

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – problém medicínský a právní

J. JENŠOVSKÝ¹, M. ŠVEHELKA²

¹Interní klinika, 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha;

²Advokátní kancelář JUDr. Viktor Pak

SOUHRN

Jenšovský J., Švehelka M.: **Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza – problém medicínský a právní**

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější sekundární a iatropatogenní příčinou řídnutí kostí s často velmi rychlým a invalidizujícím průběhem a trvalými následky. Vzhledem k tomu, že glukokortikoidy užívají neobvykle široce specialisté nejednotnějších odborností (neurologové, revmatologové, pneumologové, dermatologové, alergologové, nefrologové, endokrinologové, gastroenterologové, onkologové aj.) měly by uvedené kazuistiky sloužit jako ponaučení a varování. Před nasazením kortikoidů je nutné na možnost této komplikace pomyslet, zajistit denzitometrické vyšetření, zavést prevenci kalcii a vitamínem D a naplánovat další monitoraci. Nebo je samozřejmě možné svěřit dispenzarizaci specializovanému pracovišti. V opačném případě je možné očekávat právní důsledky analyzované v druhé části článku, které mohou být velmi bolestné.

Klíčová slova: osteoporóza, glukokortikoidy, prevence, následky

SUMMARY

Jenšovský J., Švehelka M.: **Glucocorticoid-induced osteoporosis – a medical and legal issue**

Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most frequent secondary and iatrogenic cause of bone loss, often with a very rapid and disabling course and permanent consequences. Given the fact that glucocorticoids are extensively prescribed by various specialists (e.g. neurologists, rheumatologists, dermatologists, allergologists, nephrologists, endocrinologists, gastroenterologists and oncologists), the presented case reports should teach and warn. Prior to initiation of corticosteroid therapy, a possibility of this complication must be considered, bone densitometry performed, preventive calcium and vitamin D supplementation administered and further monitoring planned. Alternatively, the patient may be referred to a specialized center. Otherwise, potentially painful legal consequences may be expected, which are analyzed in the second part of the article.

Keywords: osteoporosis, glucocorticoids, prevention, consequences

Osteologický bulletin 2017; 22(2):56–62

Adresa: MUDr. Jiří Jenšovský, CSc., Interní klinika, 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6; e-mail: jiri.jensovsky@uvn.cz

Došlo do redakce: 7. 8. 2017

Přijato k tisku: 28. 8. 2017

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější iatropatogenní farmakologickou příčinou sekundární osteoporózy. Glukokortikoidy (GK) mají v mnoha oborech významné postavení vzhledem ke svému protizánětlivému a imunosupresivnímu účinku. Odhaduje se, že perorální glukokortikoidy užívá téměř 1 % dospělé populace [1]. Ve věku nad 70 let je GK léčeno 2,5–5,2 % osob [2]. Z hlediska lékařských odborností spadají do skupiny indikující GK především neurologové, pneumologové, revmatologové, gastro-

enterologové, nefrologové, dermatologové, hematologové, imunologové a endokrinologové. GIOP patří mezi velmi závažné a často invalidizující nežádoucí účinky podávání těchto přípravků. GIOP se vyvine u 30–50 % osob léčených perorálními GK po dobu alespoň 6 měsíců [2]. Ukazuje se, že ani inhalační steroidy nejsou zřejmě bez negativního efektu na skelet [3]. Z klinického hlediska je zásadní, že **riziko zlomenin se zvyšuje již během 3–6 měsíců po zahájení terapie**. Riziko zlomenin se zvyšuje s užívanou dávkou, při

2,5–7,5 mg je riziko obratlové zlomeniny zvýšeno 2,6krát, při dávce nad 7,5 mg prednizonu nebo ekvivalentu je zvýšeno 5,2krát pro obratle a 2,3krát pro krček femuru [4]. Ukazuje se také ale, že zřejmě **neexistuje bezpečná prahová dávka**, a to i vzhledem k velmi významné inter-individuální citlivosti pacientů na GK. Je přitom dobře známým faktem, že prevalence obratlových zlomenin při dlouhodobém podávání GK je významně podhodnocena, neboť až 65 % těchto fraktur je asymptomatických [5].

Patofyziologie GIOP je odlišná od postmenopauzální osteoporózy. V důsledku podávání GK dochází nejen k akcentaci osteoresorpce, ale i k významnému útlumu neoformace kosti. Již v prvních týdnech po zahájení léčby GK můžeme dokumentovat tento vliv na snížení hladin osteoformačních markerů – N terminálního propeptidu prokolagenu I nebo osteokalcinu. GK vedou k prodloužení životnosti osteoklastů, útlumu osteoblastické novotvorby kostní organické matrix a zrychlení apoptózy osteoblastů a osteocytů. Rychle dochází k úbytku kostní hmoty a konektivity trámců. Největší úbytek kostní hmoty nastává během prvních 6–12 měsíců, pozvolný úbytek ale pokračuje i v dalších letech [6,7]. V průběhu pěti let se projeví zlomenina u třetiny až poloviny exponovaných nemocných. Více je ovlivněna kost trabekulární, zvyšuje se tedy především riziko obratlových zlomenin. GK ale ovlivňují i další orgánové systémy, které se podílejí na vzniku GIOP. Vedou k postižení svalů, inhibují sekreci gonadotropinů a snižují sekreci sexagenů, tlumí aktivní střevní transport vápníku a navozují kalciurii, vedou k sekundární hyperparatyreóze [8,9,10]. GK tedy negativně ovlivňují nejen kostní kvantitu, ale především kvalitu a komplexními mechanismy zvyšují riziko zlomenin. Z jazykového hlediska je podstatně výstižnější hovořit o „glukokortikoidy indukované kostní chorobě“ (glucocorticoid-induced bone disease) než o osteoporóze.

Problémem je, že **klinický význam GIOP není úměrný naměřeným hodnotám kostní denzity (BMD)** při denzitometrickém (DXA) vyšetření, ale až nízkotraumatickým, anebo dokonce atraumatickým, spontánním zlomeninám, především obratlů. Musíme si připomenout, že výstupem DXA vyšetření je množství kostního minerálu na jednotku plochy. Hodnota BMD není rozhodně dobrým parametrem pro zahájení nebo monitoraci terapie. Samozřejmě pokud během prvních 6 měsíců terapie GK registrujeme významný úbytek hodnot BMD, je to indikací k úvaze o zahájení specifické léčby. Podle různých doporučení odborných společností by se tak mělo stát při poklesu hodnot BMD pod $-1,5$ SD T-skóre [11,12]. U GIOP se ale naopak jedná o proces postihující osteoformační procesy a mikroarchitekturu kosti, tedy kostní kvalitu a nikoli dominantně kvantitu. Podle doporučení WHO nemá být kritériem pro intervenci GIOP limit BMD hodnot, ale **zhodnocení individuálního absolutního rizika pacienta**. V tomto nám může být pomocníkem např. al-

goritmus FRAX, kde užívání GK patří k faktorům s nejvyšší vahou. Tento algoritmus ale nekalkuluje např. závislost nízkoenergetické zlomeniny na době podávání GK a byl ověřen pro osoby starší 40 let. V ČR navíc není referenčním parametrem pro farmakoekonomické rozvahy o zahájení terapie. Nově DXA umožňuje sledovat parametry typu trabekulárního skóre, které mohou být užitečným pomocníkem. Důležité je sledovat markery kostního obratu, kde zvýšení resorpčních parametrů je zpravidla časným důsledkem užívání GK, sledování koncentrací CTX (C terminálního telopeptidu), PINP (prokolagenu typu 1) nebo osteokalcinu je pro monitoraci průběhu GIOP podstatné.

Prevence GIOP je doporučována vždy, pokud je užívaná dávka 2,5 mg prednizonu denně nebo ekvivalentní a doba předpokládaného podávání delší než 3 měsíce. Vzhledem k inter-individuální vnímavosti na GK je ale skutečně obtížné, až nemožné stanovit „bezpečnou dávku“, má být užívána vždy nejmenší možná a po nejkratší možnou dobu. Před nasazením terapie GK by měly být zhodnoceny individuální rizikové parametry pro porotizaci skeletu (věk, BMI, stav sexagenů, kouření, farmakoterapie s možností poškozování kostního metabolismu, stav mobility, tolerance a vstřebávání kalcia v dietě, hladiny vitamínu D apod.). Mělo by být provedeno a vyhodnoceno vyšetření DXA, při horší vyšetřitelnosti páteře je dobré doplnit i RTG vyšetření, abychom mohli vyloučit ev. již přítomné asymptomatické komprese, nebo prolomení krycích plotének. U zvláště ohrožených jedinců s řadou možných sekundárních příčin postižení skeletu a nepříznivým vývojem markerů kostního obratu je indikováno opakovat toto vyšetření již po 6 nebo 12 měsících. Nesmírně důležité je vyšetření hladin vitamínu D, protože jsme nyní skutečně svědky pandemie jeho deficitu a v tomto případě dochází nejen ke zhoršení vstřebávání kalcia a mineralizace kosti, ale např. je nepříznivě ovlivňován i stav svalového aparátu. Ideální je tedy na počátku preventivních opatření nasazení kalcia a vitamínu D současně a D vitamín dávkovat podle jeho hladin v organizmu. Především u pacientů s kompromitovanou funkcí ledvin je na místě i úvaha o užívání aktivních metabolitů vitamínu D. K preventivním opatřením musí patřit také hormonální substituční léčba, a to jak u žen, tak i u mužů. Je třeba vyhodnotit a eventuálně i intervenovat nutriční stav pacientů, stav jejich svalového aparátu a fyzickou výkonnost, mobilitu. Z terapeutického hlediska platí, že rozhodnutí o léčbě má být vždy individuální na základě vyhodnocení klinického nálezu, laboratorních vyšetření, DXA a RTG vyšetření, přidružených onemocnění a komplikací. Terapeuticky se v léčbě GIOP užívají antiresorpční bisfosfonáty nebo osteoformační teriparatid při splnění indikačních kritérií.

Rozvoj a následky GIOP nejsou jedinou závažnou komplikací podávání GK. Samostatnou kapitolu podávání GK představuje kostní postižení aseptickou ne-

krózou (synonyma avaskulární, ischemická). Zpravidla se jedná o hlavice velkých kloubů – kyčlí, nebo ramenních kloubů, může se ale vyskytnout i např. v distálním femuru nebo proximální tibii i jinde. Etiologie tohoto postižení není jasná, nyní zvažovanou příčinou může být abundantní apoptóza osteocytů, způsobená GK a snížení kostní remodelace. U kloubních hlavic dochází k jejich kolapsu a ve většině případů končí postižení nutností implantovat endoprotézu. Výjimkou není postižení více hlavic současně, a to i po vysazení GK. Postižení není přímo úměrné dávce a době podávání. V ambulanci máme mladého muže, u kterého po dávce 2,5 mg prednizonu po dobu 3 měsíců došlo k nekróze hlavic obou humerů a obou femurů. Proto je třeba dbát na anamnestické údaje o bolestivosti těchto partií, omezení kloubní hybnosti a při podezření na aseptickou nekrózu provést vždy MRI vyšetření kloubu, které spolehlivě podezření buď potvrdí, nebo vyloučí. Rozhodně nestačí prostý snímek, na kterém postižení nemusí být vůbec vidět.

Shrňme si výše uvedené. Pokud má lékař se záměrem nasadit GK postupovat „lege artis“, měl by si v první řadě být vědom možnosti iatropatogenního poškození pacienta a měl by ho o možných nežádoucích účincích informovat. Potom by měl buď před nasazením GK odeslat pacienta na specializované osteologické pracoviště k vyšetření a dispenzarizaci, anebo má sám provést vstupní zhodnocení rizikových parametrů pro rozvoj GIOP. Mělo by být provedeno laboratorní vyšetření parametrů fosfokalciového metabolismu, včetně hladin vitamínu D a markerů kostního obratu, mělo by být provedeno denzitometrické vyšetření a doplněn snímek hrudní a bederní páteře. Je potřeba zvážit možnosti a přínos hormonální substituční terapie sexageny. Je vhodné zhodnotit stav nutrice a svalového aparátu a eventuálně zajistit v tomto směru odborné konzilium. Lékař by si měl být vědom faktu, že GK mohou vést k velmi závažným nežádoucím účinkům, včetně těch ireparabilních, jako jsou kompresivní zlomeniny obratlů, velmi rychle! V průběhu několika málo měsíců. Měla by být zahájena prevence rozvoje GIOP přípravky obsahujícími dostatek vstřebatelného kalcia a vitamínu D. Tento by měl být dávkován ideálně podle svých hladin. V případě vysokého rizika postižení GIOP a patologických zlomenin je třeba nasadit specializovanou terapii bisfosfonáty nebo teriparatidem včas. Kontrolní vyšetření DXA u ohrožených osob by mělo být provedeno po 6 měsících léčby. Podle americké společnosti ASBMR (The American Society for Bone and Mineral Research) je „malpraxe“ v této oblasti velmi častá, ignorování preventivních opatření udávané v USA je více než u 50 % specialistů, předepisujících GK (ASBMR-Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 8th ed., 2013). Stav u nás v této oblasti může být ještě horší.

V následujících odstavcích popisujeme některé z mnoha případů nepříznivého vývoje GIOP z poslední doby. O komentář a odborný názor jsme požádali specialistu na zdravotní právo.

Pacientka K. S., 46 let, s negativní rodinnou anamnézou pro osteoporózu a zlomeniny. Interně nestonala, před deseti roky utrpěla traumatickou zlomeninu L1 konzervativně ošetřenou. Pravidelně menstruovala, dobře snášela a jedla mléčné výrobky, dobře snášela i opalování. Pracovala jako pokladní do počátku roku 2016, kdy jí byla diagnostikována imunogenní hyperthyreóza s tyroidální orbitopatií. Pacientka astenická, 159 cm vysoká a vážící 54 kg. Vzhledem k závažnosti orbitopatie začala v únoru 2016 dostávat kortikoidy – prednizon v iniciální dávce 40 mg denně, se snížením na 20 mg denně během roku a od června také přechodně cyclosporin. Od léta 2016 si stěžovala na progredující vertebrogenní algický syndrom. V prosinci 2016 byla provedena totální tyroidektomie a vysazeny kortikoidy. Pacientka je kuřáčka a kouřila po celou dobu onemocnění i přes to, že byla upozorněna na možné komplikace s ohledem na oční problémy. Od počátku onemocnění měla sekundární amenoreu, antikoncepční tablety neužívala. V listopadu 2016 se u ní projevy bolesti páteře již nereagující na běžná analgetika, dostala Novalgin a podstoupila rehabilitaci. K nám byla odeslána z neurochirurgie, protože na přelomu roku jí byly nalezeny kompresivní obratlové zlomeniny. Dle MRI vyšetření se jednalo o komprese hrudních obratlů 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 z toho v obratlích 5, 7, 8 a 10 s obrazem kostního edému a obratlové zlomeniny L1 a 4 v bederní oblasti. Stav umožnil provedení vertebroplastiky obratle Th10. U pacientky došlo k těžké kyfotizaci, přes den se snažila nosit předepsaný korzet, v noci spala v křesle, vzhledem k nezvladatelnému algickému syndromu je nyní léčena na specializovaném centru pro léčbu bolesti. Od konce roku 2016 přestala kouřit, dostává substituční supresní terapii tyroxinem. V průběhu onemocnění bylo z hlediska osteologického provedeno mimo naše pracoviště v létě 2016 denzitometrické vyšetření s popisem „osteoporózy v izolovaných oblastech“. K nasazení kalcia a vitamínu D došlo ale až v prosinci 2016 při registrování komprese na RTG snímku, dostávala 1 g kalcia a 400 IU vitamínu D. Při vstupním vyšetření u nás koncem ledna 2017 měla pacientka v normě laboratorní osteologické parametry, ale i přes mnohočetné vertebální komprese byla denzitometricky stále v pásmu porózy dle WHO s T-skóre na bederní páteři – 2,6 SD, některé obratle až – 3,0 SD. Osteoporóza byla i na krčcích kosti stehenní s T-skóre – 2,5 SD. Došlo ke snížení výšky pacientky o 4 cm. Z hlediska osteologického pokračujeme v zavedeném podávání kalcia a D vitamínu, pacientka dostala antiresorbční terapii bisfosfonáty, byla zavedena hormonální substituční terapie. Stav je nadále velmi neutěšený, pacientka trpí i přes analgetika morfinového typu významnými bo-

lestmi, dechovými a gastrointestinálními (GIT) problémy v souvislosti s deformací páteře, nespavostí a pochopitelně i depresemi. Má zažádáno o invalidní důchod.

Pacient U. J., 29 let, s negativní rodinnou anamnézou pro osteoporózu a zlomeniny, od dětství léčen pro atopický ekzém, alergické astma a vícečetné potravinové alergie. Pracoval jako barman. Pacient začal užívat kortikoidy před 4 roky jako léčbu atopických kožních projevů, dostával Medrol, dávky kolísavé, často velmi vysoké až 64, resp. 80 mg, nejnižší udržovací dávka 32 mg denně. Pacient normostenik, 190 cm, 90 kg, kuřák, s intolerancí mléčných výrobků a intolerancí slunce. Nebyl nikdy vyšetřen denzitometricky a nebyla zavedena ani prevence kalcium a vitamínem D. K nám pacient doporučen z neurochirurgické kliniky, kde byla provedena v květnu 2016 vertebroplastika kompresivní zlomeniny L5, vzniklé při zdvihání břemene, v následujících týdnech došlo ale ke kompresím všech bederních obratlů s významnými neurologickými následky, stav skeletu neumožňuje chirurgickou stabilizaci páteře, pacient upoután na vozík a má zažádáno o úplný invalidní důchod. Výšku pacienta nelze hodnotit vzhledem k deformaci páteře a upoutání na invalidní vozík. Pro kruté bolesti léčen na specializovaném neurologickém centru kombinací analgetik, včetně opiátových. Z osteologického hlediska laboratorní parametry prokázaly významný deficit vitamínu D se sekundární hyperparatyreózou, významné potlačení kostní novotvorby a akcentaci osteoresorpčního procesu. Denzitometricky páteř nevyšetřitelná, na krčcích kosti stehenní a na předloktí nález klasifikačně těžší osteopenie. Provedena saturace vitamínem D, doplňování kalcia a zdravotní pojišťovna souhlasí s nasazením teriparatidu. Pacient nadále kouří. Přes to, že specialisté doporučili razantní snížení dávek kortikoidů, tak si spíše přidává, protože má tak menší kožní potíže.

Pacientka R. L., 56letá, s negativní rodinnou osteologickou anamnézou, ve 47 letech byla provedena hysterektomie a bilaterální adnexotomie z důvodu myomatózy. Jedná se o velmi astenickou pacientku, vážící 64 kg při výšce 173 cm, konzumuje pravidelně mléčné výrobky, má alergii na slunce. Denzitometrie nebyla provedena, hormonální substituční léčba nebyla konzultována ani zavedena. Nebyla jí ani doporučena prevence kalcium a vitamínem D. V 52 letech byl pacientce diagnostikován karcinom prsu. Stav byl řešen operací, ozařováním a byla zavedena farmakoterapie, kortikoidy užívala pacientka v dávkách do 5 mg prednizonu denně asi rok, letrozol 5 let. Před rokem byla odeslána na neurologii svým praktickým lékařem pro těžké bolesti zad bez reakce na běžná analgetika. Na rentgenovém snímku páteře nalezeny komprese Th 8, 10, 12 a L5. Po MR vyšetření byly na naší neurochirurgické klinice provedeny vertebroplastiky obratlů Th

10 a 12 s velmi dobrým efektem. Pacientka mohla odložit korzet, opustit centrum pro léčbu bolesti a mohla se vrátit do svého administrativního zaměstnání. Denzitometricky v době příchodu k nám byla páteř prakticky nevyšetřitelná. Krčky kostí stehenních se nacházely v pásmu těžší osteopenie, předloktí jsme sledali v pásmu významné porózy. Laboratorně shledány zcela neměřitelné hladiny vitamínu D se sekundární hyperparatyreózou, zvýšený kostní obrat a vyšší hladiny celkové alkalické fosfatázy. Výška postavy nemocné poklesla o 4 cm. Po saturaci vitamínem D a normalizaci laboratorních parametrů pacientka pozoruje subjektivně významné zvýšení výkonnosti a menší únavnost, byla zahájena antiresorpční terapie.

Pacientka S. A., nyní 35letá, nestonala do svých 29 let, kdy jí byla diagnostikována idiopatická trombocytopenická purpura, o dva roky později Sjogrenův syndrom. Pacientka užívala nárazově kortikoidy v masivních dávkách, prednison až 120 mg denně, trvalá nejnižší dávka byla a je 10 mg. Dostávala i pulzy Solumedrolu a Imuran a Plaquenil. Nemocná má významně vyjádřený cushingoidní habitat, přibrala za rok od zahájení léčby kortikoidy 35 kg, klinické projevy těžké steroidní myopatie, byla upoutána na vozík. Sekundární amenorea trvala od nasazení kortikoterapie. HST (hormonální substituční léčba) zvažována nebyla. Denzitometrie nebyla provedena, prevence kalcium a vitamínem D zajištěna nebyla. K nám přišla s rentgenologickým nálezem kompresí obratlů Th 11, 12 a L5. Vzhledem ke klinickému stavu bylo posouzení výškových změn obtížné. Denzitometricky je páteř prakticky neinterpretovatelná, na krčcích kosti stehenní a předloktí nález v normě. Pacientka nebyla indikována k neurochirurgické intervenci. Metabolicky jsme našli potlačené markery osteoformace a vysoké markery osteoresorpce, hladina vitamínu D byla pouze 20 nmol/l, hladina parathormonu zvýšená. Vertebrogenní potíže nemocné byly zvladatelné běžnou analgetickou terapií. Pacientka po normalizaci fosfokalciového metabolismu, nasazení antiresorpční terapie a detrakci kortikoidů, sice nadále v invalidním důchodu, ale schopná běžných denních samoobslužných činností mimo vozík.

Pacientka N. L., 64 let, s negativní rodinnou anamnézou pro osteopatie, od dětství sledovaná pro psoriázu, jinak vážněji nestonala. Pacientka je nullipara, klimax prodělala v 56 letech. Pracovala jako úřednice, nikdy nekouřila. V roce 1992 jí byla diagnostikována psoriatická artritida, začala užívat prednison v dávce 5 mg denně, tuto dávku dostávala beze změny dalších 20 let. Prodělala aseptickou nekrózu pravé kyčle, a proto byla před 4 roky převedena na léčbu Humirou. K denzitometrickému vyšetření nikdy nedošlo, nedostávala kalcium, D vitamín v kapkách pouze poslední 4 roky od skončení terapie kortikoidy a po prodělané osteonekróze. K nám byla odeslána pro významný

vertebrogení algický syndrom a nález kompresivní zlomeniny obratle L2, která vznikla zcela bez traumatu. Páteř nelze denzitometricky vyšetřit pro deformační a degenerativní změny, na krčku kosti stehenní je nález BMD v pásmu osteoporózy, na předloktí též. RTG snímek dokumentuje kompresivní zlomeninu L2 až do obrazu vertebra plana. Pacientka je výrazně křehkého somatotypu, vysoká 160 cm a vážící 51 kg, zjevně sarkopenická. V laboratorním obraze jsme neshledali patologické hodnoty, v pásmu normy byly i hladiny vitamínu D. Zahájili jsme kombinační substituční terapii kalcie a vitamínem D a přidali bisfosfonáty.

Z právního hlediska je pro všechny popsané případy společné podezření na existenci příčinné souvislosti mezi podáváním kortikoidů a rozvojem GIOP, provázené vznikem zlomenin, nejčastěji pak kompresivních zlomenin obratlů. Skutečnost, že v České republice jsou perorální kortikoidy registrovány ve formě řady léčivých přípravků, jde tedy prakticky vždy o použití registrovaného léčivého přípravku, věc z právního hlediska značně zjednodušuje. Na prezentované případy proto lze nahlížet zejména s ohledem na dikci speciálního právního předpisu, a to zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (ZOL), přičemž relevantní je zejména dikce ustanovení § 7 odst. 1 písm. a) a b) a § 8 odst. 4 a 5 ZOL. Podle ustanovení § 7 odst. 1 písm. a) ZOL jsou osoby zacházející s léčivy povinny dbát na maximální prospěšnost léčiv při jejich použití a omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na zdraví člověka, podle ustanovení § 7 odst. 1 písm. b) ZOL jsou osoby zacházející s léčivy povinny dodržovat pokyny k zacházení s léčivým přípravkem podle souhrnu údajů o přípravku, pokud ovšem nejde o používání léčivých přípravků podle § 8 odst. 3 až 5 ZOL. Ustanovení § 8 odst. 4 ZOL pak stanoví, že ošetřující lékař může, pokud není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Ustanovení § 8 odst. 5 ZOL mj. stanoví, že poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví, nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným v odstavci 4.

Zásadní závěr plynoucí z dikce ustanovení § 8 odst. 4 a 5 je tedy ten, že došlo-li v důsledku použití registrovaného léčivého přípravku ke škodě, respektive k újmě na zdraví pacienta, nebo dokonce k jeho usmrcení, vyplývá odpovědnost zdravotnického zařízení za takový následek již ze skutečnosti, že použitý registrovaný léčivý přípravek byl použit způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, a to i pokud byl takový způsob použití dostatečně odůvodněn vě-

deckými poznatky. To samé pak samozřejmě platí tím spíše, pokud takový způsob použití vědeckými poznatky ani dostatečně odůvodněn nebyl.

Například souhrn údajů o přípravku Prednison 5 Léčiva, resp. Prednison 20 Léčiva, jakožto jednoho z typických zástupců perorálních kortikoidů, obsahuje celou řadu zcela jednoznačných pokynů pro použití, stejně jako celou řadu doporučení, a to jak pro specifické klinické situace, tak i obecnější povahy. Pouze pro ilustraci lze uvést, že u starších pacientů je před zahájením dlouhodobé terapie doporučeno provedení rtg vyšetření hrudníku, rovněž tak je doporučována profylaxe osteoporózy, jež je označena za zvláště důležitou, pokud jsou přítomny další rizikové faktory, včetně familiární predispozice, pokročilého věku, postmenopauzálního stavu, nedostatečného příjmu bílkovin a vápníku, nadměrného kouření, nadměrné konzumace alkoholu a nedostatku fyzické aktivity, přičemž profylaxe osteoporózy je založena na dostatečném příjmu vápníku a vitamínu D.

Obecně lze konstatovat, že pokud byl v konkrétním případě určitý registrovaný léčivý přípravek použit způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, prokázání takové skutečnosti nečiní v případě soudního sporu větších potíží, a často ani nejde o otázku odbornou, k jejímuž zodpovězení by bylo potřeba ustanovovat znalce. Souhrn údajů o přípravku je totiž podle ustanovení § 3 odst. 1 ZOL součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, tedy součástí rozhodnutí vydaného příslušným orgánem, z něhož soud v občanském soudním řízení podle ustanovení § 135 odst. 2 občanského soudního řádu vychází.

V nejobecnější rovině lze na použití určitého registrovaného léčivého přípravku způsobem nesouladným se souhrnem údajů o přípravku, a zejména způsobem neodůvodněným vědeckými poznatky, nahlížet rovněž jako na porušení povinnosti poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni, ve smyslu ustanovení § 45 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, a především jako na porušení povinnosti provádět jakýkoliv zákrok v oblasti péče o zdraví v souladu s profesními povinnostmi, ve smyslu článku 4 Úmluvy o lidských právech a biomedicíně č. 96/2001 Sb. m. s., jakožto právního předpisu specificky upravujícího poskytování zdravotních služeb nejvyšší, resp. ústavní úrovně, s aplikační předností před zákonem (na základě čl. 10 Ústavy). Porušení uvedených ustanovení bývá v soudní praxi někdy označováno jako postup „non lege artis“, zároveň je však třeba upozornit, že pojem „lege artis“ je natolik významově tvárný a v soudních síních opakovaně spíše již jen jako úsměvné zaklínadlo, než jako pádný argument, že nesrovnatelně podstatnější je reálný, objektivní soulad, či nesoulad určitého postupu s dikcí relevantního právního předpisu, v kontextu zde diskutované problematiky

zejména ZOL, odkazujícího na příslušný souhrn údajů o přípravku.

V obecné rovině lze pak na ignorování pokynů a doporučení obsažených v souhrnu údajů o přípravku rovněž nahlížet jako na porušení obecné prevenční povinnosti, vyjádřené v ustanovení § 2900 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, podle nějž je každý, vyžadují-li to okolnosti případu, povinen počínat si při svém konání tak, aby nedocházelo k nedůvodné újmě na životě či zdraví.

Každopádně však, právě vzhledem k existenci podrobných a jednoznačných souhrnů údajů o přípravku, bývá dominantní otázkou v tomto typu sporů mnohem častěji existence příčinné souvislosti mezi podáváním konkrétního léčivého přípravku, a pacientem, nyní již žalobcem, tvrzenými následky, než samotný nesoulad se souhrnem údajů o přípravku. V této souvislosti je však třeba připomenout jednu ze základních zásad soukromého práva, explicitně vyjádřenou v ustanovení § 6 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, že totiž nikdo nesmí těžit ze svého nepoctivého nebo protiprávního činu, ani z protiprávního stavu, který vyvolal, nebo nad kterým má kontrolu.

Pokud se tedy nyní, po určitém teoretickém úvodu, vrátíme například ke shora uvedené kazuistice pacientky K. S., 46 let, kuřačky, již byl v únoru 2016 nasazen Prednison v dávce zprvu 40 mg denně, posléze v dávce 20 mg denně, již byla v létě 2016 denzitometricky diagnostikována osteoporóza, již však přesto byly kalcium a vitamín D nasazeny teprve až v prosinci 2016, potom je dlouhodobý nesoulad způsobu podávání přípravku Prednison se souhrnem údajů o přípravku Prednison 20 Léčiva, evidentní, stejně tak, jako je evidentní i **dlouhodobé porušování povinnosti poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni, dlouhodobé porušování povinnosti poskytovat zdravotní péči v souladu s profesními povinnostmi a dlouhodobé porušování obecné prevenční povinnosti.** Případná argumentace zdravotnického zařízení nejistotou, zda by ke vzniku kompresivních obratlových zlomenin nebylo u pacientky došlo, i pokud by prednison nebyl pacientce způsobem nesouladným se souhrnem údajů o přípravku vůbec podáván, pak naráží na skutečnost, že tuto nejistotu vyvolalo svým nesprávným postupem samo zdravotnické zařízení, jež se z ní nyní snaží těžit. Obdobným způsobem lze z právního hlediska nahlížet i na řadu dalších shora prezentovaných kazuistik.

Z hlediska pacienta, resp. žalobce, je nejkomplikovanější situací taková, kdy se na jeho léčbě postupně či paralelně spolupodílelo několik zdravotnických zařízení, jež se mohla spolupodílet na vzniku výsledné újmy. Problémem bývá zejména prokázání průběhu vzájemné komunikace participujících zařízení, neboť argumentace předpokladem převzetí pacienta do péče

jiným zařízením či specialistou (endokrinologem, osteologem, revmatologem, neurologem, praktickým lékařem atd.) je častá, nejednou navíc doložená vzájemně si odporujícími záznamy v dokumentaci zúčastněných.

Obecně však lze konstatovat, že soudní spory pacientů se zdravotnickými zařízeními vyvolané nesprávným, resp. souhrnu údajů o přípravku odporujícím podáváním léčivých přípravků, nejsou nijak vzácné, a vzhledem k jednoznačné dikci dotčených souhrnů údajů o přípravku ani nijak zvlášť komplikované. Zatím jde však spíše o případy rychle nastupujících následků v oblasti kardiologie (předávkování draslíkem, digitalisem), hematologie (předávkování imunosupresivy, cytostatiky) a oftalmologie (komplikace po nitroočním podání léčiv určených k podání nitrožilněmu).

GIOP, resp. následky nevhodně zvolené léčby kortikoidy obecně, **zatím** stojí mimo tento hlavní proud soudních sporů, souvisejících s podáváním léčiv. Z možných následků se jako nejzávažnější pochopitelně jeví kompresivní zlomeniny obratlů s potenciálně fatálními neurologickými důsledky, demonstrovatelné na shora uvedeném případě pacienta U. J., 29 let. **Nároky takto postižených pacientů, zejména došlo-li k jejich postižení v produktivním věku, přitom mohou v souhrnu dosáhnout i desítek milionů korun,** vezme-li do úvahy, že krom spíše (nikoliv však nutně) jednorázového odškodnění bolestí a ztížení společenského uplatnění (překážky lepší budoucnosti, resp. trvalých následků), má poškozený rovněž nárok na náhradu účelně vynaložených nákladů spojených s péčí o své zdraví, o svou osobu a o svou domácnost (a to často vynakládaných po dobu desítek let, s věkem a inflací navíc narůstajících), a rovněž nárok na náhradu za ztrátu na výdělků, později na důchodu (často rovněž vznikající po dobu desítek let, rovněž s inflací narůstajících), krom řady dalších nároků.

Jedním z cílů tohoto článku tedy je přispět včasným varováním k tomu, aby problematika GIOP i nadále zůstala mimo hlavní proud soudních sporů pacientů a zdravotnických zařízení, a to především díky její adekvátní prevenci a včasné diagnostice. Takový stav je nepochybně v bytostném zájmu obou zúčastněných stran.

Literatura

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–899.
2. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105–111.
3. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *NEJM* 2001;345:941–947.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.

5. Angel A, Guglielmi G, Dovio A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy- a cross sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253–259.
6. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835–1841.
7. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H et al. Effects of low- dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005;20:464–470.
8. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis – a reexamination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033–4041.
9. Doga M, Bonadonna S, Giustina A. Glucocorticoids and bone-cellular, metabolic and endocrine effects. *Hormones* 2004;3:184–190.
10. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and in human. *Endocr Rev* 1998;19:717–797.
11. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.
12. Royal College of Physicians. Glucocorticoid induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London 2002.
13. Weinstein RS. Glucocorticoid induced bone disease. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th ed., 2013, p 475.