

Trombotická mikroangiopatie z pohledu nefrologa

Trombotic microangiopathy – a nephrologists' view

J. Vachek¹, O. Zakiyanov¹, V. Motáň², V. Tesař¹

¹Klinika nefrologie I. LFUK a VFN v Praze

²Transfuzní oddělení, Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice a. s.

Článek lze stáhnout zde:



Informace o stahování QR kódů naleznete na: www.qr-kody.cz/qr-ctecka



Souhrn: Trombotická mikroangiopatie (TMA) je syndrom charakterizovaný hemolytickou anémií s fragmentací erytrocytů v periferní krvi, trombocytopenií způsobenou zvýšenou agregací trombocytů a jejich konzumpcí, poruchami mikrocirkulace vyvolanými přítomností mikrotrombů. Okluze cév vede k ischemii tkání a orgánů, což vede k difuznímu funkčnímu postižení různých orgánů, nejčastěji pak centrální nervové soustavy, ledvin, srdce, plic a střeva. Mezi klasické trombotické mikroangiopatie řadíme dvě etiologicky odlišné klinické jednotky – trombotickou trombocytopenickou purpuru a hemolyticko-uremický syndrom. Sekundární TMA mohou být způsobeny některými léky, infekcemi, maligními onemocněními, systémovými chorobami nebo mohou souviset s těhotenstvím. Jedná se o vzácná onemocnění – v případě klasických TMA s udávanou incidencí 1–4 případy/milion obyvatel ročně. Vzhledem k různorodosti klinických projevů se však může s trombotickou mikroangiopatií setkat kterýkoli lékař. Pro osud pacienta je rozhodující včasná diagnóza a adekvátní terapie, v opačném případě je nemocný ohrožen rychlým selháním životních funkcí. Cílem sdělení je podat stručný přehled o trombotických mikroangiopatiích, upozornit na některé novinky v diagnostice a terapii a přispět ke zvýšení povědomí o těchto onemocněních, u nichž lze předpokládat, že nejsou vždy správně diagnosticky zařazena.

Klíčová slova: hemolyticko-uremický syndrom – trombotická trombocytopenická purpura – trombocytopenie – hemolytická anémie – výměnná plazmaferéza – eculizumab

Summary: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a syndrome characterised by haemolytic anaemia with fragmented red blood cells (schistocytes) in peripheral blood, thrombocytopenia caused by increased platelet aggregation and consumption, resulting in a disturbance of microcirculation caused by a formation of microthrombi. Vascular occlusion causes tissue and organ ischaemia that results in functional disorders of various organs, mainly the central nervous system, kidneys, heart, lungs and gut. Idiopathic TMAs include two etiologically distinct categories known as thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. Secondary TMAs may be caused by certain drugs, infections, malignancies, systemic diseases, or associated with pregnancy. TMA is a rare disease; the reported incidence rates of idiopathic TMA range from one to four patients per million persons year. However, due to the heterogeneity of clinical symptoms, any physician can come across patients suffering from TMA. Timely diagnosis and appropriate treatment are crucial for the outcome of the patients, otherwise the affected patients are threatened with rapid progressive decline of vital functions. This article aims to provide a brief overview of thrombotic microangiopathies and highlights certain novel diagnostic and therapeutic approaches. In addition, the article helps increase general awareness of these diseases, specifically in view of possible difficulties in diagnosis and classification of clinical categories of TMAs.

Key words: haemolytic uremic syndrome – thrombotic thrombocytopenic purpura – thrombocytopenia – haemolytic anaemia – plasma exchange – eculizumab

Mezi klasické trombotické mikroangiopatie (TMA) se řadí dvě málo častá, ale závažná onemocnění – trombotická-trombocytopenická purpura (Moschcowitzův syndrom – TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (Gasserův syndrom – HUS) s dalšími klinickými podjednotkami (tab. 1) [1,2]. V posledních le-

tech byl učiněn značný pokrok v poznání patogeneze těchto etiologicky různorodých onemocnění chápaných dříve jako jedna klinická jednotka (tzv. TTP/HUS). To umožnilo kromě odhadnutí prognózy nemoci i zavedení diferencované terapie, jež se dosud řídila spíše empirií a v řadě případů byla spojena s neuspo-

kojivými výsledky, vysokou mortalitou a závažnými komplikacemi [1,3].

Nejvýznamnějším pokrokem je zavedení inhibitorů aktivity komplementu (eculizumab), jež dramaticky zlepšily prognózu některých nemocných [4].

Vedle těchto primárních forem TMA existují i sekundární formy, které

Tab. 1. Zjednodušené rozdělení trombotických mikroangiopatií [1,3–5].

Tab. 1. Simplified distribution of thrombotic microangiopathies [1,3–5].

Klasické trombotické mikroangiopatie

Klinická jednotka	Patofyziologický podklad	Poznámka
Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)	nedostatečná aktivita zinkové metaloproteinázy ADAMTS13, která štěpí multimery von Willebrandova faktoru a brání tak trombogenezi v mikrocirkulaci	častěji postiženy ženy, při nezahájení adekvátní léčby mortalita až 90 %, postižení ledvin méně časté a obvykle málo závažné
Kongenitální TTP (Upshaw-Schulmanův syndrom – USS)	nedostatečná aktivita ADAMTS13 způsobená genovým defektem – vrozené mutace genů pro metaloproteinázu ADAMTS13	
Získaná TTP (Moschcowitzův syndrom)	protilátky proti ADAMTS13	podobně jako u jiných autoimunitních chorob neznámá etiologie onemocnění, nárůst po zavedení ticlopidinu a clopidogrelu
Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)		
Kongenitální HUS	vrozený defekt komplementu	Atypický HUS (aHUS; (diarrhoea non-associated HUS – D – HUS)) – změny v systému komplementu (jsou známy četné mutace/genové polymorfizmy), výsledkem je zvýšená aktivace alternativní cesty (deregulace) komplementu a poškození endotelu v popředí klinického obrazu je akutní selhání ledvin, častá recidiva po transplantaci ledviny
Získaný (sporadický) HUS	autoprotiilátky proti složkám komplementu deficience faktoru H (protein regulující komplement)	
Postinfekční	bakteriální toxiny patogenní bakterie produkují velké množství Shiga toxinu, který prochází střevní mukózou, následně dochází k endotelové lézi a uvolňování protrombogenních faktorů ultravelkých multimerů vWF	Typický HUS (diarrhoea-associated HUS – D + HUS) – častá komplikace průjmového onemocnění způsobeného infekcí toxin-produkujícími kmeny <i>E. coli</i> (nepasterizované mléko, neupravené maso), především u dětí v popředí klinického obrazu je akutní selhání ledvin (postiženy jsou především glomerulární kapiláry a renální arterie)
Chorobné stavy asociované se sekundárními trombotickými mikroangiopatiemi		
Infekce (vč. HIV)	poškození endotelu	
Léky (cytostatika, kalcineurinové inhibitory – cyklosporin A, clopidogrel...)		
Stavy po transplantacích		
Systémová onemocnění (maligní hypertenze, systémový lupus erythematodes, sklerodermie, vaskulitidy, antifosfolipidový syndrom...)	neznámý	
Stavy spojené s těhotenstvím (HELLP syndrom, EPH gestóza)	neznámý	
Infiltrace kostní dřeně nádorovými buňkami		

mohou být vyvolány léky, infekcemi, maligními onemocněními nebo mohou souviset s těhotenstvím.

Vyšetřovací metody

V anamnéze se zaměřujeme především na následující údaje: všechna prodělaná onemocnění, možné vyvolávající příčiny (nádory, infekce, systémová onemocnění, transplantace, těhotenství, podrobná léková anamnéza). Nezapomínáme na rodinnou anamnézu pro možnost hereditární formy onemocnění [1,6–8].

Laboratorně vyšetřujeme krevní obraz s diferenciálním rozpočtem včetně retikulocytů, fragmentocytů (schistocytů), haptoglobinu, volného hemoglobinu, bilirubinu a Coombsova testu. První známkou hemolýzy může být vzestup sérové laktátdehydrogenázy (LDH). K potvrzení nebo vyloučení orgánového poškození indikujeme podle klinického obrazu zpravidla vyšetření uvedené v tab. 2.

Při podezření na TTP vyšetřujeme aktivitu ADAMTS13 (cave – odběr je potřeba provést před podáním plazmy či transfuzního přípravku obsahujícího plazmu), antigeny, specifické protilátky a inhibitory, dále aktivitu von Willebrandova faktoru; při suspekci na HUS provádíme bakteriologická vyšetření, průkaz toxinů (*E. coli*, *Shigella*) a dále vyšetření komplementu (C3, C4, CH50 a další složky). Rozsah vyšetření konzultujeme se specializovaným hematologem [1,3,8].

Principy terapie TMA

Z etablovaných terapeutických možností máme k dispozici výměnnou plazmaferézu. Efekt spočívá v eliminaci protilátek a imunokomplexů, doplňujeme ADAMTS13 a normální von Willebrandův faktor, jde o iniciální terapii všech forem TMA s výjimkou typického HUS [9]. Zároveň metoda umožňuje podání velkých objemů plazmy. Plazmaferéza se provádějí denně do normalizace počtu trombocytů a LDH. Alternativou je podávání

Tab. 2. Vyšetřovací metody k vyloučení nebo potvrzení orgánového poškození při TMA.

Tab. 2. Examination methods to exclude or confirm organ damage in TMA.

centrální nervová soustava	CT mozku, magnetická rezonance, EEG, neurokognitivní vyšetřovací metody, event. S100 beta
ledviny	sérový kreatinin, vypočtená glomerulární filtrace, clearance kreatininu, odpady moči, močový nález (moč a sediment), renální biopsie při dominujícím renálním poškození, umožňuje-li to počet trombocytů
srdce	EKG, troponin, BNP, echokardiografie
plic	SpO ₂ , rentgen hrudníku, HRCT plic, spirometrie a difuze
pankreas	sérová amyláza a lipáza, glykemie, sonografie, CT
koagulopatie	rozšířená koagulace, antifosfolipidové protilátky
specifická vyšetření	těhotenský test (hCG)
virologie (sérologie hepatitid, HIV)	
vyšetření štítné žlázy	
odběr krve do biobanky	
Při podezření na TTP vyšetřujeme aktivitu ADAMTS13 (cave – odběr je potřeba provést před podáním plazmy či transfuzního přípravku obsahujícího plazmu), antigeny, specifické protilátky.	

čerstvě mražené plazmy, kdy takto doplňujeme ADAMTS13 a komplement, této možnosti se využívá zvláště při kongenitálním deficitu. Podávání plazmy je spojeno mj. s riziky alergických a infekčních komplikací, preventivně před terapií podáváme antihistaminika a glukokortikoidy [1–3,8].

Mechanismem účinku glukokortikoidů a rituximabu je imunosuprese, ta je účinná při přítomnosti autoprotilátek proti ADAMTS13 a komplementu. Rituximab je u TTP velmi efektivní, remise je dosaženo u většiny pacientů během tří týdnů [8,9]. Pro úplnost je třeba zmínit možnost splenektomie, jež má za následek eliminaci paměťových a T buněk, provádí se jen v případě refrakterní TTP. Podpůrná terapie zahrnuje intenzivní péči, náhradu funkce ledvin zpravidla hemodialýzou a transfuze erytrocytů [8]. Individuálně lze zvážit podávání protidestičkových léků (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel, prasugrel) k potlačení trombogeneze. Naopak podávání trombo-koncentrátů lze přirovnat k přilévání oleje do ohně a mělo by být ome-

zeno jen na zvláště těžké případy trombocytopenie.

Pro léčbu atypického hemolyticko-uremického syndromu je k dispozici nové léčivo eculizumab [4,10,11] – humanizovaná monoklonální protilátka proti komplementárnímu faktoru C5, která rychle normalizuje laboratorní parametry a zlepšuje renální funkci. Problémem je extrémně vysoká cena, nutnost dlouhodobého podávání a zvýšené riziko infekčních komplikací (především meningokokové meningitidy) – jde o důsledek blokády terminální cesty aktivace komplementu [11].

Kazuistika

Pětačtyřicetiletá nemocná bez závažnější osobní anamnézy byla přijata během vánočních svátků na krajské gastroenterologické pracoviště pro abdominalgie se zvracením a mírnou hepatopatií charakteru parenchymatózní hepatální léze. Během několika hodin po přijetí došlo k rozvoji oligurie, po vyloučení subrenální obstrukce byla indikována akutní dialýza. Pro po-

dezření na rychle progredující glomerulonefritidu byla pacientka přeložena na naši kliniku k určení diagnózy a k terapii. Laboratorně byla zjištěna progredující anémie (Hb 80 g/l) a trombocytopenie (vstupně $67 \times 10^9/l$), současně byly zachyceny zvýšené schistocyty (fragmentocyty) a rovněž známky hemolýzy (elevace LDH, vyšší bilirubin, spotřebovaný haptoglobin, zvýšené retikuloocyty, negativní Coombsův test, INR a aPTT v normě), neurologická symptomatika přítomna nebyla. Na základě klinického obrazu a výsledků laboratorních vyšetření byla vyslovena suspekce na TMA, byly zahájeny plazmaferézy proti plazmě a podány kortikoidy (metylprednizolon iniciálně 250 mg/den s postupným převodem na p.o. formu). Pro trvající renální selhávání a hyperhydrataci bylo pokračováno v hemodialyzační léčbě.

Před zahájením plazmaferéz byl proveden odběr plazmy do citrátu za účelem dalšího vyšetření (ADAMTS13, membránový kofaktorový protein). Protože však pacientka byla přijata ve sváteční den, byl vzorek poslán do laboratoře se žádostí o zamrazení, aby bylo možné jej vyšetřit nejbližší pracovní den – bohužel však došlo k jeho znehodnocení. Vyšetření dalšího vzorku, odebraného po zahájení plazmaferéz, již nebylo validní.

Již po šesti plazmaferézách došlo k normalizaci trombocytů, jaterních enzymů, obnovení diurézy a celkové stabilizaci stavu, pacientka byla bez jakýchkoli krvácivých projevů. Částečné zlepšení renálních funkcí umožnilo snížení frekvence hemodialýz na dvakrát týdně s vizí postupného prodloužení mezidialyzačních intervalů, pacientka byla v celkově dobrém stavu propuštěna do péče hemodialyzačního střediska krajské nemocnice a pravidelně kontrolována na našem pracovišti. Případ pacientky byl uzavřen jako atypický HUS s dobrou odpovědí na terapii výměnnými plazmaferézami.

Po třech měsících od přijetí do nemocnice se hladina sérového kreatininu stabilizovala na 148 $\mu\text{mol/l}$, clearance kreatininu byla 48 ml/min – ustálila se tedy ve stadiu CKD 3A, bylo tedy možné hemodialyzační léčbu ukončit. K další kontrole na naše pracoviště pacientka již nepřišla a nepodařilo se nám ji kontaktovat ani přes spádové hemodialyzační středisko, její další osud nám není znám.

Závěr

TMA je charakterizována hemolytickou anémií s fragmentací erytrocytů v periferní krvi, trombocytopenií způsobenou zvýšenou agregací trombocytů a jejich konzumpcí a poruchami mikrocirkulace trombotické etiologie s následným difúzním funkčním postižením CNS, ledvin, srdce, plic a střeva. TMA patří ke vzácným onemocněním, lze se však oprávněně domnívat, že v některých případech ujdou pozornosti. Z pohledu nefrologa je nutné zdůraznit, že k rutinnímu laboratornímu vyšetření pacienta se zvýšenou hladinou sérového kreatininu patří i stanovení LDH (laktátdehydrogenázy), protože může jít o první projev hemolýzy. Pak je nutné v rámci diferenciální diagnostiky pomýšlet i na onemocnění z okruhu TMA, např. HUS. K dalším varovným (nicméně nespecifickým) klinickým příznakům, jejichž přítomnost by měla rovněž vést k podezření na TMA, patří bolesti hlavy, kvantitativní nebo kvalitativní poruchy vědomí, případně jiné neurologické symptomy; dále jakékoli dysfunkce srdce, plic nebo střeva a krvácivé projevy (sufuze, petechie). Samozřejmostí by měl být pečlivý odběr vegetativní anamnézy a dotaz na prodělané průjmy, dále je nutné při odběru anamnézy a vyšetřování pacienta zvažovat i další možné příčiny TMA (např. léky, nádorové onemocnění, systémové choroby, infekci HIV). Pacienta s TMA je třeba co nejdříve odeslat na specializované pracoviště, které zahájí co nejdříve léčbu a doplní další potřebná vyšetření.

Výměnná plazmaferéza a substituce čerstvě mraženou plazmou může vést k restauraci renálních funkcí, naopak při neadekvátní léčbě je vysoké riziko fatálního vyústění. Přestože plazmaferéza a substituce plazmou vede u velké části pacientů k výraznému zlepšení stavu, jde často jen o symptomatický postup, navíc spojený s některými riziky. Pro léčbu některých nemocných s atypickým HUS je k dispozici nový lék eculizumab, další terapeutické modality jsou zatím ve fázi klinických studií.

Literatura

1. Nangaku M, Nishi H, Fujita T. Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(2): 107–114.
2. Tsai HM. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Rev Med* 2006; 57: 419–436.
3. Adler M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Thrombotic thrombocytopenic purpura – an often missed diagnosis. *Rev Med Suisse* 2014; 10(452): 2280–2284.
4. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
5. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 541–544.
6. Knoebl P. Blood coagulation disorders in septic patients. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160(5–6): 129–138. doi: 10.1007/s10354-009-0738-9.
7. Merayo-Chalico J, Demichelis-Gómez R, Rajme-López S et al. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: a case control study. *Thromb Res* 2014; 134(5): 1020–1027. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.005.
8. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169(1): 7–13. doi: 10.1007/s00431-009-1039-4.
9. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic

syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3): 451–457. doi: 10.1007/s00467-014-2948-7.

10. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(3): 565–572. doi: 10.1093/ndt/gft470.

11. Cullinan N, Gorman KM, Riordan M et al. Case report: Benefits and challenges of long-term eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2015; 135(6): e1506–e1509. doi: 10.1542/peds.2014-3503.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 10. 6. 2015

Přijato/Accepted: 17. 6. 2015

MUDr. Jan Vachek

Klinika nefrologie

1. LF UK a VFN v Praze

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

jan.vachek@gmail.cz



MUDr. Jan Vachek

MUDr. Jan Vachek se narodil v roce 1981 v Praze, studium na 3. lékařské fakultě UK ukončil v roce 2007. Část studia absolvoval v rámci programu Erasmus/Sokrates na berlínské lékařské fakultě Charité, kromě toho se zúčastnil několika dalších pre- a postgraduálních studijních pobytů a stáží. Po studiu pracoval na interním oddělení pražské nemocnice ve Vysočanech – Clincium a.s., po dvou letech přešel na Klinikou nefrologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, kde pracuje dosud. Kromě toho externě spolupracuje s hemodialyzačním střediskem a interním oddělením Klatovské nemocnice, a.s., hemodialyzačním střediskem B. Braun Avitum a obecně prospěšnou společností Alzheimercentrum, vykonává pohotovostní služby na Společném interním příjmu Všeobecné fakultní nemocnice. Pod vedením prof. Tesaře

a MUDr. Ciferské se věnuje postgraduálnímu studiu v oboru farmakologie a toxikologie. Atestoval s pochvalou z vnitřního lékařství v roce 2013. Ve stejném roce vydal monografii *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení* (Vachek, Tesař, Zakiyanov, Maxová), oceněnou Českou internistickou společností, je autorem publikace o historii inzulinu (*Příběh inzulinu*, 2009). Publikuje v domácím i zahraničním odborném tisku.



**ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST**



**STABILNÍ
A PERSPEKTIVNÍ
PARTNER**



Probiotický lék ENTEROL®

Saccharomyces boulardii



NOVINKA
velké balení
ENTEROL®
50 tobolek

K léčbě i prevenci kolitidy, včetně kolitidy způsobené Clostridium difficile⁽¹⁾

ZALOŽENO NA DŮKAZECH



ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU ENTEROL

LEČIVÁ LÁTKA Saccharomyces boulardii siccatus 250,0 mg (odpovídá minimálně 1x10⁹ životaschopných buněk). Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. **INDIKACE** Přípravek je indikován k podpoře léčby akutního infekčního průjmu u dětí i dospělých, k léčbě i prevenci kolitidy a průjmů způsobených antibiotiky. Současně s vancomycinem a metronidazolem se používá k léčbě kolitidy způsobené Clostridium difficile. Je určen k prevenci kojenčeských průjmů a podpoře léčby syndromu dráždivého tračníku. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ** Dospělí a děti od 4 let obvykle užívají 1 nebo 2 tablety jednou nebo dvakrát denně, děti do 4 let 1 až 2 tablety denně. Dospělí a děti od 4 let obvykle užívají 1 nebo 2 sáčky jednou nebo dvakrát denně, děti do 3 do 4 let 1 až 2 sáčky denně. Tablety se polykají celé a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny. Při podání kojencům a dětem do 3 let je třeba tablety otevřít a jejich obsah smíchat s vodou, obilným nápojem, potravou nebo s potravou v kojenčeské lžvi. Obsah tablety lze smíchat s tekutinou nebo potravou i u pacientů, kteří mají problémy s polykáním celých tobolek. Pacienti, kteří mají problém s polykáním tobolek či s charakteristickým zápachem obsahu tablety, a děti od 3 let mohou též užívat Enterol ve formě prášku pro přípravu suspenze. Obsah sáčku se smíchá s vodou, obilným nápojem nebo potravou. Vzhledem k obsahu syntetického aromatu v sáčku s práškem je lépe podávat kojencům a dětem do 3 let přípravku Enterol tablety. V takovém případě je nutné tablety otevřít a jejich obsah smíchat s vodou, nápojem, potravou nebo nasypat do potravy v kojenčeské lžvi. Přípravek se nesmí zapíjet ani smíchat s velmi studeným nebo velmi teplým nápojem ani potravou! Nesmí se míchat s alkoholem! **KONTRAINDIKACE** Přípravek je kontraindikován při přecitlivělosti na některou složku suspenze a u pacientů s centrálním venózním katetrem. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ** Pokud příznaky přetrvávají po více než 2 dny léčby při rehydrataci a cestě podání (orální, intravenózní) musí být přizpůsobeny závažnosti průjmového onemocnění, věku a aktuálnímu zdravotnímu stavu pacienta. Saccharomyces boulardii je životaschopný mikroorganismus spojený s rizikem systémové mykotické infekce gastrointestinálním přenosem nebo kontaminací z rukou. Ojedinelé případy fungémie byly pozorovány u hospitalizovaných pacientů v těžkém stavu, a to velmi často s gastrointestinálním onemocněním nebo s centrálním venózním katetrem. Vzhledem k přítomnosti laktosy je přípravek kontraindikován u pacientů s vrozenou galaktosaemií, s glukosovým a galaktosovým malabsorbním syndromem nebo s deficitem laktázy. **INTERAKCE** Vzhledem k povaze přípravku nesmí být Enterol používán zároveň se systémovými parenterálními i perorálními antimykotiky. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ** Nejsou k dispozici spolehlivé informace o teratogenitě u zvířat. Klinicky nebyl zaznamenán fetotoxický ani malformační účinek. Vzhledem k nedostatku údajů se nedoporučuje užívání přípravku během těhotenství a kojení. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY** Během léčby může dojít k žaludečním a střevním obtížím (bolesti žaludku, plynatost, zácpa) nebo se mohou vyskytnout kožní alergické reakce (svědění, zarudnutí, kopřivka), které nevyžadují přerušení léčby. Ve výjimečných případech může u hospitalizovaných pacientů s gastrointestinálním onemocněním nebo s centrálním venózním katetrem dojít k fungémii. **DOBA POUŽITELNOSTI** 3 roky **UCHOVÁVÁNÍ** Žádné zvláštní podmínky uchování. **VELIKOST BALENÍ** Lahvička: 10 nebo 50 tobolek. Blister: 30 tobolek. Balení: 10 sáčků. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** BIOCODEX 7 avenue Gallieni 94250 Gentilly, Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)** 49/167/02-C, 49/168/02-C **DATUM REVIZE TEXTU** 4.12.2013

Enterol je lék k vnitřnímu užití ve formě tvrdých tobolek nebo sáčků. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej není vázán na lékařský předpis. Před doporučením si pečlivě prostudujte úplné informace o léčivém přípravku, které naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku.

(1) SPC



Zástupce pro ČR:
Akacia Group s.r.o.
Na Farkáně 1 136/17
150 00 Praha 5
e-mail: info@akacia.cz
www.akacia.cz