proLékaře.cz | 2.9.2025

https://doi.org/10.36290/csf.2024.011

Význam neurotropních vitaminů v prevenci a adjuvantní terapii periferní neuropatie pohledem farmaceuta

Ondřej Šimandl
EUC Lékárna, Poliklinika Malešice, Praha
Ústav farmakologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Periferní neuropatie představuje jedno z nejčastějších neurologických onemocnění periferního nervového systému. Dle současných statistik postihuje 2,4 % české populace, s věkem pak její prevalence dále narůstá. Možnosti její léčby jsou do značné míry omezené a její účinnost i tolerance farmakoterapie pacientem individuální. Nadějnou možnost prevence a využití v adjuvantní terapii u pacientů trpících tímto onemocněním představují neurotropní vitaminy, které podporují funkci neuronů a přispívají k jejich ochraně a regeneraci. Přesto, že diagnostika i léčba periferní neuropatie patří do rukou lékaře, role farmaceuta může být klíčovou nejen v oblasti zajištění účinné a bezpečné farmakoterapie a adherence k ní, ale rovněž v záchytu u rizikových osob navštěvujících lékárny. Primárním cílem článku je proto seznámit čtenáře s významem neurotropních vitaminů v prevenci a adjuvantní terapii periferní neuropatie a rolí farmaceuta v péči o pacienty trpící tímto onemocněním.

Klíčová slova: neurotropní vitaminy, periferní neuropatie, farmaceutická péče.

The importance of neurotropic vitamins in the prevention and adjuvant therapy of peripheral neuropathy – A pharmacist's comprehensive view

Peripheral neuropathy is one of the most common neurological diseases of the peripheral nervous system. According to current statistics, it affects 2.4% of the Czech population, and its prevalence continues to increase with age. The possibilities of its treatment are to a large extent limited, and its effectiveness and the patient's tolerance of pharmacotherapy are individual. Neurotropic vitamins, which support the function of neurons and contribute to their protection and regeneration, represent a promising possibility for prevention and use in adjuvant therapy for patients suffering from this disease. Despite the fact that the diagnosis and treatment of peripheral neuropathy belong to the doctor, the role of the pharmacist can be crucial not only in the area of ensuring effective and safe pharmacotherapy and adherence to it, but also in pre-screening of at-risk persons visiting pharmacies. The primary aim of the article is therefore to familiarize readers with the significance of neurotropic vitamins in the prevention and adjunct therapy of peripheral neuropathy, as well as the role of the pharmacist in the care of patients suffering from this condition.

Key words: neurotropic vitamins, peripheral neuropathy, pharmaceutical care.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie (PN) patří mezi nejčastější neurologická onemocnění periferního nervového systému. Může se jednat o postižení jednotlivých nervů nebo o jejich vícečetné systémové poškození, k němuž dochází v důsledku působení různých endogenních nebo exogenních vlivů (1).

V současnosti prevalence PN u obecné populace dosahuje asi 2,4 %, přičemž od páté dekády života míra jejího výskytu dále narůstá a do-

Mgr. Ondřej Šimandl
EUC Lékárna, Poliklinika Malešice, Praha
ondrej.simandl@seznam.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(2):80-87
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2024
Článek přijat po recenzích: 30. 5. 2024

proLékaře.cz | 2.9.2025

sahuje v těchto věkových kategoriích až k 8 % (1, 2). Nelze opomenout ani fakt, že jednou z významných subpopulací trpících PN představují diabetici, a to zejména v průmyslově vyspělých zemích.

Klasifikace PN dle distribuce na subtypy – např. mononeuropatie, polyneuropatie, plexopatie apod. má svůj diagnostický význam (3, 4), pro potřeby tohoto sdělení je však klíčové dělení dle etiopatogeneze a charakteru postižení samotných neuronů a jejich axonů. K rozvoji PN může dojít v důsledku axonální léze, tedy poškození neuronálního vlákna (axonální neuropatie), nebo z důvodu demyelinizačního procesu na této úrovni. V tomto případě dochází k poruše vedení vzruchu nervovým vláknem (demyelinizační neuropatie). U pacientů s chronickou či závažnou PN se oba tyto mechanismy nezřídka kdy vzájemně prolínají – z tohoto pohledu pak hovoříme o neuropatii smíšené.

Přehled možných příčin, které přispívají nebo přímo vedou k rozvoji PN uvádí tabulka 1. Nejedná se však vždy výhradně o stavy spojené s určitým konkrétním onemocněním. Na rozvoji PN se mohou významnou měrou podílet např. malnutrice, respektive karence některých nutričních složek včetně neurotropních vitaminů, či vrozené genetické vady (2–5).

Rozvoj PN může být indukován i některými léčivy. Dle literárních dat jsou farmaka příčinou polyneuropatie ve 2–4 % z celkového počtu všech typů neuropatií (5). Přehled některých, v klinické praxi používaných léčiv s neurotoxickým potenciálem vedoucím k rozvoji PN, uvádí tabulka 2.

Neurotoxicita spojená s užíváním těchto léčiv není spojována pouze s přímým poškozením nervů, může být rovněž zprostředkována léky indukovanou imunitní reakcí namířenou proti nervové tkáni. Ta vede k jejímu zánětlivému poškození, a to na různých anatomických úrovních (5–8). Například neurotoxicky působí deriváty platiny a vinca-alkaloidy na úrovni ganglionů zadních kořenů a drobných nervových vláken či myelinové pochev axonů, jiná léčiva, např. bortezomib, poškozují přímo mitochondrie neuronů a mikrotubuly. O riziku rozvoje neurotoxicity často rozhoduje dávka kumulativní, nikoli jednorázové podání daného léčiva.

Symptomatologie PN je velmi pestrá. Do značné míry o jejím charakteru rozhoduje míra a rozsah poškození nervové tkáně a zejména typ postižených vláken s ohledem na jejich funkci (3, 4). V případě poškození motorických vláken dochází často k oslabení svalové síly. Při poškození senzitivních vláken pacienti popisují potíže typu parestezie (porucha smyslového vnímání, která se projevuje jako brnění, mravenčení, svědění či pálení na kůži), alodynie (stav, kdy bolest vyvolá i podnět za normálních okolností nebolestivý) nebo dysestezie (poruchy vnímání dotyků) či úplnou ztrátu čití. U pacientů s autonomní neuropatií, kdy jsou postižena zejména vlákna neuronů vegetativního nervového systému, se můžeme setkat například s potížemi typu poruch pocení, ortostatické hypotenze, gastroparézy, poruchy evakuace močového měchýře či u mužů s erektilní dysfunkcí.

Diagnostika PN se opírá zejména o anamnézu a klinická vyšetření vč. fyzikálního vyšetření, biochemické analýzy vzorku krve, případně likvoru, či elektromyografii (2–4, 9). Cílem tohoto sdělení však není detailně popisovat proces diagnostiky PN, která spadá do odbornosti lékaře, respektive specializace neurologa.

Projevem periferní, ale i centrální neuropatie je i neuropatická bolest (NB) přesahující svým charakterem a intenzitou výše uváděné symptomy. Její prevalence je v běžné evropské populaci odhadována na 1,5–8 % (9). Dle typu primární příčiny, respektive onemocnění, se však míra jejího výskytu může lišit (2–4, 10). Například u pacientů s diabetem dosahuje více než 25 %, podobně je tomu i u pacientů, kteří prodělali herpetickou infekci (27 %). Naopak nižší je výskyt NB u pacientů se syndromem karpálního tunelu (3–10 %) či pacientů trpících roztroušenou sklerózou (2–6 %).

Farmakologická léčba neuropatie, a zejména pak NB, je do značné míry obtížná – její účinnost i tolerance se u jednotlivých pacientů může významně lišit (2, 4, 9, 10).

Tab. 1. *Etiopatogenetické faktory podílející se na rozvoji periferní neuropatie (výběr) (2, 4, 5)*

Nutriční faktory	
■ malabsorpce, malnutrice	■ deficit neurotropních vitaminů
Metabolické a endokrinní onemocnění	
■ diabetes mellitus ■ jaterní onemocnění, porfyrie	■ thyreopatie ■ urémie, chronická dialýza
Autoimunitní onemocnění	
■ Guillain Barrové syndrom ■ vaskulitidy	■ chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie ■ kryoglobulinemie
Infekční onemocnění	
■ herpetické viry ■ Ebstein-Barr virus ■ HIV-AIDS	■ Lymeská borelióza ■ záškrt
Systémová onemocnění pojiva	
■ revmatoidní artritida ■ sklerodermie	■ systémový lupus
Paraneoplastické děje	
■ karcinomy, solidní nádory	■ lymfom, mnohočetný myelom
Traumata	
■ mechanické poranění nervu	■ komprese nervu
Vrozené vady	
■ Charcot-Marie-Tooth choroba ■ Analfalipoproteinemie (Tangierská nemoc)	■ Fabryho nemoc
Toxické vlivy	
■ alkohol ■ arzen, olovo, rtuť, thalium	■ léčiva (viz tabulka 2) ■ organofosfáty, pesticidy

Tab. 2. *Léčiva s potenciálem vyvolat poškození nervové tkáně (výběr) (6, 7, 8)*

Cytostatika	
■ vinka-alkaloidy ■ taxany ■ platinové deriváty	■ chlorambucil ■ bortezomib
Imunosupresiva a antirevmatika	
■ takrolimus ■ cyklosporin B	■ leflunomid
Antiinfektiva	
■ fluorochinolony ■ isoniazid ■ tenofovir	■ nitrofurantoin ■ etambutol
Léčiva používaná v léčbě kardiovaskulárních onemocnění	
■ statiny a fibráty ■ inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	■ amiodaron
Neuropsychotropní látky	
■ amitriptylin[1]	■ fenytoin[1]
Varia	
■ pyridoxin[2]	■ selen, zinek[2]

[1]paradox – léčivo je též indikováno v terapii periferní neuropatie / neuropatické bolesti; [2]neurotoxicita je spojena s dlouhodobým užíváním supraterapeutických dávek

proLékaře.cz | 2.9.2025

Standardně v klinické praxi používaná analgetika nejsou často v terapii PN/NB, účinná. Potenciálu nesteroidních antiflogistik typu ibuprofenu, naproxenu či indometacinu lze však využít v situaci, kdy se na rozvoji NB podílí zejména zánětlivá složka (4, 9).

Přesto, že na nadnárodní úrovni neexistuje jednotný doporučený postup, jak přistupovat k farmakoterapii u pacientů s PN, nebo přesněji s NB, do značné míry je farmakoterapeutická strategie u různých doporučení blízká. tabulka 3. uvádí v přehledu českou variantu farmakoterapeutické strategie u bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie doprovázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí).

Jako snahu o určité farmakoterapeutické sjednocení lze vnímat metodické pokyny vydané Evropskou federací neurologických společností (EFNS; European Federation of Neurological Societies) již v roce 2006, které jsou průběžně aktualizovány dle principů medicíny založené na důkazech – naposledy v roce 2010 (11).

Dle českých doporučení patří mezi léčiva první volby indikovaná v terapii NB antiepileptika pregabalin a gabapentin charakterem svého působení náležící mezi modulátory α2δ podjednotky kalciových kanálů, dále tricyklické antidepresivum amitriptylin a moderní duální antidepresiva duloxetin a venlafaxin náležící do skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (1, 5). Druhou linii terapie pak představují opioidy vč. tramadolu.

Výše uvedený výčet léčiv indikovaných v terapii NB však není zdaleka kompletní. V klinické praxi se rovněž můžeme setkat, dle zvažované etiologie onemocnění, mimo jiné s podáváním dalších antiepileptik (např. lamotriginu, valproátu), kortikosteroidů, myorelaxancií či s topickou terapií kapsaicinem či lokálními anestetiky (1, 4, 10). Specifickou molekulou je pak kyselina thioktová, která je pro svůj významný antioxidační účinek a potenciál zlepšovat inzulinovou rezistenci indikována u pacientů s diabetickou polyneuropatií (1, 3). V případě adjuvantní terapie lze zvažovat i podávání rovněž antioxidačně působícího vitaminu E (tokoferol) či zejména neurotropních vitaminů skupiny B (thiamin, pyridoxin, kobalamin), které přímo přispívají k fyziologické funkci nervové tkáně, chrání ji a podporují její regeneraci.

Tab. 3. *Léčiva indikovaná v terapii bolestivé polyneuropatie (výběr) (2, 4, 10)*

Léčiva 1. volby	
■ pregabalin/gabapentin ■ duloxetin/venlafaxin	■ amitriptylin
Léčiva 2. volby	
■ tramadol samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem	■ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon)
Léčiva 3. volby	
■ karbamazepin ■ dextromethorfan	■ fenytoin ■ kyselina thioktová (u bolestivé diabetické polyneuropatie)

Přehled titrace dávek a možnosti kombinací vybraných léčiv indikovaných v terapii NB uvádí tabulka 4.

V případě mono- i kombinační terapie neuropatie je důležité rovněž respektovat možné kontraindikace, lékové interakce a rizika potenciálních nežádoucích účinků spojených s farmakoterapií (8, 10).

Stejně tak nelze z klinického pohledu opomenout nutnost průběžného monitorování terapie, hodnocení její efektivity a tolerance pacientem, a to obvykle v intervalu 4–8 týdnů (10).

Je-li příčina rozvoje PN známa a je-li to možné, je nutné symptomatickou terapii rozšířit o léčbu kauzální, tedy terapii potíží primárně vedoucích k rozvoji poškození nervové tkáně. V tomto případě pak kauzální terapie představuje léčbu primární, která je často rozšířena o terapii symptomatickou.

V případě diabetiků, respektive diabetické polyneuropatie, je to bezpochyby zlepšení kompenzace diabetu (13), u alkoholiků abstinence od něj (13) či u pacientů s klinicky významným deficitem neurotropních vitaminů jejich suplementace (14, 15). Opomenuta by neměla být ani odborná rehabilitace pod vedením zkušeného fyzioterapeuta (4).

Neurotropní vitaminy

Významnou roli v podpoře fyziologické funkce, ochraně a regeneraci nejen nervové tkáně sehrávají tzv. neurotropní vitaminy, kam řadíme vitamin B1 (thiamin), vitamin B6 (pyridoxin) a vitamin B12 (kobalamin) (4). Základní informace o těchto vitaminech uvádí tabulka 5.

Neurotropní vitaminy jsou pro lidský organismus esenciální. Pomineme-li schopnost střevních bakterií syntetizovat tyto vitaminy, ne však v dostatečném množství potřebném pro zajištění potřeb lidského organismu, nelze opomenout fakt, že člověk není schopen sám neurotropní vitaminy syntetizovat a musí je proto přijímat v ideálním případě formou pestré vyvážené stravy. Zejména pak v souvislosti s vitaminem B12 je důležité, aby součástí našeho jídelníčku byl dostatek kvalitních potravin živočišného původu (16, 18). Tento vitamin je totiž v rostlinné stravě přítomen jen ve velmi omezeném množství (např. luštěninách) a její výhradní konzumace tak nemůže v dostatečné míře pokrýt potřeby lidského organismu.

Význam neurotropních vitaminů a jejich přínos v oblasti podpory fyziologické funkce, ochrany a regenerace nervové tkáně uvádí obrázek 1

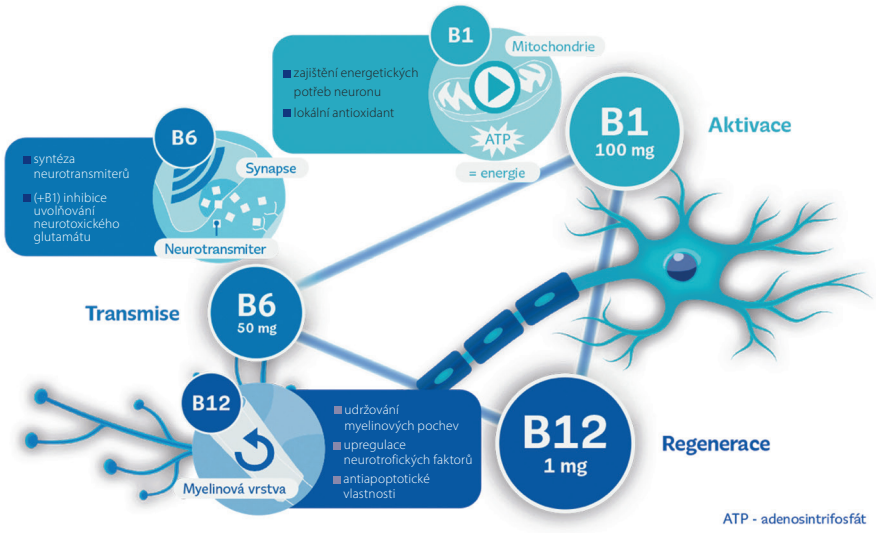
Tab. 4. *Nejčastěji užívaná léčiva v terapii neuropatické bolesti – titrace dávky a možnosti kombinační farmakoterapie (9, 10, 12)*

léčivo	iniciální dávka	Titrace dávky	maximální dávka	možnost kombinace
pregabalin	150 mg (ve 2–3 dávkách/den)	o 150 mg à 3–7 dnů	600 mg (ve 3, ev. 2 dávkách/den) CAVE: renální insuficience	+ TCA / SNRI
gabapentin	100–300 mg na noc	o 100–300 mg à 1–3 dny (až 3 dávky/den)	3600 mg (ve 3 dávkách/den) CAVE: renální insuficience	
amitriptylin	25 mg na noc	o 25 mg à 3–7 dnů	150 mg (ve 2 dávkách/den)	+ pregabalin / gabapentin
duloxetin	30–60 mg (ev. rozdělit do 2 dávek/den)	o 30–60 mg (2× denně) à 1 týden	120 mg (ve 2 dávkách/den) CAVE: hepatální / renální insuficience	
tramadol	200 mg (50 mg à 6 hodin)	o 50–100 mg à 3–7 dnů	400 mg (100 mg à 6 hodin)	+ pregabalin / gabapentin ev. + TCA / SNRI s opatrností

SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; TCA – tricyklická antidepresiva

proLékaře.cz | 2.9.2025

Obr. 1. *Vliv neurotropních vitaminů na podporu fyziologické funkce, ochrany a regenerace nervové tkáně (19)*



(18). Ze skutečností v něm i zdrojích (16–18) výše uvedených vyplývá, že neurotropní vitaminy působí v synergii nejen v oblasti funkce neuronů, ale potlačují rovněž procesy přispívající k demyelinizaci nervových vláken. Díky tomu působí přímo proti základním patofyziologickým mechanismům vedoucím k rozvoji neuropatie.

Thiamin sehrává důležitou roli v energetickém metabolismu neuronů a plní funkci lokálně antioxidačně působící látky (20). Pyridoxin podporuje syntézu neurotransmiterů (zejména kyseliny gama-aminomáselné, serotoninu a dopaminu) nutných pro fyziologickou neuroinhibiční regulaci. Společně s thiaminem pak přispívají k inhibici nadměrného uvolňování ve vyšších koncentracích neurotoxicky působícího glutamátu (21). A konečně kobalamin podporuje syntézu myelinu, a tedy i udržení a regeneraci myelinových pochev nutných pro rychlé a správné šíření nervových vzruchů. Dále jsou tomuto vitaminu připisovány antiapoptotické účinky a schopnost upregulace některých neurotrofických faktorů (22).

Projevy deficitu neurotropních vitaminů, které mohou mít pro lidské zdraví významný klinický dopad, byly již popsány v tabulce 5. Velmi důležité je však upozornit na to, že se v klinické praxi můžeme, vzájemné provázanosti těchto vitaminů v řadě biochemických procesů, setkat častěji s polydeficitem, nikoli izolovanou hypovitaminózou kteréhokoli z těchto vitaminů (17).

Mírná hypovitaminóza může být doprovázena spíše nespecifickými symptomy, jako je např. únava, podrážděnost či celková slabost. Posléze, při prohloubení deficitu, jsou následně manifestovány pro danou hypovitaminózu více specifické symptomy (16–18). V případě thiaminu je to např. nesoustředěnost, úzkost až deprese. U pacientů s klinicky významným deficitem pyridoxinu se můžeme setkat se svalovou slabostí, ztrátou chuti

Tab. 5. *Neurotropní vitaminy – základní informace (16–18)*

vitamin	zdroj	funkce (zásoba organismu)	projev deficitu	doporučená denní dávka — obvyklá terapeutická dávka
B1 (thiamin)	pivovarské kvasnice; luštěniny (fazole, sója); ovesné vločky mléko a mléčné výrobky	energetický metabolismus (sacharidy a mastné kyseliny) podpora funkce nervového systému (4–10 dnů)	nechutenství celková únava a slabost nespavost nesoustředěnost, deprese, halucinace poruchy vodního hospodářství avitaminóza: beri-beri	1,1 mg — 50–150 mg
B6 (pyridoxin)	mléko vejce vnitřnosti luštěniny zelený salát cereálie	koenzym transamináz a dekarboxyláz metabolismus aminokyselin tvorba hemu odbourávání glykogenu podpora funkce nervového systému (2–6 týdnů)	(často v kombinaci s deficitem dalších vitaminů skupiny B) nauzea, zvracení, ztráta chuti k jídlu dermatitida a konjunktivitida u dětí zpomalení psychomotorického vývoje zvýšená neuromuskulární dráždivost svalová slabost anémie (kombinovaný deficit)	1,4 mg — 10–400 mg
B12 (kobalamin)	maso vnitřnosti vejce mléko a mléčné výrobky luštěniny (v omezené míře)	metabolismus mastných kyselin syntéza aminokyselin, nukleových kyselin a hemu erytropoéza podpora funkce nervového systému (2–5 let)	periferní neuropatie pokles kognitivních funkcí a depresivita perniciózní anémie omezení růstu glositida hyperhomocysteinemie	2,5 µg — 1000 µg

proLékaře.cz | 2.9.2025

k jídlu či dermatitidou. A konečně, v případě kobalaminu to jsou nejen neurologické projevy (zejména parestezie, dysestezie) karence tohoto vitaminu, ale rovněž potíže psychiatrického charakteru (např. deprese a oslabení kognitivních funkcí), megalobastová perniciózní anémie či glositida.

Jak ukázala klinická praxe a potvrdily četné studie, i jedinci žijící v průmyslově vyspělých zemích s dobrou dostupností širokého spektra potravin mohou být ohroženi klinicky významnou hypovitaminózou vitaminů skupiny B, zejména pak kobalaminu. Nejen v České republice žije celá řada subpopulací jedinců/pacientů, kteří jsou tímto deficitem ohroženi více než jiní (16, 23). Přehled vybraných skupin osob ohrožených deficitem zejména kobalaminu uvádí tabulka 6.

Velký význam v této souvislosti sehrává zejména dostupnost a vstřebatelnost kobalaminu. Přestože jeho zásoba v těle (játra >> svalovina) může pokrýt dle různých autorů 2–5 let potřeb lidského organismu, v důsledku stárnutí a zejména přítomnosti různých rizikových faktorů (malabsorpce, onemocnění, medikace či stravovací návyky) se může deficit kobalaminu rozvinout a nabýt klinických rozměrů (viz tabulka 5) (16, 23). V takovém případě je pak nutná jeho suplementace.

Saturace potřeb organismu a suplementace kobalaminu, resp. kyanokobalaminu (forma vitaminu B12 obsažená v hromadně vyráběných léčivých přípravcích), by měla být v klinické praxi realizována formou registrovaných léčivých přípravků, u nichž je garantován obsah léčivé látky, resp. v tomto případě kyanokobalaminu / neurotropních vitaminů, jejich účinnost i bezpečnost. Naproti tomu suplementace jakékoli látky z důvodu jejího klinického nedostatku v organismu nemá být nikdy realizována prostřednictvím doplňků stravy, u nichž tyto garance ze strany odpovědného lékového úřadu chybí.

Aby mohl být účinek kobalaminu v organismu plně rozvinut, je nezbytně nutné, aby došlo k jeho dostatečnému vstřebání. Zjednodušeně lze proces absorpce a distribuce kobalaminu popsat tak, že za fyziologických okolností je kobalamin, který se naváže na tzv. vnitřní faktor produkovaný parietálními buňkami žaludeční sliznice, vstřebáván v terminálním ileu prostřednictvím cubilinových receptorů. Zde je kobalamin uvolněn z vazby na vnitřní faktor a následně, po vazbě na transkobalamin, transportován do jater (zásoba dle různých autorů 2–5 mg) a poté do dalších tkání (16, 24).

Přestože je tento proces velmi efektivní, je možné takto vstřebat maximálně 2,5 µg kobalaminu na porci (16, 24). Absorpce formou aktivního transportu popsaného výše však může být významně snížena v důsledku řady onemocnění gastrointestinálního traktu či např. farmakoterapie (viz tabulka 6).

Velmi významnou roli v tomto kontextu sehrávají léčiva ze skupiny inhibitorů protonové pumpy, jejichž preskripce za posledních 20 let významně, až 14×, vzrostla. V souvislosti s jejich chronickým užíváním dochází k navození protrahované hypacidity, která může být příčinou omezení schopnosti odštěpení kobalaminu z vazby na proteiny přijaté společně s potravou (25). Zároveň může docházet k bakteriálnímu přerůstání (zvýšená utilizace kobalaminu střevními bakteriemi), které negativně přispívá k rozvoji deficitu kobalaminu v lidském organismu.

Bezpochyby ještě významnější je role metforminu v rozvoji deficitu kobalaminu u diabetiků dlouhodobě léčených tímto léčivem (26). Jak vyplývá ze studie Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes publikované již v roce 2014 v Journal of Korean Medical Science (27), deficitem kobalaminu jsou významně více ohroženi zejména diabetici léčení metforminem v dávce vyšší než 1 g/den po dobu delší než 4 roky. V této souvislosti dokonce vydala Americká diabetologická asociace doporučení obecné povahy, aby bylo u pacientů léčených metforminem po dobu delší než 4 roky prováděno screeningové stanovení kobalaminu v organismu a případně zahájena jeho suplementace (28).

K rozvoji deficitu kobalaminu v důsledku chronického užívání metforminu přispívá celá řada faktorů. Kromě bakteriálního přerůstání mezi ně řadíme např. snížení sekrece vnitřního faktoru parietálními buňkami, změnu motility tenkého střeva, změnu schopnosti vazby komplexu vnitřního faktoru a kobalaminu na cubilinové receptory v terminálním ileu nebo nárůst kumulace kobalaminu v játrech (29).

V případě, že dochází k selhání vstřebávání kobalaminu prostřednictvím sice velmi efektivního, ale saturabilního aktivního transportu, je vhodné zvažovat jiné způsoby absorpce tohoto vitaminu z gastrointestinálního traktu. Je jím pasivní difuze na úrovni celého gastrointestinálního traktu. Tento proces je sice jen málo efektivní – takto se vstřebá maximálně 1–2 % podané dávky, ale není významně limitován přítomností specifických látek či struktur na úrovni gastrointestinálního traktu (24). Podmínkou je však podání dostatečně vysoké dávky kyanokobalaminu – v tomto případě ve výši obvykle až 1 000 µg (9).

Je-li v klinické praxi zvažována suplementace kyanokobalaminem, ať už samostatně či společně s ostatními neurotropními vitaminy, je nezbytně nutné pro úspěšnost její realizace zajistit podání kvalitního přípravku (registrovaný léčivý přípravek) ve správné lékové formě (intramuskulární či perorální podání dle závažnosti deficitu a klinického stavu pacienta) obsahující dostatečnou dávku kyanokobalaminu (obvykle až 1 000 µg/den) (30), resp. všech neurotropních vitaminů.

Historicky zakořeněné podávání kyanokobalaminu ve formě intramuskulárních injekcí je vhodné zejména u kriticky nemocných pacientů či pacientů s výrazným deficitem kobalaminu, a to alespoň v počáteční fázi saturace. Jinak lze zvážit perorální podání kyanokobalaminu

Tab. 6. *Přehled vybraných skupin osob ohrožených deficitem zejména kobalaminu (5, 18, 23)*

Senioři	
■ maldigesce a malabsorpce z důvodu poruchy prokrvení splanchniku a přítomnosti atrofické gastritidy	
Pacienti s chronickým gastrointestinálním onemocněním	
■ atrofická gastritida ■ celiakie ■ idiopatické střevní záněty ■ syndrom dráždivého tračníku	■ bariatrické výkony ■ stav po resekci terminálního ilea ■ chronická infekční onemocnění gastrointestinálního trakt vč. parazitárních
Pacienti s chronickým jaterním či renálním onemocněním a pacienti dialyzovaní	
Pacienti užívající některá léčiva	
■ metformin ■ inhibitory protonové pumpy ■ aminosalicyláty	■ hormonální antikoncepce, zejména s obsahem estrogenů ■ isoniazid
Nutrice	
■ malnutrice ■ veganství	■ konzumace alkoholu ■ nadměrný příjem sacharidů
Varia	
■ Imerslund-Gräsbeckův syndrom ■ deficit transkobalaminu	■ funkční nedostatečnost vnitřního faktoru

proLékaře.cz | 2.9.2025

NEUROBION®

Život se zdravějšími nervy

NOVÝ NEUROBION®

k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který se může projevovat poruchami citlivosti a brněním v rukou a nohou.*
Léčí častou příčinu těchto příznaků.**

Aktivace
Zajištění energetických potřeb nervové tkáně díky podpoře metabolismu sacharidů

Transmise
Podílí se na metabolismu neurotransmiterů (např. adrenalin, serotonin)

Regenerace
Podílí se na regeneraci nervů, syntéze myelinu a udržování myelinových pochev

Jen 1 tableta denně.

*Způsobené nedostatkem vitaminů B1, B6 a B12. **Nedostatek vitaminů B1, B6 a B12

Neurobion 100 mg / 50 mg / 1 mg potahované tablety. Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje 100 mg thiamin-nitrátu, 50 mg pyridoxin-hydrochloridu a 1 mg kyanokobalaminu. **Indikace:** U dospělých k prevenci a léčbě deficitu vitaminů B1, B6 a B12, který může vést ke smíšené senzoricko-motorické polyneuropatii při nedostatečném příjmu, narušení absorpce, zvýšené ztrátě/požadavku na tyto vitaminy. **Dávkování:** 1 tableta denně, polknout celou, s jídlem nebo po jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé nebo pomocné látky; děti a dospívající do 18 let. **Interakce:** Vitamin B6 může snižovat účinek L-DOPA; inhibitory DOPA-dekarboxylázy (karbidopa, benserazid) mohou vést k depleci vitaminu B6; antagonisté pyridoxinu (isoniazid, cykloserin, penicilamin, hydralazin) mohou snížit účinnost vitaminu B6; dlouhodobé užívání kličkových diuretik (furosemid) může snížit sérové hladiny vitaminu B1 a B6. Alkohol snižuje absorpci a reabsorpci vitaminu B1 (thiaminu). **Fertilita:** žádné studie; **těhotenství:** riziko není známé, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik; **kojení:** vitaminy B1, B6 i B12 jsou vylučovány do mateřského mléka, rizika předávkování pro novorozence a kojence nejsou známa, je třeba zvážit poměr přínosů a rizik. **Nežádoucí účinky:** Poruchy imunitního systému (pocení, tachykardie a kožní reakce); bolesti hlavy; gastrointestinální poruchy; poruchy ledvin a močových cest (chromaturie – odezní po vysazení přípravku). Frekvence nejsou známy. **Předávkování:** Literárně popsané neuropatie po dlouhodobém příjmu (6 a více měsíců) více než 50 mg vitaminu B6, zlepšují se po vysazení. **Druh obalu:** PVC blistr zakrytý hliníkovou fólií, 30 tablet. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/492/18-C. **Datum poslední revize textu:** 18.12.2023.
Volně prodejný léčivý přípravek. Není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si prosím úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Procter & Gamble Czech Republic s.r.o., Ottova 402, 269 01 Rakovník.

MAT-CZ-NEUROBION-23-000022

proLékaře.cz | 2.9.2025

v dostatečné dávce, jejíž účinnost je dle klinických studií srovnatelná s aplikací parenterální (30).

Otázka volby dávkového schématu a způsobu podávání se dle různých doporučení může lišit. Dávkový režim určený k saturaci vitaminu B12 formou intramuskulárních injekcí je v běžné praxi velmi dobře znám a popsán i u jednotlivých v tuzemsku registrovaných léčivých přípravků. Naproti tomu v případě perorální suplementace kyanokobalaminem je tato otázka stále otevřená.

Vhodné doporučení (viz Tab. 7) nabízí studie Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 deficiency in primary care a pragmatic randomised, non-inferiority clinical trial (OB12) uveřejněné v roce 2020 v americkém odborném periodiku BMJ Open (30), s jejímiž závěry se ztotožňuje i řada tuzemských odborných autorit z oblasti vnitřního lékařství, diabetologie a gastroenterologie.

V závěru této kapitoly je nutné rovněž připomenout několik klíčových informací z oblasti bezpečnosti suplementační terapie neurotropními vitaminy. Inspirací nám pro tuto podkapitolu mohou být údaje uvedené v Souhrnu údajů o léčivém přípravku – ty shrnuje tabulka 8.

Farmaceutická péče o pacienta s periferní neuropatií

Přestože v současnosti v tuzemsku neexistuje žádný oficiální doporučený postup, jak přistupovat k farmaceutické péči o pacienty s PN, je zřejmé, že hlavní rolí farmaceutů je v této oblasti zejména přispět k účinné a bezpečné farmakoterapii pacientů trpících tímto onemocněním (34).

V době zahájení léčby je klíčovou rolí farmaceuta edukovat pacienty o způsobu správného užívání léčiv, jejich dávkování a v neposlední řadě i nutnosti jejích pravidelného kontinuálního užívání (33). Během edukace by nemělo být opomenuto ani předání informace o potenciálním výskytu možných nežádoucí účinků spojených s léčbou konkrétním léčivým přípravkem. V tomto případě je však nezbytně nutné vést komunikaci s pacientem nejen profesionálně, ale rovněž nadmíru empaticky, aby nedošlo k oslabení jeho důvěry k léčbě a snížení pacientovy adherence k ní. Rovněž je nutné pacienta upozornit na fakt, že farmakoterapeutický účinek léčiv podávaných v terapii PN není rychlý (10), jako je tomu např. při podávání klasických analgetik při tišení středně silné akutní bolesti, ale nastupuje, s výjimkou opioidů, pozvolna.

Neodmyslitelnou součástí farmaceutické péče o pacienta s PN je i průběžné hodnocení potencionálních interakcí, nejen se současně užívanými léčivy, ale např. i s doplňky stravy či konzumovanou potravou nebo nápoji (34, 35). Vzhledem k charakteru onemocnění i typu v této oblasti indikovaných léčiv patří mezi základní režimová opatření i abstinence od alkoholu či jiných návykových látek včetně nikotinu, respektive kuřáctví (10). V rámci adjuvantní terapie PN, zejména je-li zvažován deficit neurotropních vitaminů jako jedna z možných příčin pacientových potíží, je vhodná suplementace, resp. adjuvantní terapie, neurotropními vitaminy ve formě registrovaných léčivých přípravků, které fyziologicky přispívají k podpoře funkce, ochraně a regeneraci nervové tkáně (15). Podávání neurotropních vitaminů by mělo být zahájeno co nejdříve, jejich dávka by měla být dostatečně vysoká a suplementace by měla být realizována kontinuálně po dostatečně dlouhou dobu, a to tak, jak je uvedeno v doporučení výše. Farmaceut rovněž může přispět vhodnou edukací k rozptýlení některých mýtů spojovaných s farmakoterapií nebo suplementací neurotropními vitaminy, mezi něž patří například mýtus o neúčinnosti perorální suplementace těmito tělu vlastními látkami.

Kromě hodnocení možných lékových interakcí spojených s farmakoterapií PN, resp. NB, může farmaceut přispět i k monitoringu účinnosti léčby a managementu nežádoucích účinků (34, 35). Právě tyto oblasti by měly být u pacientů s PN průběžné hodnoceny a odpovídajícím způsobem řešeny – nejčastěji formou úpravy dávky či změnou medikace (9). Farmaceut by měl identifikované problémy s návrhy řešení konzultovat s ošetřujícím lékařem pacienta. Vedle zhodnocení účinnosti terapie a její bezpečnosti může farmaceut dále působit v oblasti záchytu rizikových pacientů, kteří např. během dispenzace léčiv, při individuální odborné konzultaci v lékárně nebo v rámci konzultace v ambulanci klinického farmaceuta popisují symptomy, které mohou nasvědčovat přítomnosti PN, nebo užívají léčiva s potenciálem toto onemocnění vyvolávat. V tom případě je nutné doporučit pacientovi brzkou návštěvu lékaře, který určí příčinu pacientových potíží a zvolí vhodný terapeutický postup (34).

Tab. 7. *Saturace kyanokobalaminu ve formě perorálně podávaného léčivého přípravku – dávkový režim (30)*

zahájení terapie – saturace (1.–8. týden) **1 000 µg p. o. 1× denně**	**pokračovací terapie – suplementace** (9.–52. týden) **1 000 µg nebo 2 000 µg p. o. 1× týdně** dle sérové koncentrace z doby saturace
orientace podle sérových hodnot z doby saturace ■ pacient s hodnotami 211–281 pg/ml: **2 000 µg p. o. 1× týdně** ■ pacient s hodnotami 281–380 pg/ml: **2 000 µg p. o. 1× týdně a verifikovat hodnoty do 26. týdne** ■ každý pacient, který dosáhne hodnoty 380 pg/ml: **1 000 µg p. o. 1× týdně**	

Závěr

Závěrem lze shrnout, že cílem farmaceutické péče o pacienty s PN není pouze zajistit jejich účinnou a bezpečnou léčbu s podporou adherence k léčbě, ale zároveň přispět ke zlepšení kvality jejich života, která je již významně narušena samotným onemocněním. Snad nejlépe

Tab. 8. *Bezpečnost suplementace neurotropními vitaminy z pohledu informací uvedených v souhrnu údajů o léčivých přípravcích registrovaných v České republice (30–33)*

kontraindikace
■ hypersenzitivita ■ na našem trhu dostupné p. o. HVLP: děti a dospívající do 18 let věku (mimo OTC NeuroMax®; indikace od 4 let věku)
zvláštní upozornění a opatření pro použití
■ u pacientů trpících psoriázou může kyanokobalamin zhoršit kožní projevy ■ není vhodné podávat u pacientům s nádorovým onemocněním
interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce
■ B6: snížení terapeutického účinku L-DOPA ■ karbidopa, isoniazid, penicilamin, furosemid: deplece / snížení účinnosti pyridoxinu, případně thiaminu
nežádoucí účinky
■ v některých případech může dojít k rozvoji alergické reakce ■ v ojedinělých případech pocení, zrychlení srdeční frekvence, výskyt akné

HVLP – hromadně vyráběný léčivý přípravek; L- DOPA – levodopa; OTC – volně prodejný léčivý přípravek (Over-the-counter)

proLékaře.cz | 2.9.2025

je pozice pacienta trpícího PN/NB, vyjádřena jedním z Molièrových divadelních citátů, totiž, že „Nemocný obvykle nemá tak silnou náturu, aby zdolal jak nemoc, tak léky". To platí zejména o nevhodně vedené farmakoterapii nejen u pacientů s PN/NB. Právě suplementace neurotropních vitaminů může v indikovaných případech touto premisu v pozitivním smyslu proměnit ve prospěch pacienta.

Text vznikl za podpory společnosti
Procter & Gamble HealthCzech Republic, s. r. o.

LITERATURA

1. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. Lancet [Internet]. 2004; 363(9427): 2151-61. [cited 2024 March 24]. Available from: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2.
2. van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. J Peripher Nerv Syst. [Internet]. 2021;26(3):242-268. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1111/jns.12455.
3. Ehler E. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. Neurol. Pro praxi [Internet]. 2009;10(1):32-36. [cited 2024 March 28]. Available from: https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu200901-0008_Periferni_neuropatie_v_ambulantni_praxi.php.
4. Rutkove SB. Overview of polyneuropathy. In: UpToDate [Internet]. 2022 Aug 23. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-polyneuropathy/print?search=peripheral%20neuropathy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
5. Alušík Š, Paluch Z. Léčivy indukované periferní neuropatie. Klin Farmakol Farm. [Internet]. 2014;28(3):112-116. [cited 2024 March 28]. Available from: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201403-0007_Lecivy_indukovane_periferni_neuropatie.php.
6. Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases, 3rd Edition. ASHP; 2018.
7. Klaassen CD (Ed.). Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th edition. McGraw-Hill Education [Internet]. 2019. [cited 2024 March 30]. Available from: https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2462&sectionid=194917646.
8. Moser VC, Aschner M, Richardson JR, Bowman AB, Richardson RJ. Toxic Responses of the Nervous System. In: Klaassen CD, Watkins JB, III. eds. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology, 4e. McGraw Hill [Internet]. 2021. [cited 2024 March 30]. Available from: https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3000&sectionid=252314425.
9. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Česká neurologické společnost [Internet]. [cited 2024 March 28]. Available from: https://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=odborne-materialy--doporuceny-postup-pro-lecbu-neuropaticke-bolesti.
10. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti (verze 1.0). Národní referenční centrum [Internet]. 2011. [cited 2024 March 28]. Available from: https://www.neuromuskularni-sekce.cz/res/file/0029_npbol_pub_1_0.pdf.
11. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology [Internet]. 2010;17:1113-1123. [cited 2024 March 28]. Available from: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
12. Rajdová A, Vlčková E. Farmakoterapie neuropatické bolesti v dospělém věku. Neurol. praxi [Internet]. 2020;21(5):373-377. [cited 2024 March 28]. Available from: 10.36290/neu.2020.092.
13. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016). Česká diabetologická společnost. DMEV [Internet]. 2016;2(19):57-63. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www.diab.cz/dokumenty/standardy_neuropatie.pdf.
14. Otruba P. Periferní neuropatie – diagnostika a léčba v ordinaci praktického lékaře. Klinická diagnostika Med. Praxi [Internet]. 2011;8(6):285-287. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201106-0008_Periferni_neuropatie--diagnostika_a_lecba_v_ordinaci_praktickeho_lekare.php.
15. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Biomed Res Int. [Internet]. 2021; s. 1–9. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1155/2021/9968228.
16. Kasper H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada; 2015.
17. Sobotka L. Vitaminy. Interní Med. [Internet]. 2003;5(2):61-67. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200302-0004_Vitaminy.php.
18. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins. In: UpToDate [Internet]. 2023 Jun 23. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-water-soluble-vitamins?search=vitamin%20b&topicRef=5368&source=see_link.
19. P&G Health. Nurobion – edukační materiál. Proctor & Gamble Czech Republic s.r.o. MAT-CZ-NEUROBION-23-000002 20. Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. Neurochem Int. [Internet]. 2002;40(6):493-504. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1016/s0197-0186(01)00120-6.
20. Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. Neurochem Int. [Internet]. 2002;40(6):493-504. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1016/s0197-0186(01)00120-6.
21. Wang XD, Kashii S, Zhao L, Tonchev AB, Katsuki H, Akaike A, Honda Y, Yamashita J, Yamashima T. Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury. Brain Res. [Internet]. 2002;940(1–2):36-43. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1016/s0006-8993(02)02587-8.
22. Liao WC, Chen JR, Wang YJ, Tseng GF. Methylcobalamin, but not methylprednisolone or pleiotrophin, accelerates the recovery of rat biceps after ulnar to musculocutaneous nerve transfer. Neuroscience [Internet]. 2010;171(3):934-949. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.036.
23. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. [Internet]. 2013;368(21):2041-2. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1056/NEJMcp1113996.
24. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Neurobion: Souhrn údajů o přípravku [Internet]. [cited 2024 March 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/64748.
25. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol. [Internet]. 2000; 30(1):29-33. [cited 2024 March 29]. Available from: 10.1097/00004836-200001000-00006.
26. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019; 98(46): e17918. [cited 2024 March 29]. Available from: 10.1097/MD.0000000000017918.
27. Ko SH, Ko S-H, Ahm YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. J Korean Med Sci. [Internet]. 2014;29(7):965-72. [cited 2024 March 29]. Available from: 10.3346/jkms.2014.29.7.965.
28. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2023 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes [Internet]. 2023;41(1):4-31. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.2337/cd23-as01.
29. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. World J Diabetes [Internet]. 2021;12(7) 916-931. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.4239/wjd.v12.i7.916.
30. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open [Internet]. 2020;10(8):e033687. [cited 2024 March 30]. Available from: 10.1136/bmjopen-2019-033687.
31. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Milgamma N: Souhrn údajů o přípravku [Internet]. [cited 2024 March 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11950.
32. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Neuromax Forte: Souhrn údajů o přípravku [Internet]. [cited 2024 March 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11972.
33. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Neuromultivit: Souhrn údajů o přípravku [Internet]. [cited 2024 March 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/60406.
34. Vinšová J, Hojdarová M. Možnosti farmaceutické péče o pacienty s neuropatickou bolestí. Prakt. lékáren. [Internet]. 2015;11(1):19-22. [cited 2024 March 30]. Available from: https://www.solen.cz/artkey/lek-201501-0006_Moznosti_farmaceuticke_pece_o_pacienty_s_neuropatickou_bolesti.php."
35. Bažantová M, Gregor S, Hojný M, et al. Doporučený postup pro výdej léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis. Česká lékárnická komora. [Internet]. 2020. [cited 2024 March 30]. Available from: https://lekarnici.cz/wp-content/uploads/2022/12/dp-pro-vydej-lecivych-pripravku-vazanych-na-lekarsky-predpis-aktualizace-2020(1).pdf.