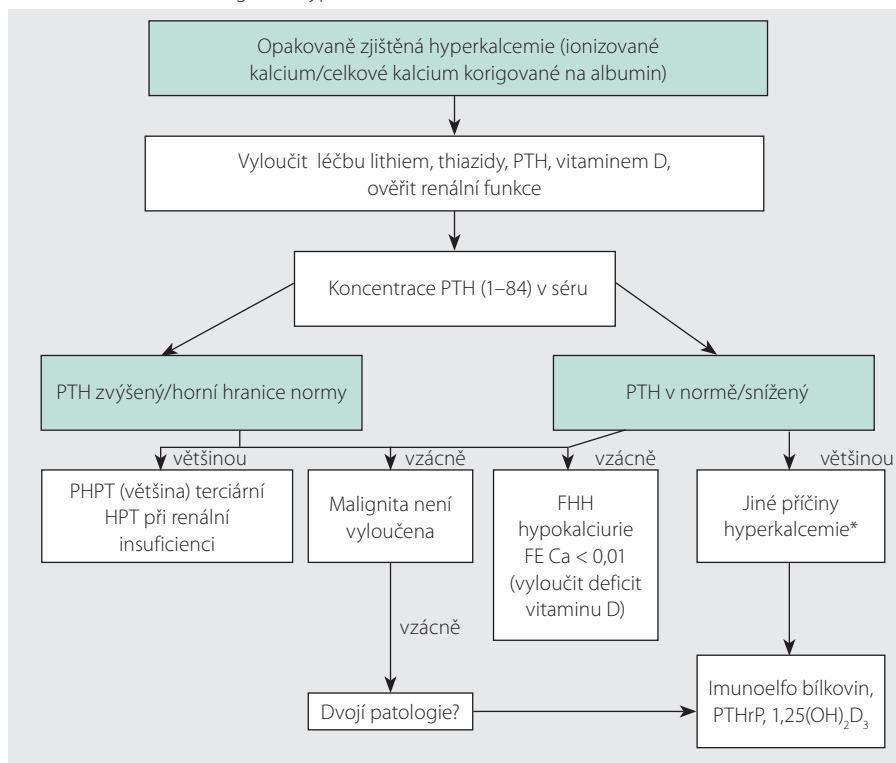
Typickým obrazem svědčícím pro PHPT je: sérové koncentrace Ca zvýšené nebo při horní hranici normy, sérové koncentrace PO_4 snižené nebo při dolní hranici normy (přibližně u 1/4 pacientů se zjišťuje výraznější hypofosfatemie), normální nebo

zvýšené 24hod. vylučování Ca, při normálních sérových koncentracích kreatininu a zároveň zvýšené koncentrace PTH (4, 5). U hraničních nálezů u jinak asymptomatických pacientů, kdy je spíše podezření na sekundární elevaci PTH, lze jako screeningové vyšetření použít index Ca/kreatinin ve vzorku ranní moči, jeho norma je 0,25–0,55 při kontrolované zvýšené diuréze 100 ml/hod. K diferenciálně diagnostickému odlišení FHH používáme výpočet frakční exkrece kalcia ($\text{FE Ca} = [\text{U Ca} \times \text{S kreat.}] / [\text{SCa} \times \text{U kreat.}]$). U PHPT by měla být $\text{FE Ca} > 0,01$ (obvykle $> 0,02$). Před vyšetřením je nutné vyloučit další příčiny hypokalcie, jako je deficit vitaminu D, renální insuficience, léčba thiazidy nebo lithiem. Algoritmus diferenciálně diagnostického postupu při hyperkalcemii je znázorněn na obrázku (Obr. 1). Celková koncentrace alkalické fosfatázy může být zvýšena v případě těžšího postižení skeletu. Působení PTH na úrovni ledvinných tubulů (tubulární acidóza) vede často k mírné hyperchlorémii a k poklesu koncentrace bikarbonátů.

Součástí diagnostického procesu je denzitometrické vyšetření skeletu pomocí dvouenergie rentgenové absorpciometrie (DXA) ve 4 lokalizacích (L-páteř, celkový proximální femur, krček femuru, distální úsek 1/3 radia).

Rentgenové vyšetření páteře (skiagram, výpočetní tomografie (CT), ev. posouzení vertebrálních fraktur pomocí DXA), případně dalších oblasti skeletu při podezření na hyperparathyreózní osteodystrofii.

Vyšetření břicha (ultrasonografie nebo CT) v případě hyperkalcie k vyloučení postižení ledvin.

Obr. 1. Diferenciální diagnóza hyperkalcemie

PHPT: U Ca/24h: normální/zvýšené;

FE Ca > 0,01 (většinou > 0,02; vyloučit deficit vitaminu D), S-Cr – zvýšené;

FHH – familiární hypokalciurická hyperkalcemie; PHPT – primární hyperparathyreóza; PTH – parathormon; PTHrP – PTH related peptide; U-Ca – koncentrace kalcia v moči; FE Ca – frakční exkrece kalcia; S-Cr – chloridy v séru;

* Jiné příčiny hyperkalcemie: myelom, osteolytické metastázy, lymfom, nadprodukce PTHrP karcinomy, Sarkoidóza, intoxikace vitaminem D

Fakultativně doporučujeme dle konkrétní situace provedení následujících vyšetření:

Laboratorní vyšetření kostního obratu, molekulárně-genetické vyšetření (dědičné syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie, zejména u osob s primární hyperparathyreózou před 30. rokem věku, při nálezů postižení více tělísek, pankreatických neuro-

endokrinních nádorů nebo gastrinomu, při podezření na FHH), vyšetření na posouzení rizika tvorby močových kamenů (4, 5).

Zobrazovací metody

Jako vyšetření první volby při lokalizaci patologicky změněného příštítného tělíska doporučujeme ultrasonografické vyšetření příštítných tělísek

(zkušeným vyšetřujícím) a/nebo funkční (dvoufázovou) scintigrafií příštítných tělísek s použitím 2-methoxy-izobutyl-izonitrilu (MIBI) značeného techneciem 99 (^{99m}Tc -MIBI), abychom vyloučili možnost ektopicky lokalizovaného adenomu. Ektopická lokalizace adenomu se vyskytuje ve 4–16 % případů a souvisí s embryonálním sestupem příštítných tělísek. Senzitivitu dvoufázové scintigrafie lze zvýšit (až 90%) kombinací se subtrakční scintigrafií (odečtení scintigrafického obrazu štítné žlázy po aplikaci ^{99m}Tc -NaTcO₄ od sumačního obrazu štítné žlázy a příštítných tělísek po podání ^{99m}Tc -MIBI). Výpovědní hodnotu metody lze dále zvýšit využitím SPECT (single-photon emission computed tomography)/CT, které dovolí posouzení vztahu zvětšeného tělíska k anatomickým strukturám krku. V lokalizaci ektopicky uložených adenomů se nově uplatňují také PET/CT s ^{18}F fluorocholinem, 4D (four-dimensional) CT a MRI (zejména v mediastinální lokalizaci). Hybridní metody jsou spojené s radiační zátěží a doporučujeme je provádět jen u pacientů, kteří souhlasí s případným chirurgickým řešením (4, 5). Diferenciálně diagnosticky můžeme v dif. dg. k odlišení uzlu štítné žlázy od adenomu parathyreoidy použít tenkojehlovou aspirační biopsii (FNAB) suspektního útvaru se stanovením koncentrace PTH v aspirátu. FNAB nesmí být prováděna tehdy, pokud je podezření na karcinom příštítného tělíska.

Léčba PHPT

Jako definitivní léčbu první volby doporučujeme chirurgické odstranění tumorem postižených příštítných tělísek. Doporučujeme

provedení chirurgického výkonu zkušeným chirurgem specializovaným na chirurgii příštítných tělísek.

U pacientů s PHPT v důsledku postižení více tělísek („multiglandular disease“) doporučujeme provedení genetického vyšetření a subtotální parathyreoidektomie (odstranění 3 + 1/2 příštítného tělíska) a při průkazu syndromu MEN-I i provedení parciální thymektomie z krčního přístupu (6, 7). Tuto diagnózu zvažujeme zejména v případě neúspěšné parathyreoidektomie a rekurentní hyperparathyreózy, nebo při vícečetném postižení při zobrazovacím vyšetření-zde ale nelze vyloučit falešnou pozitivitu a klíčová je proto revize příštítných tělísek zkušeným chirurgem před případným provedením subtotálního výkonu.

Konzervativní léčbu kalcimimetikem (cinacalcet) doporučujeme v následujících případech:

- u vybraných pacientů s významnou hyperkalcemií předoperačně s cílem snížit kalcemii
- u pacientů kteří nejsou vhodní k chirurgickému řešení pro některý z následujících důvodů:
 - pro závažné komorbidity
 - v případě odmítání chirurgického řešení pacientem
 - u perzistující nebo rekurentní PHPT před definitivním chirurgickým řešením
 - u karcinomu parathyreoidy před chirurgickým řešením a u perzistující hyperkalcemie pooperačně.



MICALCET

cinacalcetum

**Léčba
hyperparatyreózy²**



- **Dodává pro Vás
společnost Zentiva¹**
- **Obsahuje cinacalcet,
kalcimimetikum přímo snižující
hladinu PTH zvyšováním
citlivosti kalciového receptoru
na extracelulární kalcium.²**

BEZ DOPLATKU³



Zkrácenou informaci o přípravku Micalcet naleznete v jiné části publikace.

ZENTIVA

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Micalcet 30 mg potahované tablety, Micalcet 60 mg potahované tablety, Micalcet 90 mg potahované tablety

Léčivá látka: cinacalcet hydrochlorid 30 mg/60 mg/90 mg v 1 tbl. **Indikace:** léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin; léčba sekundární HPT u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou. Léčba hyperkalcemie u dospělých pacientů s karcinomem prstítných tělísek nebo s primární HPT, u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku indikována paratyreoidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována. **Dávkování: sekundární HPT: dospělí a starší >65let:** 30mg 1x denně, úprava dávky každé 2–4 týdny do max. dávky 180mg/1x denně k dosažení cílové hodnoty PTH. Před započetím a v průběhu léčby se má změřit a monitorovat sérová hladina kalcia (viz Souhrn údajů o přípravku) a podle výsledku upravit dávkování. **Pediatrická populace:** Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku od 3 let a starších je $\leq 0,20$ mg/kg jednou denně na základě suché tělesné hmotnosti. K dosažení cílového rozsahu iPTH je možné postupně pomocí dostupných sekvenčních úrovní dávek navyšovat dávku (ne častěji než každé 4 týdny), maximální dávka 2,5 mg/kg/den nebo celková denní dávka 180 mg však nesmí být překročena. Dávka má být upravena na základě hladin PTH a na základě změřené hodnoty kalcia v séru před započetím léčby a monitorování hodnoty kalcia v séru v průběhu léčby (viz Souhrn údajů o přípravku). **Karcinom prstítných tělísek a primární HPT: Dospělí a pacienti > 65 let:** 30mg 2x denně, postupná úprava dávky každé 2 týdny do 90mg 2x denně, případně 90mg 3–4x denně, podle poklesu hladiny kalcia v séru (maximální užitá dávka v klinických studiích byla 90mg 4x denně). Laboratorní výsledky je nutné kontrolovat 1 týden vždy po zahájení léčby nebo změně dávky a poté po dosažení udržovací dávky každé 2–3 měsíce. V případě nedosažení dostatečného snížení hladiny kalcia zvážte ukončení léčby cinacalcetem. **Způsob podání:** perorálně. Tablety užívat celé, nežvýkat, drtit nebo dělit. Užívat nejlépe při jídle nebo krátce po jídle. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Hypokalcemie. **Zvláštní upozornění:** opatrnost a pečlivý monitoring u osob se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U pacientů po ukončení léčby etelkalcetidem se může cinacalcet nasadit až po absolvování minimálně 3 následných hemodialýz. Dávka může způsobit hypokalcemii se všemi následky včetně prodloužení QT intervalu. Je třeba obezřetnosti u pacientů v riziku prodloužení QT intervalu (např. léky s hypokalcemizujícím účinkem, vrozený syndrom dlouhého QT intervalu). U pacientů léčených cinacalcetem byly hlášeny případy křečí. Snížení sérové hladiny kalcia může mít vliv na srdeční funkci u pacientů se zhoršenými srdečními funkcemi (možný výskyt hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání). U pediatrické populace před zahájením podávání a během léčby zvažte rizika a přínosy léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a řízení rizika hypokalcemie. Informujte pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o významu dodržování pokynů týkajících se sledování sérového kalcia, dávkování a způsobu podání. Cinacalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni, kvůli zvýšenému riziku hypokalcemie v porovnání s dialyzovanými pacienty. Při snížení hladiny PTH pod cílovou hodnotu je třeba dávku snížit nebo přípravek vysadit. Přípravek obsahuje laktózu – pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat. **Interakce:** Pacientům, kterým je podáván cinacalcet, se nesmí podávat etelkalcetid. U současného podávání léků se známým hypokalcemizujícím účinkem je riziko vzniku hypokalcemie. Dávkování cinacalcetu může být zapotřebí upravit, jestliže pacient užívající cinacalcet zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibítozem (např. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) enzymu CYP3A4, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením a nebo pokud byla zahájena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2. Cinacalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků (např. fentanyl, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin, dextromethorfan) může být nezbytná. **Těhotenství a kojení:** přípravek se má během těhotenství a kojení užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod nebo kojené dítě (klinická data chybí). **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** při užívání cinacalcetu byly hlášeny závratě a zvrátě. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: nauzea a zvracení. Časté: hypersenzitivní reakce; anorexie, snížená chuť k jídlu; křeče, závratě, parestezie, bolest hlavy; hypotenze; infekce horních dýchacích cest, dyspnoe, kašel; dyspepsie, průjem, bolest břicha, bolest nadbřicha, zácpa; vyrážka; myalgie, svalové křeče, bolest zad; astenie; hypokalcemie, hyperkalcemie, snížené hladiny testosteronu. **Frekvence není známa:** prodloužení QT intervalu, komorová tachykardie při hypokalcemii. Předávkování: hrozí hypokalcemie. Terapie: monitoring hladiny kalcia v séru, symptomatická a podpůrná léčba. **Velikost balení:** 28 tablet. **Podmínky uchování:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** Micalcet 30 mg: 56/142/16-C; Micalcet 60 mg: 56/143/16-C; Micalcet 90 mg: 56/144/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 20. 12. 2019. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. PIL přípravku Micalcet, datum revize textu 20. 12. 2019 2. SPC přípravku Micalcet, datum revize textu 20. 12. 2019 3. Ceník společnosti Zentiva k.s., platný od 1. 1. 2021

(PTH: parathormon)

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k. s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

zentiva

Při léčbě cinacalcetem doporučujeme úvodní dávku 30 mg jednou nebo dvakrát denně s jídlem s další titrací po dvou týdnech dle hodnot sérových koncentrací kalcia, nikoliv hodnot sérového PTH.

Chirurgické řešení není indikováno u všech pacientů s asymptomatickou PHPT, u kterých může být indikováno pouze sledování do doby, než budou splňovat kritéria chirurgické léčby (Obr. 2).

Asymptomatické pacienty doporučujeme indikovat k chirurgickému řešení, pokud splní alespoň jedno z následujících kritérií: zvýšení sérových koncentrací celkového korigovaného Ca nad 0,25 mmol/l nad horní limit normálních hodnot (nebo ionizovaný kalcium > 0,12 mmol/l nad horní limit); snížení glomerulární filtrace (eGFR) pod 60 ml/min; nefrolithiase nebo nefrokalcinose; vylučování Ca močí (nad 10 mmol/24 hod.), zvýšený rizikový profil pro tvorbu močových kamenů, kostní denzita (BMD) T-skóre $\leq -2,5$ v alespoň jednom standardně měřeném místě a/nebo přítomnost osteoporotické fraktury; věk ≤ 50 let.

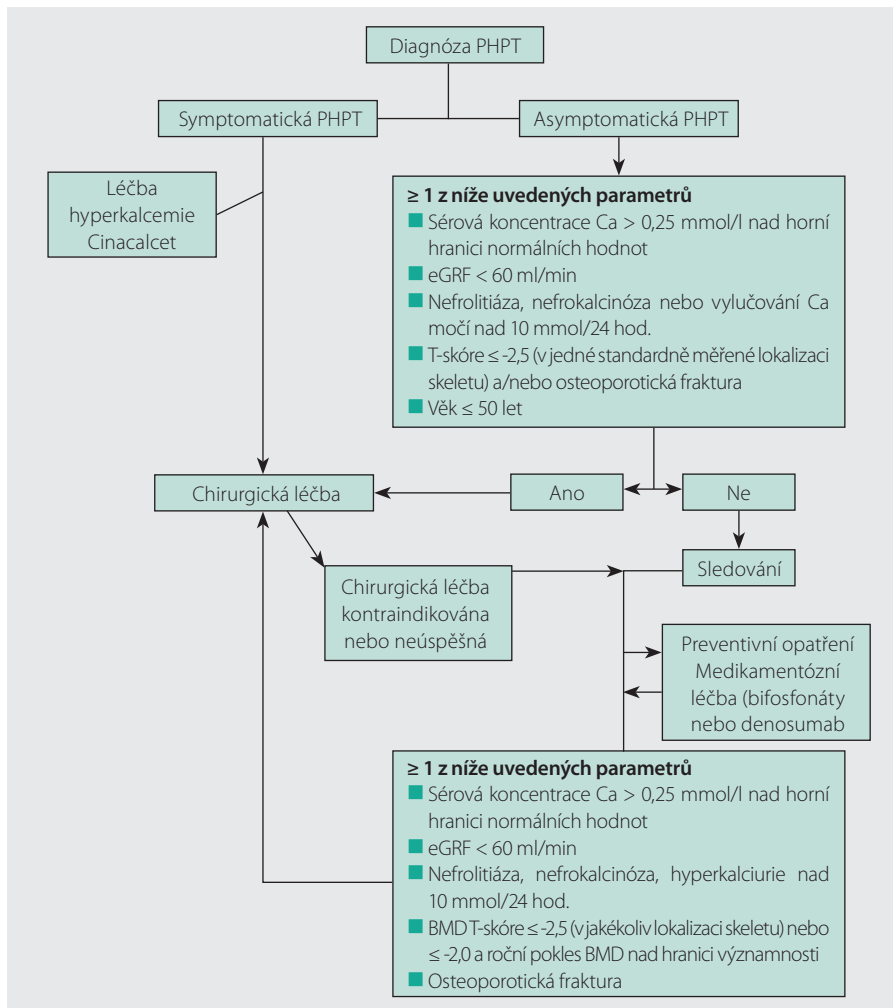
Pacienty, kteří nesplňují uvedená kritéria, doporučujeme monitorovat následovně: Sérové koncentrace celkového Ca korigovaného na albumin a sérové koncentrace kreatininu 1–2× ročně, DXA L páteře, celkového proximálního femuru a krčku femuru a distální 1/3 radia 1× za 1–2 roky, 24hod. vylučování Ca 1× ročně. Při klinickém podezření na frakturu obratlů provést rtg páteře k jejímu průkazu.

Chirurgické řešení je v průběhu sledování indikováno tehdy, pokud pacient splní alespoň

jedno z následujících kritérií: zvýšení sérových koncentrací Ca nad 0,25 mmol/l nad horní limit normálních hodnot; snížení eGFR pod 60 ml/min; nefrolithiáza nebo nefrokalcinóza; vylučování Ca močí nad 10 mmol/24 hod; zvýšený rizikový profil pro tvorbu močových kamenů, pokles BMD do pásma osteoporózy (T skóre $\leq -2,5$), nebo pokud dojde k významnému ročnímu poklesu BMD při T-skóre ≤ -2 ; výskyt osteoporotické fraktury (8). Chirurgický zákrok u pacientů s NHPT je třeba zvažovat s velkou opatrností i v případě orgánového postižení (např. ztráta kostní denzity nebo urolitiáza může mít i jiné příčiny). Některé studie u pacientů s NHPT častěji dokumentovaly víceendokrinní postižení.

Léčba cinacalcetem může být indikována kdykoliv během sledování za účelem snížení kalcemie. U žen v časně menopauze může být zvažována hormonální substituční léčba. Nasazení nehormonální antiresorpční léčby (aminobisfosfonáty nebo denosumab) může být indikováno na základě posouzení vývoje BMD a/nebo posouzení rizika fraktur (dle FRAX skóre). Tato léčba vedla k nárůstu BMD, ale účinek na kalcemii je pouze dočasný. V případě plánovaného časného operačního výkonu nedoporučujeme užití i.v. aminobisfosfonátů nebo denosumabu vzhledem k riziku rozvoje symptomatické a prolongované pooperační hypokalcemie (hypokalcemie často vzniká i z dalších příčin, jako je pooperační funkční hypoparatyreóza, „hungry bone syndrom“ nebo deficit vitamínu D). Souhrnný algoritmus léčby PHPT je uveden na obrázku 2.

U pacientů s PHPT doporučujeme substituční léčbu případného deficitu vitamínu D

Obr. 2. Algoritmus léčby primární hyperparathyreózy

BMD – denzita kostního minerálu (bone mineral density); Ca – kalcium; GRF – glomerulární filtrace; PHPT – primární hyperparathyreóza.

Upraveno dle (5).

tak, aby sérové koncentrace 25(OH)vitaminu D byly > 50 a ≤ 75 nmol/l. K substituci používáme doporučené dávky cholekalciferolu (800 IU denně) a doporučujeme zároveň udr-

žovat přiměřený příjem kalcia (preferenčně mléčné výrobky, celkový denní příjem kalcia do 1 g). Deficit vitaminu D a nízký příjem kalcia vedou ke zvýšení sekrece PTH (9).

Vigantol®

colecalfiferolum

Kam nemůže slunce... ...musí **VITAMIN D₃**

Optimální sérová hladina kalcidiolu
75 nmol/l (30 µg/l)¹

Při prevenci nedostatku vitamínu D₃
1–2 kapky denně²

POTŘEBUJEME JEJ VŠICHNI!



1 gtt
= 500 IU

400 gtt
v jednom
balení

¹ van Groningen L. et al: Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. European Journal of Endocrinology 2010; 162: 805–811
² Souhrn údajů o přípravku Vigantol, datum revize textu 3. 8. 2020

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

Složení: 1 ml roztoku (40 kapek) obsahuje 0,5 mg colecalfiferolum (20 000 IU vitamínu D₃); 1 kapka obsahuje 500 IU vitamínu D₃. **Indikace:** Prevence křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, prevence křivice u předčasně narozených novorozenců, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s malabsorpcí, léčba křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, léčba hypoparathyreózy a pseudohypoparathyreózy, podpůrná léčba osteoporózy u dospělých. **Dávkování:** Prevence křivice u zdravých novorozenců a dětí do 1 roku věku (kojenci): 1 kapka denně od 2. týdne věku do konce prvního roku věku; předčasně narození novorozenci: 2 kapky denně od 2. týdne věku. Prevence nedostatku vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem: 1–2 kapky denně; prevence nedostatku vitamínu D spojená s malabsorpcí: 6–10 kapek denně; léčba křivice a osteomalacie: 2–10 kapek; léčba hypoparathyreózy a pseudohypoparathyreózy u dospělých: 10 000–200 000 IU vitamínu D; podpůrná léčba osteoporózy: 2–6 kapek denně. Při dlouhodobé léčbě denní dávkou vitamínu D nad 1 000 IU musí být monitorovány sérové hladiny kalcia zejm. u novorozenců a kojenců. **Těhotenství a kojení:** Během těhotenství a kojení je potřebný dostatečný příjem vitamínu D. Nejsou údaje o akutní a chronické toxicitě vitamínu D u těhotných žen. **Způsob podání:** U kojenců a malých dětí nakapat na lžičku kaše nebo mléka, u starších dětí a dospělých na lžičku s tekutinou. Při kapání držte lahvičku ve svislé poloze. **Kontraindikace:** Při přecitlivělosti na složky přípravku, při hyperkalciemii, hypervitaminóze D, renální osteodystrofií s hyperfosfatémií. Neměl by být užíván při anamnéze ledvinových kamenů a sarkoidóze. **Nežádoucí účinky:** Jsou následkem hyperkalciemie po předávkování i až s akutními následky (srdeční arytmie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolesti hlavy, bolesti břicha a dehydratace, poruchy vědomí) a chronickými následky (polyurie, polydipsie, nechutenství, ztráta hmotnosti, tvorba ledvinových kamenů, nefrokalcinóza, extraoseální kalcifikace). U pseudohypoparathyreózy musí být věnována zvláštní pozornost známám intoxikace. **Interakce:** Současné užívání přípravku Vigantol a thiazidových diuretik zvyšuje riziko hyperkalciemie. Kombinace s metabolity či analogy vitamínu D možná jen ve výjimečných případech a při současném monitorování hladin kalcia. Vitamin D zvyšuje činnost a toxicitu kardiotonik. Vysoké dávky vitamínu D mohou způsobit hyperkalciemii, zvýšit cholesterolemii, snížit aktivitu alkalických fosfatáz, vyvolat sklon k alkalóze. V průběhu léčby se nedoporučuje podávat léky s obsahem hořčiku a hliníku. Současné by se neměly podávat perorálně vysoké dávky kalcia a cholestyraminu a další látky snižující resorpci liposolubilních látek (hydantoiny, rifampicin). **Předávkování:** ukončit užívání přípravku a zahájit rehydrataci. Druh obalu: kapací lahvička z tmavého skla (10 ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/1140/93-C. **Datum poslední revize textu:** 3. 8. 2020

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

Léčba těžké hyperkalcemie

Těžká nebo rychle vzniklá hyperkalcemie znamená bezprostřední ohrožení života pacientů. Základem léčby hyperkalcemie je dostatečná hydratace, v případě těžší hyperkalcemie (nad 3 mmol/l) parenterální. Podávají se obvykle balancované krystaloidní roztoky bez Ca (např. Isolyte, Plasmalyte) v objemu minimálně 4 l během prvních 24 hodin (rychlost 150–200 ml/hod.), s respektováním stavu hydratace, renálních funkcí a funkce kardiovaskulárního systému. Infuze obnoví euolemii, zlepší renální funkce a zvýšená nálož Na^+ zvýší kalcii. Při zajištění dostatečné hydratace přidáváme při těžší hyperkalcemii klíčová diuretika (furosemid 20–40 mg po 4–6 hodinách) za pečlivé kontroly bilance tekutin. Pokud hyperkalcemie stále trvá, můžeme použít parenterální aplikaci bifosfonátů (při normálních renálních funkcích), a pokud neplánujeme časný chirurgický výkon, případně doporučujeme užití bisfosfonátu s kratším poločasem v kosti, např. ibandronát 3 mg i.v.). Těžkou a/nebo rychle vzniklou a výše uvedenými způsoby neovlivnitelnou a pacienta ohrožující hyperkalcemii řešíme hemodialýzou.

Hyperparathyreóza v graviditě

Záchyt PHPT během těhotenství není častý a zatím není jednoznačný konsensus stran doporučených postupů. Hyperkalcemie během těhotenství však může znamenat významné riziko pro matku a plod. Při těžší hyperkalcemii u matky byla dokumentována hyperemeze, nefrolitiáza, recidivující infekce močových cest a pankreatitida. Novorozenecké komplikace zahr-

novaly hypokalcemii a tetanii (v důsledku funkční hypoparathyreózy), předčasný porod, nízkou porodní hmotnost a zánik plodu. Léčba závisí na závažnosti hyperkalcemie a symptomech. Při interpretaci závažnosti hyperkalcemie u těhotných žen je důležité vědět, že koncentrace celkového vápníku v séru se v průběhu těhotenství snižuje (pravděpodobně kvůli expanzi objemu plazmy, hypoalbuminemii a dalším faktorům). Vhodné je proto stanovení i ionizovaného vápníku. Chirurgický výkon u symptomatických pacientek je preferován v době druhého trimestru, úspěšné paratyreoidektomie byly dokumentovány i během třetího trimestru a při těžké hyperkalcemii i v prvním trimestru. V lokalizační diagnostice je preferováno ultrazukové vyšetření. Pokud žena s diagnostikovanou PHPT plánuje těhotenství, je vhodné provést cílenou paratyreoidektomii ještě před graviditou. V případě konzervativního postupu u mírné asymptomatické PHPT je důležité myslet na riziko hypokalcemie u novorozence (10). U matky lze dále očekávat zhoršení hyperkalcemie po porodu (v důsledku ztráty placenty a změny regulačních mechanismů) a také během laktace (PTHrP a nízké koncentrace estradiolu). Po porodu proto doporučujeme u matky častější monitorování kalcemie a po doplnění lokalizační diagnostiky cílenou paratyreoidektomii.

Hyperparathyreóza v dětství a adolescenci

Incidence primární hyperparathyreózy významně stoupá s věkem, u dětí a adolescentů se proto s tímto onemocněním setká-

váme velice vzácně – pouze přibližně 5 % všech případů PHPT je diagnostikováno před 20. rokem věku (11).

Etiologie PHPT v dětství

Etiologie PHPT u dětí se liší podle věku. U novorozenců se raritně vyskytuje těžká novorozenecká hyperparatyreóza (NSPTH) – stav způsobený inaktivační mutací genu pro calcium-sensing receptor v homozygotní formě. Pro tyto děti je typická závažná hyperkalcemie (3–5 mmol/l) při současně významně zvýšené hladině PTH. FHH se diagnostikuje většinou náhodným záchytem hyperkalcemie, u dětí typicky na základě pozitivní rodinné anamnézy. U starších dětí a adolescentů vzniká PHPT buď izolovaně nebo jako součást syndromů MEN, popř. v rámci familiární izolované hyperparatyreózy. U sporadických případů se histologicky nejčastěji jedná o adenom, méně často o hyperplazii. I u dětí se setkáváme s terciární HPT v rámci chronické renální insuficience či při paraneoplastické produkci PTHrP.

Klinický obraz PHPT u dětí

Na rozdíl od dospělých, kteří jsou typicky asymptomatictí, se příznaky PHPT vyskytují u 90 % dětí a adolescentů (11). Symptomatologie PHPT je však poměrně nespecifická. U novorozenců a kojenců PHPT nejčastěji způsobuje neprospívání, zvýšenou dráždivost, bolesti břicha a obtíže s krmením. Pro starší děti je nejčastějším prvním příznakem polyurie a polydipsie, případně též obstipace.

Terapie hyperkalcemie u dětí

Metodou volby je dostatečná hydratace s navozením forsirované diurézy Furosemidem dávce 1–4 mg/kg/den. U těžších forem (Ca nad 3,2 mmol/l) aplikujeme parenterální bisfosfonáty (největší zkušenosti jsou s pamidronatem v jednotlivé dávce 0,5–1 mg/kg) s vědomím, že jejich efekt se projeví až v řádu desítek hodin. Této terapie s úspěchem využíváme zejména při paraneoplastické produkci parathormonu. Při předávkování kalcitriolu aplikujeme kortikoidy v dávce 20–40 mg prednisonu/den dle tělesné hmotnosti s cílem snížit resorpci kalcia. Při extrémních hodnotách sérového kalcia (nad 3,5 mmol/l) a/nebo neúčinnosti konzervativní terapie zahajujeme hemodialýzu (11). Cinacalcet není určen pro terapii PHPT osob mladších 18 let, nicméně v roce 2017 EMA schválila jeho použití u dětí s HPT při chronické renální insuficienci a selhání konvenční terapie (12).

Hypoparathyreóza (HypoPT)

Definice a epidemiologie HypoPT

Hypoparathyreóza (HypoPT) je vzácné onemocnění charakterizované hypokalcemií a hyperfosfatemii v důsledku chybějící nebo nepřiměřeně nízké sekrece PTH. Odhadovaná incidence je 0,8 případů na 100 000 obyvatel a 1 rok a prevalence 22–37 pacientů na 100 000 obyvatel (13, 14). Pro HypoPT je charakteristická hypokalcemie s nízkou (nebo nepřiměřeně nízkou) hladinou parathormonu (PTH). HypoPT může být spojena se širokým spektrem klinic-

kých projevů, od několika příznaků, pokud je hypokalcemie mírná, až po záchvaty ohrožující život, refrakterní srdeční selhání nebo laryngospasmus, pokud je závažná.

Etiologie a patogeneze HypoPT

Nejčastější příčinou HypoPT je parathyreoprivní HypoPT po operacích na krku, která představuje přibližně 75 % všech případů, a může být buď tranzitorní (dojde k úpravě do 6 měsíců od operace), nebo permanentní (15).

Z nechirurgických příčin je nejčastější autoimunitně podmíněná HypoPT, která se vyskytuje buď izolovaně, nebo jako součást autoimunitního polyglandulárního syndromu 1. typu (APS-1; mutace v genu pro autoimunitní regulátor AIRE; obvykle se klinicky projevuje již během dětství nebo dospívání).

Další nechirurgické příčiny HypoPT jsou vzácné a patří mezi ně:

- Genetické příčiny:
 - Autozomálně dominantní HypoPT typ 1 a typ 2
 - Autozomálně dominantní HypoPT typ 1 s Bartterovým syndromem
 - Izolovaná HypoPT s dědičností autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, nebo X-vázanou
 - Syndrom HypoPT, hluchoty a renálních anomálií
 - Di Georgův syndrom
 - Kennyho-Caffeyho syndrom nebo Sanjadův-Sakatihho syndrom, autosomálně

málně dominantní, nebo autozomálně recesivní

- HypoPT spojená s mitochondriálními poruchami
- Kearnsův-Sayreho syndrom
- MELASyndrom (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke like episodes)
- MTPDSyndrom (Mitochondrial trifunctional protein deficiency)
- Infiltrativní procesy:
 - Infiltrace granulomatózními procesy: sarkoidóza, amyloidóza, Riedelova thyreoiditis
- Metastatické příčiny:
 - Sekundární postižení maligními nádory, nejčastější jsou karcinom prsu, leukémie, kožní nádory, plicní nádory, sarkomy a lymfomy
- Radiační destrukce
- Depozice
 - m. Wilson (Cu), hemochromatóza (Fe)
- Tranzitorní HypoPT
 - Popáleniny, těžká akutní onemocnění
- Funkční HypoPT
 - Při hypomagnezemii, nebo hypermagnezemii (15)
- Hypokalcemie při pseudohypoparathyreóze (rezistence na PTH, nepřiměřeně normální nebo zvýšené koncentrace PTH)

Klinický obraz HypoPT

Rozvoj klinické manifestace hypokalcemie závisí na jejím stupni a na rychlosti jejího rozvoje. I hlubší chronická hypokalcemie může být

asymptomatická, zatímco mírná, ale rychle se rozvinuvší hypokalcemie může vyvolat tetanii. Hypokalcemie může být zpočátku zaměněna za neurologické onemocnění, jelikož navozuje zvýšenou neuromuskulární dráždivost.

HypoPT se typicky manifestuje po chirurgickém výkonu na krku, pokud pacienti nejsou léčeni, nebo jsou nespolupracující, příznaky akutní hypokalcemie. Mezi ně patří především možnost zvýšení potenciálně život ohrožujícího laryngospasmu a křeče. Častější manifestací jsou ale příznaky, které jsou důsledkem hypokalcemie a hyperfosfatemie. Iniciální manifestací jsou často nespecifické nervosvalové příznaky. Vzhledem k tomu, že hypokalcemie ovlivňuje funkci řady orgánů, vyplývají příznaky z jejich narušené funkce. Kardiovaskulární příznaky zahrnují především prodloužení QTc a potenciálně život ohrožující komorové arytmie (Torsades-de-pointes), při těžké nebo rychle vzniklé hypokalcemii je až možnost atrioventrikulární blokády a srdeční zástavy. HypoPT je spojována dále s kardiovaskulární autonomní neuropatií, která asocjuje s vyšší úmrtností a se zvýšenou únavou. Vaskulární depozita vápníku, která vznikají při chronické HypoPT, snižují arteriální elasticitu a vazomotorické reakce a zvyšují riziko cerebrovaskulárních a koronárních příhod. Neuromuskulární příznaky vyplývají ze zvýšené nervosvalové iritability, pohotovosti ke křečím, časté jsou parestezie, slabost svalů, laryngospasmus, bronchospasmus, abdominální koliky, pozitivní Chvostkův (kontrakce obličejových svalů vyvolaná jemným poklepem na lícni nerv) a Trousseauův příznak (karpální spasmus, vyvolaný omezením přítoku krve do ruky po dobu 3 minut (např. manžetou tonometru na pumpovanou na

tlak cca 20 mmHg nad tlak systolický). Chronická hypokalcemie a hyperfosfatemie se zvýšeným kalciofosfátovým součinem vedou během mnoha let ke vzniku ektopických kalcifikací: kalcifikací měkkých tkání a kalcifikací mozku, zejména v oblasti bazálních ganglií, méně často se ale vyskytují i v oblasti kloubů, očí, kůži, cévách a v jiných lokalizacích a systémech (16). Příznaky postižení CNS mohou zahrnovat: epileptické záchvaty, změny duševního stavu a senzorických funkcí, edém oční papily, syndrom benigní nitrolební hypertenze (pseudotumor cerebri), parkinsonismus, jiné poruchy pohybu (dystonie, hemibalismus, choreoathetóza a okulogyrické krize), demence, deprese, kóma. Ke skeletální manifestaci HypoPT patří zhoršená kvalita kosti. Kostní denzita je obvykle nad průměrem normy (zvýšení objemu kortikální i trabekulární kosti, snížení porozity trabekulární kosti). Charakteristické je snížení kostního obratu. Kost je přes zvýšení denzity méně pevná a pravděpodobně zvýšeně náchylná k frakturám (17, 18). U vrozených syndromů HypoPT se vyskytuje osteoskleróza, změny kortikální kosti a kraniofaciální abnormality. Renální manifestace zahrnuje u neléčených pacientů především normo či hypokalcii (i přes snížení reabsorpce kalcia, protože koncentrace kalcia je v důsledku hypokalcemie v primární moči snižena) a normofosfaturii (i přes zvýšenou reabsorpci fosfátů v tubulech pro zvýšenou koncentraci fosfátů v krvi, resp. primární moči). U léčených pacientů se však může objevit hyperkalcie. U HypoPT je zvýšené riziko ektopické depozice kalcia v ledvinách, resp. nefrokalcinózy a nefrolithiázy. Je také zvýšené riziko poklesu renálních funkcí (19). Dentální postižení: pokud je hypokalcemie přítomna během raného

vývoje, pak dochází k zubní hypoplazii, poruše erupce zubů, vzniká defektní sklovina a defektní tvorba kořenů. Ektodermální manifestace: suchá a hrubá kůže, křehké a řídké vlasy se skvrnitou alopecií, křehké nehty s charakteristickými příčnými rýhami. Moniliáza se vyskytuje u pacientů s idiopatickou HypoPT, obvykle jako součást APS 1. typu. Kvalita života je u pacientů s HypoPT snižena a dle výsledků studií se zdá, že snížení kvality života je nezávislé na etiologii HypoPT, době trvání onemocnění a dosažení biochemické kontroly (20, 21). Průběh a komplikace u pacientů léčených pro HypoPT vyplývají zejména z potřeby příjmu vysokých dávek kalcia a vitamínu D a zahrnují hyperkalciurii (28 %), intrarenální kalcifikace (31 %), snížení glomerulární filtrace ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (41%) a kalcifikace v bazálních gangliích (52 %), které mohou být, byť zřídka, provázené neurologickými příznaky. U pacientů je také zvýšený výskyt křečí, závažných infekcí, afektivních poruch (depresivní nebo bipolární), kardiovaskulárních onemocnění, katarakty a zlomenin horních končetin (19, 21, 22).

Diagnostika a diferenciální diagnostika HypoPT

Vyšetření pacientů s HypoPT nebo podezření na ni má zahrnovat:

- Rodinnou anamnézu: výskyt HypoPT nebo jiných endokrinologických deficitů.
- Osobní anamnézu: prodělané operace na krku, ozařování v oblasti krku, výskyt jiných endokrinopatií.
- Fyzikální vyšetření: pátrání po ektopických kalcifikacích, známky předchozích operací

na krku, Chvostkův příznak, Trousseauův příznak, vyšetření nehtových lůžek a známek mykózy, vyšetření sliznic na přítomnost mykózy, vyšetření rozsahu pohybu v kloubech, pátrání po vitiligu.

- Biochemické vyšetření: sérové koncentrace celkového kalcia po korekci na albumin (příp. ionizovaného kalcia), fosfátů, magnézia, parathormonu, 25(OH)vitamínu D, 1,25-dihydroxy vitamínu D, 24hod. vylučování kalcia, fosfátů (případně Mg), vyšetření clearance kreatininu, resp. glomerulární filtrace, posouzení rizika tvorby močových kamenů. V případě hypokalciemie a zároveň nízké koncentrace PTH je nejpravděpodobnější diagnózou HypoPT. Nízké koncentrace PTH, ale mohou být způsobeny i nedostatkem magnézia. V případě zvýšených koncentrací PTH je nejčastější příčinou hypokalciemie nedostatek vitamínu D, střevní malabsorpce nebo nadměrné renální ztráty vápníku, vzácně pseudohypoparathyreóza. Nízká fosfatetemie je při deficitu vitamínu D, naopak hyperfosfatemii (nebo fosfatemii na horní hranici normy) nacházíme při HypoPT nebo PseudohypoPT. Přesné stanovení U-Ca a Mg/ 24 hod. může mít význam v odlišení hypokalciemie při depleci magnézia. Nízké močové odpady vápníku jsou typické pro nedostatek vitamínu D se sekundární hyperparathyreózou. U pacientů s HypoPT je kalciurie relativně vyšší vzhledem k hypokalcemii (chybí účinek PTH na ledviny) a mají větší

sklon k hyperkalciurii při normalizaci kalcemie během léčby HypoPT.

- Zobrazovací metody: skiagram lebky, sonografie ledvin (v případě potřeby CT), kostní denzitometrie (DXA) a posouzení přítomnosti zlomenin obratlů.
- Genetické vyšetření tehdy, pokud je podezření na genetickou příčinu (nízký věk, pozitivní rodinná anamnéza, insuficience dalších endokrinních žláz) (18).

Léčba HypoPT

Cílem léčby HypoPT je odstranit klinické příznaky a léčba následků dlouhodobé hypokalcemie. Optimální je udržení kalcemie na dolní hranici normálního rozmezí (2,0–2,2 mmol/l) bez navození hyperkalciurie nebo hyperfosfatemie (nadměrného navýšení Ca:P součinu).

Léčba akutní hypokalcemie

Akutní léčba je indikována u symptomatických pacientů s tetanií, záchvaty křečí nebo výrazně prodlouženými intervaly QT na EKG. Akutní hypokalcemie je život ohrožující komplikací vyžadující intenzivní léčbu. Léčba zahrnuje akutní i.v. podání Calcium gluconicum v úvodní dávce odpovídající 90–180 mg elementárního kalcia v 50–100 ml 5% roztoku glukózy v infuzi trvající 10–20 minut. 10 ml 10% calcium gluconicum obsahuje 93 mg elementárního Ca. Následuje kontinuální i.v. podávání Ca v dávce 0,5–3 mg/kg/hod. za současného monitorování EKG. Současně je nutné stanovení koncentrací magnézia v séru a při průkazu hypomagnezemie jeho substituce. Pokud je sérový vápník v bezpečném rozmezí (>

1,9 mmol/l) a pacient je asymptomatický, intravenózní vápník se postupně ukončuje. Současně je doporučeno zahájení perorálního podávání solí kalcia a aktivovaných analog vitaminu D, aby bylo možné po úpravě hladin postupně vysadit parenterální léčbu (16, 23).

Léčba chronické hypokalcemie

Léčba chronické hypokalcemie spočívá v perorálním podávání kalcia a aktivovaných analog vitaminu D (alfa-kalcidiolu nebo kalcitriolu). Zároveň mohou být dle individuální situace podávány preparáty magnézia, thiazidová diuretika a vitamin D (ergokalciferol nebo cholekalciferol). V definovaných indikacích může být podáván humánní rekombinantní PTH (hrPTH 1–84) (16, 23).

Cíle léčby HypoPT

Primárním cílem léčby je udržení normálních sérových koncentrací Ca na dolní hranici normy (2,0–2,2 mmol/l), nebo i mírně pod normu (ne však více než 0,12 mmol/l pod dolní hranici normy), bez dokumentovaných epizod hyperkalcemie a dosažení nepřítomnosti závažných klinických příznaků hypokalcemie.

Sekundární cíle léčby jsou:

- Udržení sérových koncentrací P v normálním rozmezí (pod 1,9 mmol/l) a zároveň udržení kalciofosfátového součinu pod 4,4 mmol²/l².
- Udržení 24hod. vylučování Ca močí pod 7,5 mmol/24 hod. u mužů a pod 6,5 mmol/24 hod. u žen.

- Udržení sérových koncentrací Mg v normálním rozmezí (0,75–1,05 mmol/l).
- Udržení sérových koncentrací 25(OH)vitaminu D > 50 nmol/l.
- Vyvarování se vzniku nefrolitiázy, nefrokalcinózy a ektopických kalcifikací.
- Udržení normální funkce ledvin (glomerulární filtrace > 60 ml/min /1,73m²).

Možnosti léčby

Soli kalcia: Pacienti musí být edukováni o potřebě dostatečného příjmu kalcia v dietě. K dietě přidáváme Ca ve formě jeho solí, calcium carbonicum nebo calcium citricum. Calcium carbonicum obsahuje 40 hmotnostních procent kalcia a má být podáváno společně s příjmem potravy, což zlepšuje jeho absorpci. Calcium citricum preferujeme v případě achlorhydrie. Calcium citricum obsahuje 21 hmotnostních procent kalcia a může být užíváno bez ohledu na příjem potravy. Preparáty Ca by měly být podávány rozděleny do několika dávek, protože dávky nad 500 mg přesahují absorpční kapacitu gastrointestinálního traktu (GIT). Je doporučeno vyvarovat se denních dávek nad 2,5 g elementárního kalcia. Takto vysoké dávky překračují absorpční kapacitu GIT a se zvyšujícími se dávkami se zvyšuje riziko vzniku nefrolitiázy. Potřeba vyšších dávek Ca proto vyžaduje změnu léčby (5, 24, 25). Riziko vzniku hyperkalciurie zvyšuje také nadměrný příjem chloridu sodného, proto je doporučeno současně omezit jeho příjem z potravy.

Aktivovaná analoga vitaminu D: jejich podávání je nezbytné při léčbě HypoPT.

K dispozici máme preparáty alfa-kalcidiolu a kalcitriolu. Alfa-kalcidiol je v játrech konvertován na 1,25(OH)₂ vitamin D. Jeho účinnost se projeví 1–3 dny po zahájení podávání a zaniká 5–7 dnů po vysazení léčby. Doporučené denní dávky alfa-kalcidiolu jsou 0,5–3 µg v jedné nebo ve dvou dávkách. Kalcitriol je podáván v dávce 0,25–1,5 µg denně v jedné až dvou dávkách. Typická počáteční dávka kalcitriolu je 0,25 µg dvakrát denně, s týdenním zvyšováním dávky, aby se dosáhlo optimální koncentrace vápníku v séru (na dolní hranici normy) bez navození hyperkalciurie nebo hyperfosfatemie. Dávku analogu vitaminu D může snížit současné užití thiazidových diuretik (např. hydrochlorothiazid 12,5–50 mg/den). Při léčbě jsou nutné kontroly kalemie a magnezémie, zvláště u osob s autizmomálně dominantní HypoPT typu 1 a typu 2, kde mohou thiazidová diuretika dále zhoršovat hypokalemii; proto je nutná maximální opatrnost. Cholekalciferol podáváme v doporučené denní dávce 800–1000 IU denně k udržení sérové koncentrace 25(OH)vitaminu D > 50 nmol/l (optimální hladina v rozmezí 75–125 nmol/l) (5, 16, 23).

V případě nedostatku magnézia je nutná jeho suplementace, jinak je hypokalcemie rezistentní na léčbu. Je indikováno podávání elementárního Mg v dávce 250–1000 mg denně rozdělené do 2–4 denních dávek (23). Magnézium nepodáváme současně s kalcielem vzhledem ke kompetici na úrovni střevní absorpce.

Vazače fosfátů: Použití vazačů fosfátů není v současnosti k léčbě HypoPT doporučováno.

V případě výskytu těžké hyperfosfatemie může být použití vazačů fosfátů vzato do úvahy společně s restrikcí obsahu fosfátů v dietě, zvýšením dávky kalcia a snížením dávky alfa-kalcidiolu nebo kalcitriolu.

Preparáty obsahující parathormon: Nově je k dispozici v léčbě HypoPT kompletní molekula hrPTH (1–84), která je potenciálně optimální léčbou HypoPT. V současnosti je potřebné omezení indikací na případy, u nichž nejsme schopni dosáhnout terapeutických cílů jinými prostředky. Podle doporučení České endokrinologické společnosti se jedná o následující indikace k podání a kontraindikace resp. důvody pro ukončení léčby:

- Definice pacienta s chronickou HypoPT, který není dostatečně kontrolován samostatnou standardní léčbou a u kterého by měla být zvážena substituční léčba rhPTH (1–84):
 - Nemožnost udržet standardní léčbou optimální hladinu sérového kalcia (v dolním pásmu referenčního rozmezí event. mírně pod dolní referenční mez, bez dokumentovaných epizod hyperkalcemie) a/ nebo častá přítomnost závažných symptomů hypokalcemie (jako např. broncho/laryngospasmus, generalizované křeče, poruchy srdečního rytmu) výrazně omezujících kvalitu života;
 - Dávka p. o. kalcia nebo aktivních analogů vitamínu D potřebná k udržení hladiny sérového kalcia bez symptomů hypokalcemie převyšuje 2,5 g elementárního kalcia denně nebo 1,5 µg kalcitriolu denně nebo 3 µg alfakalcidolu denně;

- Opakující se hyperkalciurie (s dalším litogenním rizikem – např. nízká citraturie) více než 7,5 mmol/24 h u mužů a více než 6,5 mmol/24 h u žen a/nebo nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza dle zobrazovacích metod;
- Snížení GF < 1,0 ml/s/1,73 m² (<60 ml/min/1,73 m²) (kategorie GF G3a–G5);
- Hyperfosfatemie a/nebo kalcio-fosfátový produkt ≥ 4,4 mmol²/l²;
- Prokazatelná klinicky závažná malabsorpce GIT, u které lze předpokládat žádné či minimální vstřebávání aktivních metabolitů vitamínu D a kalcia.
- Stop kritéria/kontraindikace (alespoň jedno z nich):
 - Nedosažení léčebných cílů navzdory úpravě dávky rhPTH (1–84);
 - Intolerance/neschopnost dodržovat terapii z jakéhokoli důvodu;
 - Radioterapie skeletu;
 - Malignity skeletu nebo kostní metastázy;
 - Hypersenzitivita;
 - Pagetova kostní choroba;
 - Nejasné zvýšení kostní ALP;
 - Rostoucí skelet (tj. věk do 18 let);
 - Pseudohypoparathyreóza.

Navrhovaný algoritmus léčby chronické HypoPT je uveden na obrázku (Obr. 3.) (5).

Hypoparathyreóza v graviditě a laktaci

V graviditě dochází ke 2–3násobnému vzestupu koncentrací kalcitriolu v séru a následně ke zvýšení střevní absorpce Ca. V důsledku

zvýšené absorpce Ca dochází k hyperkalciurii. V placentě a prsní žláze je produkován PTH related peptide (PTHrP), jehož koncentrace se v průběhu gravidity a laktace zvyšují (PTHrP stimuluje produkci kalcitriolu a také zvyšuje kostní resorpci). V důsledku těchto změn dochází většinou ke snížení potřebné dávky Ca a analoga vitamínu D. V tomto je však velká interindividuální variabilita.

Nekontrolovaná HypoPT v graviditě je spojena s poruchami průběhu těhotenství a vývoje plodu. K tomu, aby došlo k hypokalcemii u plodu, je však potřebná těžká hypokalcemie matky. Pokud by k ní však došlo, může u plodu docházet k subperiostální resorpci kostí, deformaci dlouhých kostí, rozvoji osteitidy fibrosa cystica, intrauterinním frakturám žebér a končetin, nízké porodní hmotnosti, spontánním potratům a riziku úmrtí plodu (26). Během laktace se v důsledku produkce PTHrP v prsní žláze dále zvyšuje kostní resorpce a také renální reabsorpce kalcia. Tyto změny vyžadují pečlivé sledování hladin vápníku v séru a případnou úpravu léčby, aby se předešlo epizodám hyperkalcemie.

V průběhu gravidity a laktace proto doporučujeme:

- Udržování sérové koncentrace Ca (korigovaného na albumin nebo ionizovaného) v dolním pásmu normálních hodnot.
- Monitorovat sérové koncentrace Ca, PO₄ a Mg každé 3–4 týdny. Pokud je potřebná změna dávky kalcia nebo kalcitriolu, je další kontrola indikována za 1–2 týdny po této změně.

- Sérové koncentrace 25(OH)vitamínu D a 24hod. vylučování Ca močí udržovat v mezích normy.
- Přerušit případné podávání thiazidových diuretik
- Přerušit podávání preparátů parathormonu.

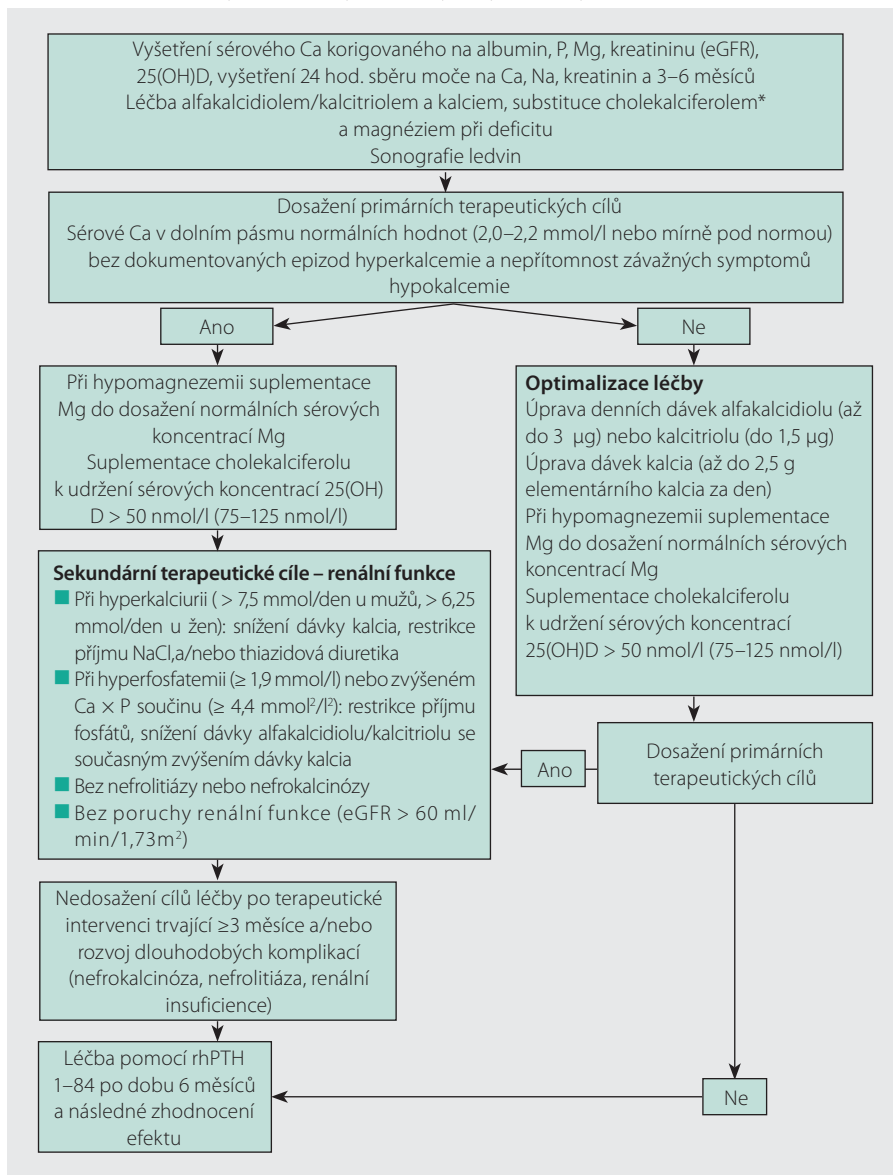
Hypoparatyreóza u dětí a adolescentů

Etiologie HypoPT u dětí

HypoPT u dětí může být důsledkem a) vrozeného defektu vývoje příštítných tělísek (nejčastěji DiGeorgův syndrom), b) tranzientní neonatální HypoPT, c) aktivační mutace v genu pro CaSR, d) autoimunitní destrukce příštítných tělísek (zpravidla v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu 1. typu), e) iatrogenní léze příštítných tělísek při operačním výkonu na štítné žláze, f) deficitu magnézia (25). V rámci diferenciální diagnostiky hypokalcémie je třeba pomýšlet i na pseudohypoparathyreózu, která se často, ale ne vždy, manifestuje jako Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO). Jde o syndrom charakterizovaný malým vzrůstem, kulatým obličejem, krátkým krkem, obezitou, brachydaktylií (typické je zkrácení IV. metakarpu a IV. metatarzu) a často také mírnou mentální retardací. Součástí AHO bývá též rezistence k TSH a gonadotropinům. Stav je způsoben inaktivační mutací genu GNAS1.

Příznaky HypoPT u dětí

Mezi akutní příznaky hypokalcemie způsobené HypoPT patří apnoe (častý příznak

Obr. 3. Algoritmus léčby chronické hypoparathyreózy u dospělých osob

Ca – kalcium; NaCl – chlorid sodný; rhPTH – rekombinantní humánní parathormon; GFR – glomerulární filtra-
ce; Mg – magnézium (hořčík); Na – natrium (sodík); P – fosfor; PTH – parathormon. Upraveno dle (5).

* Po stabilizaci kontroly 25(OH)D a 24hod. sběru moče na Ca, Na, kreatinin 1–2krát ročně

u novorozenců), tetanie, křeče, svalové spazmy, laryngospasmus, dysartrie ze spasmu maseterů a dalších orálních svalů. Zejména u menších dětí se projevy tetanie mohou podobat epilepsii. Tetanie může být generalizovaná a může být provázána pádem. EEG záznam připomíná epilepsii, protože hypokalcemie vede ke zvýšené neuronální dráždivosti. U školních dětí se příznaky HypoPT mohou podobat dospělým, v adolescenci se lze setkat s psychiatrickými symptomy, zejména poruchou osobnosti a depresemi.

Terapie HypoPT u dětí

Léčba je podobně jako u dospělých založena na podávání kalcitriolu a substituci vápníku, liší se však dávkování. Akutní hypokalcemii léčíme intravenózní aplikací kalcia. Nejčastěji podáváme 10% Calcium gluconicum, v úvodní dávce je 5–15 mg/kg/min (t.j. přibližně 1 ml/kg) (25). Aplikujeme striktně intravenózně, pomalou injekcí nebo lépe infúzí po dobu 15 minut, při současném monitorování EKG. Při těžké hypokal-

cemii, laryngospasmu či nedostatečné klinické odezvě lze dávku opakovat. V dalším průběhu lze calcium gluconicum podávat buď kontinuálně v dávce 2–8 ml/kg/24 hodin nebo bolusově, přibližně 2–3 ml/kg po 6–8 hodinách. Současně zahajujeme podávání kalcitriolu ve vysokém dávkování (30–50 ng/kg/den) spolu s perorálním podáváním vápníku v dávce 30–100 mg elementárního vápníku na kg/den ve 3–4 denních dávkách (25). Podle vývoje sérových koncentrací kalcia lze v průběhu několika dnů přejít plně na perorální preparáty. Suplementaci kalcia je možné v některých případech vysadit, pokud zajistíme jeho dostatečný přívod stravou. Cílové koncetrance kalcia se u chronické hypoparathyreózy pohybují v dolním rozmezí normálního pásma (mezi 2,0–2,2 mmol/l). Důležité je dále zajistit normální sérovou koncentraci fosfátů a nízký Ca/kreatininový index. Rekombinantní parathormon je u dětí kontraindikován vzhledem k nálezům osteosarkomu u mláďat v rámci preklinických testů (26).

LITERATURA

- Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. Surgery 2011; 29: 451–458.
- Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. Surgery 2013; 154: 1232–1237.
- Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(3): 1122–1129.
- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 1–15.
- Makras P, Yavropoulou MP, Kassi E, et al. Management of parathyroid disorders: recommendations of the working group of the bone section of the Hellenic endocrine society. Hormones 2020; 19(4): 581–591.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendation on evaluation, diagnosis and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int 2017; 28(1): 1–19.
- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9): 3462–3470.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(10): 3561–3569.

9. Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1997; 102(6): 543–550.
10. Leere JS, Vestergaard P. Calcium metabolic disorders in pregnancy: primary hyperparathyroidism, pregnancy-induced osteoporosis, and vitamin D deficiency in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(3): 643–655.
11. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, et al. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11): 2157–2170.
12. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1): 47–64.
13. Clarke BL, Leibson C, Emerson J, et al. Co-morbid medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: S182.
14. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* 2013; 28(11): 2277–2285.
15. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26(10):2317–2337.
16. Khan AA, Koch CA, VanUum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: Canadian and international consensus. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(3): P1–P22.
17. Chen Q, Kaji H, lu MF, et al. Effects of an excess and deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4655–4658.
18. Dempster D. Bone histomorphometry in hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM eds. *Hypoparathyroidism*, Springer, New York, NY, 215; 287–296.
19. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4507–4514.
20. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1-84) in associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3694–3699.
21. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcifications and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6): 895–903.
22. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde J, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014; 29(11): 2504–2510.
23. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): G1–G20.
24. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2019; 380(18): 1738–1747.
25. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(3): 286–296.
26. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol* 2019;180(2): R37–R44.
27. Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Current treatment of hypoparathyroidism: Theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. *Acta Biomed*. 2018;89(1): 122–131.
28. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30(3): 312–321.

Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

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

Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

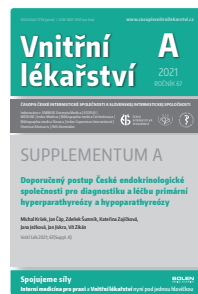
ISBN 978-80-7471-346-0

Distribuce: Solen, s. r. o., 2021

Počet stran: 28

Citační zkratka: Vnitř Lék 2021; 67(Supl. A)

Vychází jako supplementum A časopisu Vnitřní lékařství



Nejnovější informace o našich publikacích naleznete
na webových stránkách www.solen.cz a v e-shopu.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Definice pacienta, u kterého by měla být zvážena substituční léčba přípravkem Natpar dle doporučení České endokrinologické společnosti.¹

Současná léčba



Denní perorální dávka převyšuje: **2,5 g kalcia** nebo **1,5 µg kalcitriolu** nebo 3 µg alfakalcidolu

Biochemické parametry



Nemožnost udržet optimální hladinu sérového kalcia v dolním pásmu referenčního rozmezí případně mírně pod dolní referenční mez, bez dokumentovaných epizod hyperkalcemie



• **Opakující se hyperkalciurie** > 7,5 mmol/24 h u mužů a > 6,25 mmol/24 h u žen

• **Snížení glomerulární filtrace (GF)** < 1,0 ml/s/1,73 m² (< 60 ml/min/1,73 m²)



• **Hyperfosfatemie a/nebo kalcio-fosfátový produkt** > 4,4 mmol/l²

Život ohrožující symptomy spojené s hypoparathyreózou



Broncho/laryngospasmus, arytmie, generalizované křeče

Jiné parametry



• **Nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza** dle zobrazovacích metod

• Prokazatelná klinicky závažná **malabsorpce GIT**



• **Výrazně omezená kvalita života** z důvodu přítomnosti závažných symptomů hypokalcemie

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Zkrácené informace o léčivém přípravku • Název přípravku: Natpar 25 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok; Natpar 50 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok; Natpar 75 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok; Natpar 100 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Složení:** Jedna dávka obsahuje po rekonstituci 25/50/75/100 mikrogramů hormonu parathyroidu (rDNA) v 71,4 mikrolitru roztoku. Jedna zásobní vložka obsahuje 350/700/1050/1400 mikrogramů hormonu parathyroidu (rDNA). Parathormon (rDNA) produkováný *E. coli* pomocí rekombinantní DNA technologie je identický se sekvencí 84 aminokyselin endogenního lidského parathormonu. **Indikace:** Přípravek Natpar je indikován jako přídatná léčba dospělých pacientů s chronickou hypoparathyreózou, kteří nejsou dostatečně kontrolováni samostatnou standardní léčbou. **Dávkování a způsob podání:** Zahajte léčbu 50 mikrogramy jednou denně subkutánní injekcí do stehna (střídejte stehna každý den). Pokud je před podáním dávky sérové kalcium > 2,25 mmol/l je možné zvážit podání počáteční dávky 25 mikrogramů. U pacientů užívajících aktivní vitamin D snižte jeho dávku o 50 %, pokud je sérové kalcium před podáním dávky nad 1,87 mmol/l. Udržujte doplňkovou dávku kalcia. Změřte sérovou koncentraci kalcia během 2 až 5 dnů před podáním dávky. Pokud je sérová hladina kalcia před dávkou pod 1,87 mmol/l nebo nad 2,55 mmol/l, mělo by se měření opakovat následující den. Upravte dávku aktivního vitaminu D nebo doplňků kalcia nebo obou na základě sérové hladiny kalcia a klinického hodnocení. Upravte se mají opakovat, dokud nebudou cílové hladiny sérového kalcia před dávkou v rozsahu 2,0 - 2,25 mmol/l, aktivní vitamin D bude ukončen a doplňků kalcia je dostatečný pro splnění denních požadavků. Během titrace musí být monitorována koncentrace sérového kalcia. Dávka přípravku Natpar se může zvýšit o 25 mikrogramů přibližně každé 2 až 4 týdny, do maximální denní dávky 100 mikrogramů. K titraci dávky dolů na minimum 25 mikrogramů může dojít kdykoliv. Pokyny k úpravě dávky po úvodním období – viz SPC. Přípravek Natpar je vhodný pro podávání samotným pacientem jako subkutánní injekce jednou denně střídvě do každého stehna. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. U pacientů, kteří podstupují nebo dříve podstupovali radioterapii skeletu, s malignitami skeletu nebo kostními metastázami, kteří mají zvýšené výchozí riziko vzniku osteosarkomu (pacienti s Pagetovou chorobou kostí nebo dědičnými poruchami), s nevysvětlitelným zvýšením kostní alkalické fosfatázy a s pseudohypoparathyreózou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Monitorování pacientů během léčby: Sérové hladiny kalcia před dávkou a v některých případech po dávce musí být během léčby přípravkem Natpar sledovány. Hyperkalcemie: často se objevovala během titračního období. V případě závažné hyperkalcemie (> 3,0 mmol/l nebo nad horní hranici normy s příznaky), zvažte hydrataci a dočasně zastavení podávání přípravku Natpar, kalcia a aktivního vitaminu D, dokud se sérové kalcium nevrátí do normálního rozsahu. Hypokalcemie: Riziko závažné hypokalcemie je nejvyšší po odložení podání, vnechání nebo náhlém vysazení přípravku Natpar, může se ale vyskytnout kdykoliv. Souběžné použití se srdečními glykosidy: Hyperkalcemie z jakékoliv příčiny může predisponovat k toxicitě digitalis. **Závažná porucha funkce ledvin nebo jater:** Používat s opatrností u pacientů se závažnou poruchou ledvin nebo jater. Použití u mladých dospělých: Používat s opatrností u mladých dospělých pacientů s otevřenými epizyami, protože tyto pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku vzniku osteosarkomu. Použití u starších pacientů: Klinické studie nezahnovaly dostatečný počet subjektů ve věku ≥ 65 let pro stanovení, zda je odpověď u těchto subjektů odlišná od mladších subjektů. **Tachyfyxie:** Účinek přípravku Natpar se může po čase u některých pacientů snížit. **Urolitiáza:** U pacientů s aktivní nebo nedávnou urolitiázou je nutno používat přípravek Natpar s opatrností vzhledem k jeho potenciálu tento stav zhoršovat. **Hypersenzitivita:** Po uvedení na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které mohou zahrnovat anafylaxi, dyspnoe, angioedém, kopřivku, vyrážku atd. **Interakce:** Kombinované použití přípravku Natpar a srdečních glykosidů může pacienty predisponovat k toxicitě digitalis, pokud vznikne hyperkalcemie. Současné používání přípravku Natpar s bisfosfonáty se nedoporučuje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Natpar těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují primé nebo nepřímé škodlivé účinky. Není známo, zda se přípravek Natpar vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakologické údaje u zvířat prokazují vylučování přípravku Natpar do mléka. Nepexistují žádné údaje u člověka o vlivu přípravku Natpar na plodnost. Studie na zvířatech nenaznačují žádnou poruchu plodnosti. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí reakce byly hyperkalcemie, hypokalcemie a jejich související klinické projevy, zahrnující bolesti hlavy, průjmy, zvracení, parestezie, hypotenzie a hyperkalciurie. Ostatní nežádoucí účinky – viz SPC. **Předávkování:** Může způsobit hyperkalcemii. Těžká hyperkalcemie může být život ohrožující stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a pečlivé monitorování. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte zásobní vložky v držáku v krabici, aby byly chráněny před světlem. Podmínky uchování po rekonstituci – viz SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Missian Plaza, 50 - 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1078/001-004. **Poslední revize SPC:** 04/2020. • Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. • Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. • Před předepsáním se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda e-mailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Rámcové indikace ke zvážení léčby rhPTH(1-84) - stanovisko ČESJEP. <http://www.endokrinologie.cz/stranka/doporucene-postupy.html>. 2. SPC přípravku Natpar, poslední revize textu duben 2020. 3. Chen K, et al. Five-year Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Hypoparathyroidism Treated With and Without rhPTH(1-84). J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(10): e3557-e3565. 4. Tabacco G, et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rh(PTH1-84) Throughout 8 Years of Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104:2748-2756.

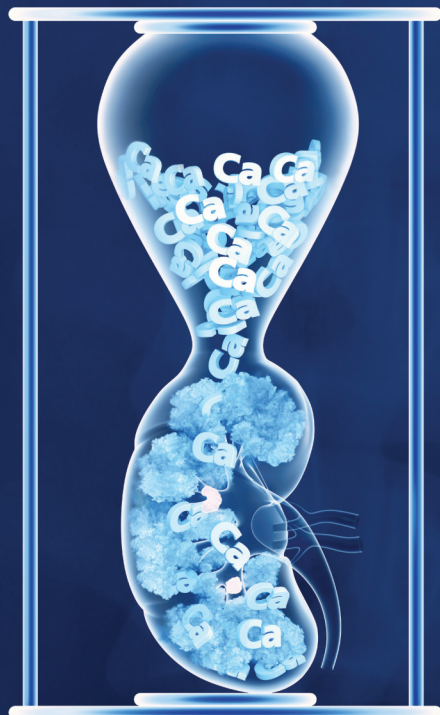


NATPAR (parathormon)

- indikován jako přídatná léčba dospělých pacientů s chronickou hypoparatyreózou, kteří nejsou dostatečně kontrolováni samostatnou standardní léčbou²
- jediná schválená hormonální substituční léčba chronické hypoparatyreózy²

U CHRONICKÉ HYPOPARATYREÓZY
VÁPŇÍK POD KONTROLOU
≠
ONEMOCNĚNÍ POD KONTROLOU

Pozorně
se podívejte



NATPAR pomůže obnovit to, co pacientům opravdu chybí

- je identický s endogenním parathormonem,²
- optimalizuje minerální homeostázu,²
- stabilizuje renální funkce,³
- zlepšuje kvalitu života.⁴

Individuální dávkování:²

- každodenní subkutánní injekce 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg.