Manažment vybraných ochorení endokrinného systému u dospelých v čase pandémie COVID-19

Súhrn:

Moderná endokrinologická prax sa spolieha na komplexné a sofistikované laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia, pacienti sú často liečení multidisciplinárnym tímom odborníkov. Takýto štandard zdravotnej starostlivosti je v súčasnej epidemiologickej situácii pri pandémii ochorenia COVID-19 ťažké zabezpečiť. Medzi endokrinologickými pacientmi sú osoby s najvyšším rizikom akvirácie ochorenia COVID-19 alebo jeho ťažkého priebehu: pacienti s primárnou adrenálnou insuficienciou, diabetes mellitus alebo užívajúci suprafyziologické dávky glukokotikoidov. Predkladané odporúčania majú za cieľ pomôcť zdravotníckym pracovníkom zabezpečiť najlepšiu možnú endokrinologickú starostlivosť v čase pandémie, minimalizovať riziko prenosu infekcie COVID-19 a poskytnúť návod manažmentu rizikových skupín pacientov so súčasne prebiehajúcim ochorením COVID-19.

Kľúčové slová: pandémia, COVID-19, endokrinológia, adrenálna insuficiencia, diabetes mellitus

Úvod

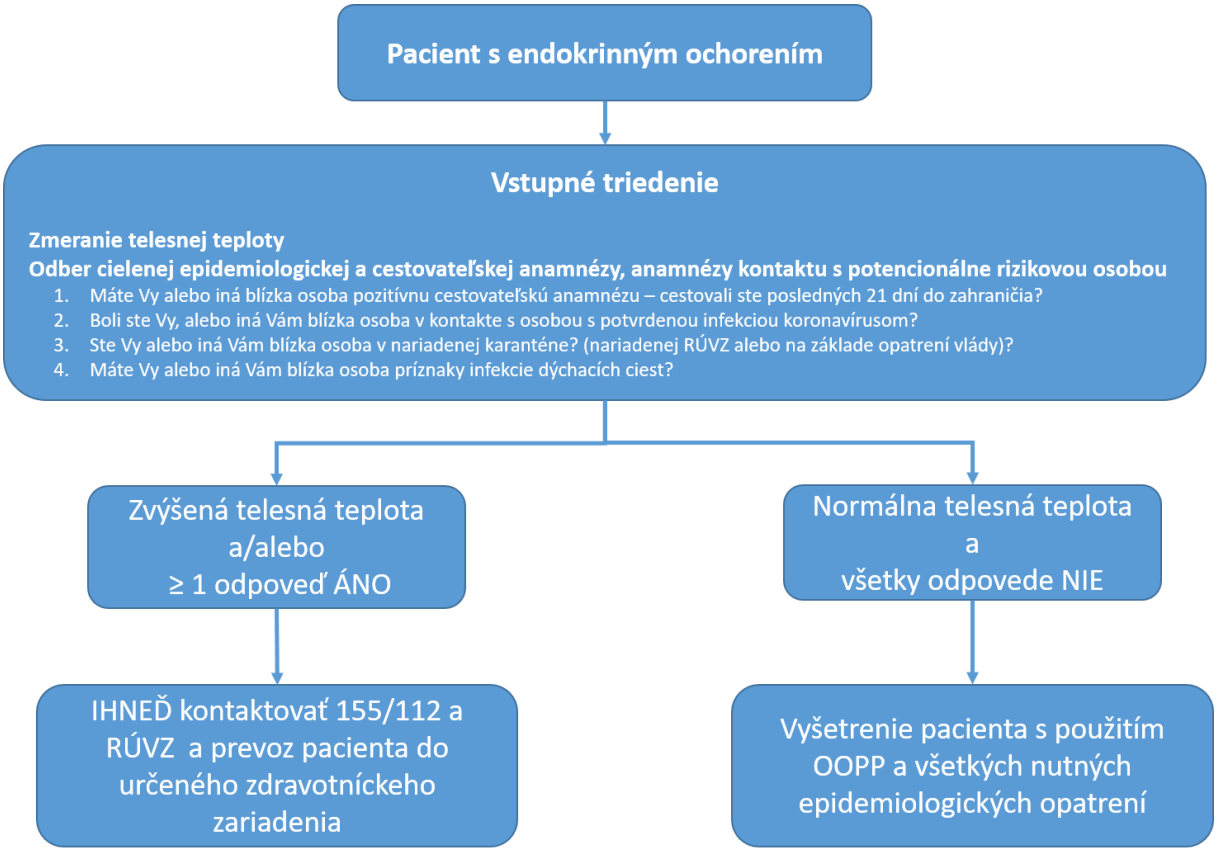
Účelom predkladaného odporúčania je zabezpečenie špecializovanej ambulantnej starostlivosti a ústavnej zdravotnej starostlivosti v odbore endokrinológia s cieľom minimalizovať riziko šírenia infekcie tak u pacientov ako aj zdravotníckych pracovníkov. Je v súlade s aktuálnym Usmernením hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s ochorením COVID-19 spôsobeným koronavírusom SARS-CoV-2, s platnými Štandardnými diagnostickými a terapeutickými postupmi (ŠDTP) pri ochorení COVID19 a s prihliadnutím na odporúčania medzinárodných odborných endokrinologických spoločností. Poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom sa zásadne prispôsobuje stupňu naliehavosti stavu ako aj charakteru zdravotného problému. Poskytuje sa najmä neodkladná zdravotná starostlivosť v nevyhnutnom rozsahu a zdravotné výkony, ktoré sú potrebné na zabránenie zhoršenia sa endokrinného ochorenia v rámci aktuálnych personálnych a materiálno-technických možností. Endokrinológ poskytuje „kontaktnú“ špecializovanú ambulantnú starostlivosť v štandardných ordinačných hodinách schválených VÚC a poskytuje telefonické konzultácie. Preskripciu liekov a zdravotníckych pomôcok realizuje preferenčne využívaním systému „e-recept“ v dostatočnom množstve t.j. najmenej na obdobie 3 mesiacov, až na obdobie 12 mesiacov (forma „opakovaný recept“).

Špecializovaná ambulantná starostlivosť v odbore endokrinológia

Pri vstupe na pracovisko (poliklinika alebo osobitná ambulancia) musia pracovníci zabezpečiť „triedenie“ pacientov so zaznamenaním telesnej teploty, odobratím cielenej epidemiologickej

a cestovateľskej anamnézy, anamnézy kontaktu s potencionálne rizikovou osobou. Ak je nevyhnutná prítomnosť sprevádzajúcej osoby, rovnako aj táto musí prejsť „triedením“. Písomné prehlásenie pacienta a sprievodcu musí byť súčasťou zdravotnej dokumentácie. (1) Prekrytie horných dýchacích ciest (nos, ústa), ako je napríklad rúško, šatka alebo iné prostriedky, ktoré bránia šíreniu kvapôčok sú u pacienta a sprievodcu nevyhnutné. Ak pacient alebo sprevádzajúca osoba nemá vhodné OOPP (osobných ochranných pracovných pomôcok), poskytovateľ je povinný mu ich poskytnúť. Hygiena rúk ostáva základom pri prevencii vzniku a šírenia sa ochorenia ich umytím alebo použitím dezinfekčného prípravku na ruky, ktoré musí byť zabezpečené v priestoroch pracoviska pri ich vstupe. V prípade zistenia závažného stavu u pacientov s podozrením na COVID-19 je nutné postupovať podľa aktuálneho Usmernenia hlavného hygienika Slovenskej republiky. Personál poskytujúci zdravotnú starostlivosť musí byť vybavený prostriedkami OOPP podľa klinického protokolu ŠDTP Ministerstva zdravotníctva a aktuálneho Usmernenia hlavného hygienika Slovenskej republiky a musí byť vyškolený v ich používaní. (2) Personál musí zabezpečovať zvýšenú hygienu priestorov ambulancií, pracovísk SVALZ a čakárni, ich pravidelnú dezinfekciu vírucidnými prostriedkami. Je nutné pravidelné vetranie. Je potrebné zabezpečiť zber a likvidáciu odpadu v nádobách s odpovedajúcim značením. Personál musí zabezpečiť manažment pacientov na ambulancií a pracoviskách SVALZ tak, aby bola zabezpečená požadovaná vzdialenosť medzi nimi.

Základný triediaci algoritmus



Pri ordinovaní liečby je nutné zvážiť všetky jej benefity a postupovať podľa aktuálnych vedomostí a poznatkov EBM (evidence base medicine) s cieľom predísť poškodeniu zdravia pacienta. (3)

Ústavná zdravotná starostlivosť v odbore endokrinológia

Ústavná zdravotná starostlivosť v odbore endokrinológia sa poskytuje:

a) Na špecializovaných endokrinologických lôžkach (NEDÚ n.o. Ľubochňa)
b) Na lôžkach odboru vnútorné lekárstvo v zdravotníckych zariadeniach na poskytovanie ústavnej zdravotnej starostlivosti.
c) Na lôžkach chirurgických disciplín (neurochirurgia, chirurgia, urológia, otorinolaryngológia) v zdravotníckych zariadeniach na poskytovanie ústavnej zdravotnej starostlivosti.

Organizácia práce na pracoviskách v ústavných zdravotníckych zariadeniach je v gescii poskytovateľa. Štatutárny zástupca je povinný oboznámiť všetkých zamestnancov s prijatými opatreniami a nariadeniami Vlády SR, MZ SR a hlavného hygienika SR.

Manažment vybraných ochorení endokrinného systému u dospelých v čase pandémie COVID-19

Adrenálna insuficiencia

1. Pre potreby tohto odporúčania sa ako **primárna adrenálna insuficiencia** označuje akákoľvek strata funkcie tkaniva nadobličky, odporúčania sa rovnako vzťahujú aj na pacientov so **sekundárnou adrenálnou insuficienciou** v dôsledku ochorenia hypofýzy alebo hypotalamu a tiež na pacientov s **terciárnou adrenálnou insuficienciou** (liečba glukokortikoidmi v dávke ekvivalentnej >5 mg prednizolónu denne po dobu viac než 4 týždne).

2. Pacienti s adrenálnou insuficienciou patria z hľadiska infekcie COVID-19 medzi **vysokorizikových**: majú vyššie riziko akvirácie infekcie, rovnako aj vyššie riziko komplikácií v dôsledku adrenálnej krízy vyvolanej infekciou. Pacienti s terciárnou adrenálnou insuficienciou patria v dôsledku užívania suprafyziologických dávok glukokortikoidov medzi najrizikovejších. (4)

3. **Manažment adrenálnej insuficiencie**

   3.1. **Prevencia**

   Všetkým pacientom by mal byť umožnený „selfmanažment“ svojho ochorenia. Konzultácie s lekárom môžu prebiehať distančne prostredníctvom e-mailu, telefonicky, SMS, videokonferencie, atď. Prevenicia spočíva v troch konceptoch: edukácii, vyabvení a podpory. (5)

   3.1.1. **Edukácia:** dôsledne edukovať pacientov o potrebe navýšenia bežnej dennej dávky glukokortikoidov v prípade interkurentného ochorenia, o potrebe

injekčného podania glukokortikoidov a volania zdravotnej záchrannej služby v prípade, že nemožno zabezpečiť adekvátne vstrebanie perorálnej liečby (zvracanie, hnačka, ťažký priebeh ochorenia). Internetové linky s videami o i.m. podávaní hydrokortizónu: https://www.addisonsdisease.org.uk/the-emergency-injection-for-the-treatment-of-adrenal-crisis; https://adrenals.eu/how-an-emergency-injection-works/

3.1.2. **Vybavenie:** nevyhnutné je zabezpečť, aby mal pacient dostatočné zásoby glukokortikoidov, u pacientov s primárnou adrenálnou insuficienciou aj zásoby mineralokortikoidov.

3.1.3. **Podpora:** ubezpečte sa, že každý pacient má preukaz pacienta s adrenálnou insuficienciou s príslušnými pokynmi pre zdravotníckych pracovníkov, ako liečiť týchto pacientov v stresových situáciách.

3.2. **Suspektná alebo potvrdená infekcia COVID-19**

3.2.1. V prípade objavenie sa symptomatológie typickej pre ochorenie COVID-19 by mali pacienti kontaktovať lekára. Doporučuje sa kľudový režim, pri teplote antipyretiká (paracetamol 1000 mg á 6 hodín), dostatočný pitný režim, ideálne so zapisovaním príjmu a výdaja tekutín. Zároveň by títo pacienti mali **ihneď ako sa objavia príznaky asociované s infekciou COVID-19 zdvojnásobiť svoju raňajšiu dávku hydrokortizónu a následne zvýšiť svoju substitučnú dávku na 20 mg hydrokortizónu 4 x denne (20 mg hydrokortizónu 4 x denne: 6:00 h, 12:00 h, 18:00 h, 24:00 h).** Pacient užívajúci prednizolón 5-15 mg denne, by mali ihneď prejsť na dávkovanie 10 mg prednizolónu každých 12 hodín, pacienti užívajúci dávku >15 mg prednizolónu denne by si ju mali rozdeliť na dve aspoň 10 mg dávky (ráno a neskoré popoludnie). Keď dôjde k signifiknatnému ústupu prejavov ochorenia, dávka sa môže začať postupne znižovať na bežnú dennú dávku.

3.2.2. Asymptomatikcí pacienti s pozitívnym testom na ochorenie COVID-19 nemusia navyšovať svoje bežné dávky glukokortikoidov.

3.2.3. V prípade nelepšenia sa klinického stavu, ev. v prípade klinického zhoršenia pacient **kontaktuje záchrannú zdravotnú službu a mal by si podať záchrannú dávku glukokortikoidov (hydrokortizón 100 mg i.m.), pokiaľ nie je možné podať liek i.m., doporučuje sa užitie 50-100 mg hydrokortizónu perorálne**.

3.2.4. Znaky a príznaky svedčiace pre klinické zhoršenie stavu u pacientov postihnutých ochorením COVID-19 (typicky sa objavia na 7.-10- deň po objavení sa prvých príznakov): neschopnosť si sadnúť alebo sa postaviť, výrazný smäd napriek adekvátnemu perorálnemu príjmu tekutín, pocit chladu, nekontrolovateľná triaška, somnolencia, vracanie, výrazná hnačka, dyspnoe, tachypnoe, neschopnosť pre dýchavicu dokončiť vetu.

3.2.5. U pacienta vyžadujúceho emergentné podanie i.m. hydrokortizónu by sa malo pokračovať v ďalšej liečbe glukokortikoidmi **v nemocničných podmienkach nasledovne**: 200 mg hydrokortizónu kontinuálnou intravenóznou infúziou počas 24-hodín, alebo alternatívne 50 mg hydrokortizónu i.v. alebo i.m. bolus každých 6 hodín. Vysadiť z liečby fludrokortizón. Parenterálna rehydratácia fyziologickým roztokom. Pravidelné kontroly elektrolytov a urey. V prípade zlepšovania sa

klinického stavu a normálnej telesnej teplote možno postupne znižovať dávku glukokortikoidov tak, aby pacient v čase prepustenia užíval dvojnásobok bežnej dennej dávky. Fludrokortizón vrátiť do liečby, ak je celková denná dávka hydrokortizónu <50 mg.

4. **Pravidelný monitoring pacientov**
   4.1. **Pacienti s adrenálnou insuficienciou bez príznakov akútne prebiehajúceho ochorenia** by mali byť aj počas pandémie ochorenia COVID-19 pravidelne monitorovaní, doporučujú sa ambulantné kontroly každých 6-12 mesiacov, tieto kontroly môžu prebiehať aj distančne prostredníctvom telefonického rozhovoru alebo videokonferencie.
   4.2. Pravidelné kontroly elektrolytov a plazmatického renínu by počas pandémie COVID-19 mali byť rezervované iba pre pacientov s klinickými príznakmi hypotenzie. Pacienti by mali byť edukovaní o tom, aby si v domácich podmienkach pravidelne merali krvný tlak a pulzovú frekvenciu a konzultovali odbornú pomoc. Ak je kľudová pulzová frekvencia viac ako 100/min a systolický tlak krvi menej ako 100 mmHg – v prípade ak sa inak cítia dobre, konzultovať odbornú pomoc iba v prípade opakovaného namerania vyššie uvedených hodnôt.
   4.3. Substitučnú liečbu glukokortikoidmi možno bezpečne zhodnotiť prostredníctvom rozhovoru s pacientom (jeho celková výkonnosť, schopnosť zvládať aktivity bežného dňa). Rozhovor s pacientom môže prebiehať telefonicky alebo prostredníctvom videokonferencie. Rutinný laboratórny monitoring nie je nutný.

5. **Tabuľka č. 1: Navrhovaný manažment pacientov s adrenálnou insuficienciou a súčasne suspektnou alebo potvrdenou infekciou COVID-19:**

Klinický stav	Navrhovaný manažment
Objavenie sa príznakov asociovaných s ochorením COVID-19 (horúčka >38 °C, suchý kašeľ, bolesť hrdla, strata chuti alebo čuchu, bolesti slvalov a kĺbov, celková telesná únava)	• Prechod na 20 mg hydrokortizónu á 6 hodín per os • Pacienti užívajúci prednizolón 5-15 mg denne, by mali ihneď prejsť na dávkovanie 10 mg prednizolónu každých 12 hodín, pacienti užívajúci dávku >15 mg prednizolónu denne by si ju mali rozdeliť na dve aspoň 10 mg dávky (ráno a neskoré popoludnie) • Ak užíva fludrokortizón, pokračovať v bežnej dávke • Pri teplote paracetamol 1000 mg á 6 hodín

	• Kľudový režim, dostatok tekutín, monitoring vzhľadu moča (ak koncentrovaný, zvýšiť príjem tekutín) • Kontaktovať odbornú pomoc
Klinické zhoršenie stavu v domácom prostredí (nevoľnosť, výrazný smäd, výrazná triaška, zmätenosť, letargia, somnolencia, vracanie, výrazná hnačka, tachypnoe, dyspnoe)	• Okamžite 100 mg hydrokortizónu i.m. • Okamžite kontaktovať záchrannú zdravotnú službu a prevoz do zdravotníckeho zariadenia
Stav vyžadujúci si hospitalizáciu na štandardnom alebo monitorovanom lôžku	• 100 mg hydrokortizónu i.v., následne kontinuálna infúzia 200 mg hydrokortizónu/24 hod. (alternatívne 50 mg á 6 hodín bolusovo i.v. alebo i.m. • Vysadiť fludrokortizón • Parenterálna infúzna liečba fyziologickým roztokom, pravidelné kontroly elektrolytov a urey
Rekonvalescencia, ústup respiračných ťažkostí, normálna telesná teplota	• Postupné znižovanie dávky glukokortikoidov, pri prepustení by mal pacient mať dvojnásobok bežnej dennej dávky • Do liečby vrátiť fludrokortizón, ak celková dávka hydrokortizónu je <50 mg

Cushingov syndróm

1. Pacienti s aktívnym Cushingovým syndrómom sú imunokompromitovaní, a preto vysokorizikoví z hľadiska akvirácie infekcie COVID-19 a aj jej závažnejšieho priebehu. (6) Je dôležité minimalizovať počet ambulantných návštev, pre väčšinu pacientov je počas trvania pandémie COVID-19 vhodnejšia telefonická alebo video konzultácia.

2. **Diagnostika ochorenia**
   2.1. **Ak sú klinické prejavy iba mierne**, alebo nejasné, prešetrovanie možno odložiť o 3-6 mesiacov v závislosti od vývoja epidemiologickej situácie .
   2.2. **Ak sú klinické prejavy stredne závažné až závažné** pacient musí byť prešetrený bezodkladne, pretože u týchto pacientov môže dôjsť k rozvoju mnohých komplikácií vyžadujúcich hospitalizáciu a zároveň sú imunokompromitovaní, čo zvyšuje riziko akvirácie infekcie.
   2.3. **Pacienti s incidentalómom nadobličky** by mali byť prešetrovaní iba vtedy, ak incidentalóm spĺňa rádiologické znaky malígneho nádoru alebo má pacient zároveň stredne ťažké až ťažké prejavy hyperkorticizmu.

2.4. **Laboratórne vyšetrenia:** 1 mg dexametazónový test a 24-hodinový zber moču na voľný kortizol sú doporučené prvolíniové testy, doporučuje sa aj vyšetrenie elektrolytov, glukózy, krvného obrazu, CRP a HbA1c, bazálna hodnota ACTH, základné vyšetrenia hormonálnych osí adenohypofýzy a hodnoty androgénov. Pri závažných klinických prejavoch Cushingovho syndrómu a v prípade absencie závažného stresora stači na potvrdenie diagnózy jedna hodnota sérového kortizolu za podmienky, že je veľmi vysoká (napr. viac ako 1000 nmol/L).

2.5. **Zobrazovacie vyšetrenia:**

2.5.1. Pri potvrdenom alebo vysokosuspektnom Cushingovom syndróme treba bezodkladne zrealizovať CT staging (hrudník, brucho, malá panva) za účelom pátrania po možnom nádore nadobličky alebo ochorení spôsobujúcom ektopickú produkciu ACTH a následného adekvátneho manažmentu.

2.5.2. Pokiaľ sú u pacienta prítomné bolesti hlavy alebo poruchy zraku treba realizovať MR/CT vyšetrenie adenohypofýzy.

2.5.3. Pokiaľ nie sú prítomné poruchy zraku a bolesti hlavy je rozumné odložiť realizáciu zobrazovacích vyšetrení o 3-6 mesiacov v závislosti od epidemiologickej situácie.

2.6. **Všetky ostatné diagnostické modality** by sa počas pandémie COVID-19 mali odložiť, pretože ich výsledky výraznejšie neovplyvnia manažment ochorenia. Ich adekvátnosť treba prehodnocovať v kontexte súčasnej epidemiologickej situácie a možností zdravotníckeho zariadenia.

3. **Liečba**

3.1. **Chirurgická liečba:** Vo všeobecnosti by sa mal chirurgický zákrok odložiť. Ak benefit chirurgickej liečby preváži riziko (napr. veľmi aktívne ochorenie, nemožnosť ovplyvniť hyperkortizolémiu napriek inhibítorom steroidogenézy, nežiadúce účinky liečby) chirurgický zákrok možno vykonať s využitím adekvátnych ochranných pomôcok, po dvoch negatívnych steroch na SARS-CoV-2.

3.2. **Medikamentóza liečba:**

3.2.1. Štandardná liečba komorbidít podľa existujúcich odprúčaní.

3.2.2. Pre väčšinu pacientov u všetkých typov Cushingovho syndrómu sú základom liečby inhibítory steroidogenézy

3.2.3. Pacienti s ťažkou formou Cushingovho syndrómu by mali dostávať ATB profylaxiu pneumocystovej pneumónie trimetoprim/sulfametoxazolom. Pneumocystová pneumónia môže byť ťažko odlíšiteľná od COVID-19 asociovanej pnuemónie (podobný CT nález). (6)

3.2.3.1. **Zahájenie medikamentóznej liečby:** Väčšina pacientov (najmä so závažnejšími klinickými prejavmi, alebo s charakteristikami cyklického ochorenia) benefituje s tzv. „block and replace“ prístupu, bližšie viď algoritmus v bode č 4. tejto kapitoly. Ako prvolíniový liek sa doporučuje metyrapón. (6)

3.2.3.2. **Pacienti na chronickej liečbe:** ak je klinický stav pacienta stabilizovaný, doporučuje sa pokračovať v liečbe tak, ako má zavedené.

3.2.4. Pacienti musia mať prístup k stresovým dávkam glukokortikoidov, v prípade potreby užitia stresových dávok platia odporúčania pre adrenálnu insuficienciu. Stresové dávky sa doporučujú dávať pacientom na medikamentóznej liečbe pre Cushingovu choroba a súčasnou infekciou COVID-19.

3.2.5. **Tabuľka č. 2: „Block and replace“ algoritmus liečby pacientov s Cushingovým syndrómom**

Inhibítor steroidogenézy	**Deň 1 - 3**	**Deň 4 - 6**	**Deň ≥ 7**
Metyrapón	500 mg 3xdenne	1000 mg 3xdenne	1000 mg 4xdenne
ALEBO			
Ketokonazol	200 mg 3xdenne	400 mg 3xdenne	400 mg 3xdenne
Substitúcia glukokortikoidmi adrenálnej insuficiencii			**ako pri**
Hydrokortizón	20 – 30 mg v rozdelených dávkach 2-3x denne		
ALEBO			
Dexametazón	0,25 – 0,5 mg 1x denne		
ALEBO			
Prednizolón	3 – 7,5 mg 1x denne		

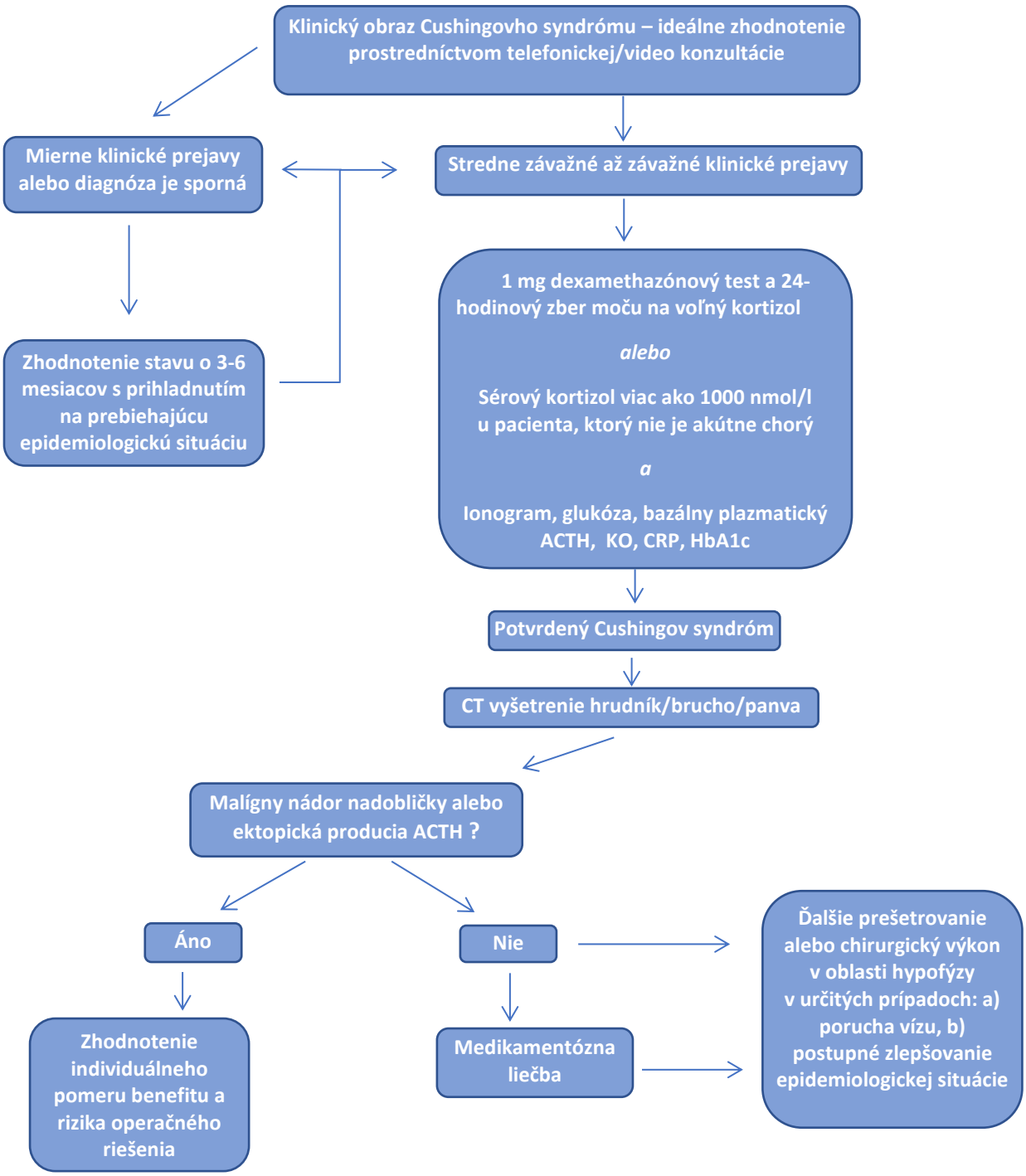
3.3. **Monitoring liečby**

3.3.1. Vyšetrenie sérového kortizolu o 9:00 pred podaním metyrapónu a ketokonazolu a glukokortikoidov, cieľom je najnižšia možná hodnota (ideálne 250-330 nmol/l).

3.3.2. 24 hodinový zber moču na voľný kortizol: prechod na dexametazón/prednizolón deň pred a v deň zberu moču, cieľom je najnižšia možná hodnota.

3.3.3. Ak sa v testoch potvrdila adekvátna blokáda steroidogenézy, vyšetrenie počas prebiehajúcej pandémie netreba opakovať, resp. iba zriedka v závislosti od klinického stavu.

4. **Obrázok č.1: Algoritmus diagnostiky a liečby pacienta s Cushingovým syndrómom v čase pandémie COVID-19 (6, 3)**



Nádory hypofýzy

1. V súčastnosti nie sú údaje o tom, že by nádory hypofýzy *per se* ovplyvňovali imunitný systém, s výnimkou kortikotropných adenómov. Pacienti s nádormi hypofýzy však majú množstvo komorbidít, ktoré ovplyvňujú priebeh ochorenia COVID-19 (hypopituitarizmus, diabetes mellitus, hypertenzia, obezita, kardiovaskulárne ochorenia). (7)

2. **Akútne chorí pacienti**

   2.1. **Adrenálna kríza:** manažment sa riadi postupom uvedeným v kapitole Adrenálna insuficiencia.
   2.2. **Apoplexia hypofýzy:** realizovať urgentné CT mozgu a ak treba aj MR hypofýzy, v prípade miernych ťažkostí sa doporučuje konzervatívny postup s vysokými dávkami glukokortikoidov, v prípade nelepšenia sa alebo zhoršenia stavu je indikovaná chirurgická dekompresia (po dvoch negatívnych steroch na SARS-CoV-2).
   2.3. **Poruchy elektrolytov u pacientov s diabetes insipidus:** manažment sa riadi postupom uvedeným v kapitole Diabetes insipidus a hyponatriémia.

3. **Pacient s novodiagnostikovaným tumorom:** anamnéza a klinické zhodnotenie sa môže realizovať aj prostredníctvom „virtuálnej vizity“ cez videoprenos. Doporučené laboartórne vyšetrenia hormonálnych osí adenohypfýzy: ranný sérový kortizol, TSH, fT4, prolaktín, IGF-1, u mužov celkový testosterón, a ak je kliické podozrenie tak aj skríning na Cushingovu chorobu.
   3.1. **Nádor s útlakom okolitých štruktúr alebo hormonálnou nadprodukciou**
      3.1.1. **Diagnostický postup:**
         3.1.1.1. Hypopituitarizmus: zhodnotenie deficitu funkcie kortikotropnej a tyreotropnej osi (ranný kortizol, TSH, fT4, skrátený 1 ug ACTH test ak sú výsledky ranného kortizolu nejednoznačné a epidemiologická situácia vyhovujúca) a substitučná liečba v prípade potreby.
         3.1.1.2. Poruchy vízu: klinické zhodnotenie zrakového poľa a kraniálnych nervov.
         3.1.1.3. Vyšetrenie prolaktínu a IGF-1; skríningové vyšetrenie na Cushingovu chorobu iba ak je to indikované na základe klinického obrazu.
         3.1.1.4. CT vyšetrenie mozgu alebo MR adenohypofýzy s kontrastom (MR iba ak treba urgentne a za vyhovujúcej epidemiologickej situácie).
      3.1.2. **Manažment:**
         3.1.2.1. **Nádor spôsobujúci závažné poruchy vízu (okrem prolaktinómu):** invazívne riešenie po zhodnotení infekčného statusu COVID-19 (ideálne 2 stery na SARS-CoV-2 negat.). Transsphenoidálna chirurgia je považovaná za aerosol-generujúci výkon, počas pandémie COVID-19 by aj v prípade negatívneho pacienta mal byť výkon realizovaný v režime BSL3.
         3.1.2.2. **Pacienti s ľahkými prejavmi akromegálie, tumor nepôsobuje útlak okolitých štruktúr:** dodiagnostikovanie/manažment môže byť odložený na neskôr.

3.1.2.3. **Pacienti so závažnými prejavmi akromegálie, tumor nespôsobuje útlak okolitých štruktúr:** indikovaná je medikamentózna liečba, snažiť sa nastaviť liečbu tak, aby sa redukovala frekvencia podávania injekcií.

3.1.2.4. **Cushingova choroba:** manažment uvedený v kapitole s názvom Cushingov syndróm.

3.1.2.5. **Makroprolaktinómy spôsobujúce poruchy vízu:** liečba agonistami dopamínu.

3.1.2.6. **Symptomatické mikroprolaktinómy a makroprolaktinómy nespôsobujúce poruchy vízu:** manažment sa u väčšiny pacientov môže odložiť o 6 mesiacov.

3.2. **Nádor bez útlaku okolitých štruktúr, bez hormonálnej nadprodukcie:** manažment týchto nádorov sa môže v čase pandémie odložiť až na 6 mesiacov (ideálne na kratšie).

4. **Monitoring pacientov**

4.1. Stabilizovaní pacienti s funkčnými nádormi v remisii alebo dobre kontrolovaní liečbou môžu byť vyšetrení prostredníctvom „virtuálnej vizity“ (telefonicky, video) každých 6 mesiacov.

4.2. Treba minimalizovať množstvo zobrazovacích vyšetrení, kontrolné zobrazovacie vyšetrenie nádoru (okrem toho, ktorý zasahuje do optickej dráhy) môže byť odložené o 6 mesiacov.

4.3. U pacienta pozitívne testovaného na COVID-19 je treba zabezpečiť urgentnú „virtuálnu vizitu“ kde pacienta treba poučiť o možných komplikáciách („selfmanažment“ adrenálnej krízy), o potrebe sociálnej izolácie a v prípade zhoršenia stavu rýchleho vyhľadania odbornej pomoci.

4.4. Úprava dávkovania substitučnej hormonálnej liečby by sa počas pandémie COVID-19 mala realizovať hlavne na základe klinického obrazu a symptómov pacienta, nie na základe výsledkov laboratórnych vyšetrení.

Diabetes insipidus a hyponatriémia

1. Hospitalizovaní pacienti s diabetes insipidus a COVID-19 majú vyššie riziko úmrtia pre závažné poruchy natriémie. Prevalencia hyponatriémie u pacentov s COVID-19 asociovanou pneumóniou nie je dostatočne známa, ale zdá sa nízka. Hypernatriémia u pacientov s COVID-19 prijatých do nemocncie je pomerne častá z rôznych dôvodov (straty tekutín pri febtilitách, tachypnoe, podávaniu diuretík). Hypernatriemická dehydratácia prispieva k vysokému riziku akútneho poškodenia obličiek u pacientov s COVID-19. Substitučná i.v. liečba na druhej strane môže v ťažkých prípadoch viesť k rozvoju pľúcneho edému. (8)

2. **Manažment pacientov s diagnostikovaným diabetes insipidus**

2.1. **Centrálny diabetes insipidus, ambulantný pacient:** Počas pandémie COVID-19 majú pacienti limitovaný prístup k pravidelným krvným testom. Prioritou u týchto pacientov liečených dezmopresínom je vyhnúť sa hyponatriémií. Pacientom sa doporučuje jeden alebo dvakrát týždenne vynechať dávku lieku až do doby, kedy sa objaví významná akvaréza. U pacientov so známou tendenciou k hyponatriémii možno jednu dávku týždenne celkom vynechať. Pacienti by mali byť edukovaní o pravidelnom kontrolovaní telesnej hmotnosti, adekvátnom pitnom režime, v prípade súčasného deficitu ACTH o prípadnom užití stresových dávok glukokortikoidov.

2.2. **Tabuľka č.3: Akútne prebehajúca infekcia (suspektný alebo potvrdený COVID-19), hospitalizovaný pacient s DI:**

Rutinná liečba a monitoring	• Existujúce odprúčania pre manažment DI • Optimalizácia dávky dezmopresínu a príjmu tekutín • Monitoring osmolality a objemu moču • Vyšetrenie natriémie á 4-6 hodín
Hypovolemický šok	• Volumová resuscitácia fyziologickým roztokom aj v prípade, že je prítomná hypernatriémia
Hypertonická dehydratácia	• Korekcia hypotonickými roztokmi (5% glukóza), normalizácia Na rýchlosťou < 0,5 mmol/l/h (<10-12 mmol/l/deň) • CAVE: rozvoj pľúcneho edému, ARDS; u kriticky chorých možno akceptovať ľahkú hypernatriémiu (<155 mmol/l) za cenu prevencie pľúcneho edému
Venózny tromboembolizmu	• Hypertonická dehydratácia je významný prokoagulačný stav • LMWH v profylaktickej dávke
Súčasný deficit ACTH	• Stresové dávky glukokortikoidov

3. **Hyponatriémia**

3.1. **SIADH ako dôsledok neurochrurgickej operácie:** SIADH sa typicky rozvinie u pacientov prepustených po akútnej operácii do ambulantnej zdravotnej starostlivosti a je najčastejšou príčinou rehospitalizácie po transsphenoidálnej chirurgii. Pacienti by mali byť edukovaní o reštrikcii príjmu tekutín aspoň 2 týždne po chirurgickom výkone. Mali by telefonicky kontaktovať lekára ak začnú priberať na hmotnosti, objaví sa nafukovanie alebo bolesti hlavy. Mali by byť edukovaní o symptómoch hyponatriémie

ako napr. bolesť hlavy, závrat, nauzea, únava. Príjmať tekutiny by mali iba vtedy, keď pociťujú smäd. Udržiavať si ideálnu „eunatriemickú“ hmotnosť.

3.2. **Tabuľka č.4: Pacient s hyponatriémiou a suspektnou alebo potvrdenou COVID-19 infekciou v nemocničných podmienkach:**

Rutinná liečba a monitoring	• Podľa existujúcich odporúčaní
Hypovolemická hyponatriémia	• Rehydratácia fyziologickým roztokom • CAVE: rozvoj pľúcneho edému a ARDS
Akútna ťažká hyponatriémia s prejavmi poškodenia CNS	• Cieľ zvýšiť koncentráciu Na o 8-12 mmol/24 hod. • Kontinuálna infúzia 3% rozotku NaCL za účelom prevencie prevodnenia pacienta alebo opatrný i.v. bolus 3% roztokom NaCL • Vyšetrenie natriémie á 2-4 hodiny

Ochorenia štítnej žľazy

1. V súčasnosti nie sú informácie o tom, že by pacienti s ochoreniami štítnej žľazy boli vnímavejší k infekcii COVID-19. Avšak, ak títo pacient neužívajú predpísanú liečbu ako majú ordinované, následná dysregulácia funkcie štítnej žľazy môže viesť k zvýšenej vnímavosti k vírusovým infekciám a ťažšiemu priebehu ochorenia. (9)

2. Počas pandémie treba u väčšiny pacientov s ochoreniami štítnej žľazy zabezpečiť realizáciu „virtuálnej vizity“ prostredníctvom telefonického rozhovoru ev. videorozhovoru.

3. Hodnotenie adekvátnej hormonálnej substitučnej liečby by počas pandémie malo prebiehať hlavne prostredníctvom zhodnotenia symptómov a klinických príznakov, laboratórnemu monitoringu sa treba, ak je to možné, vyhnúť (minimalizácia sociálnych kontaktov). (10)

Tabuľka č. 5: Príznaky nadmeernej a nedostatočnej substitúcie hormónmi štítnej žľazy

Príznaky nadmernej hormonálnej substitúcie	Príznaky nedostatočnej hormonálnej substitúcie
Tachykardia	Nárast hmotnosti
Tremor	Suchá koža
Strata hmotnosti	Zápcha

Anxieta	Letargia
Hnačka	Únava
Insomnia	

Ochorenia prištítnych teliesok

1. **Hyperparatyreóza** (11)
   1.1. Akútna intervencia u pacientov s primárnou hyperparatyreózou je indikovaná iba zriedka, manažment väčšiny pacientov znesie odklad do normalizácie epidemiologickej situácie; paratyreoidektómiu možno odložiť na neskôr.
   1.2. Pacienti by mali byť edukovaní o symptómoch hyperkalciémie (najmä anorexia, nausea, zvracanie, bolesti brucha, bolesti kostí, zmeny kognitívnych funkcií,...)
   1.3. Pacienti sú obzvlášť náchylní na rozvoj dehydratácie počas interkurentných ochorení a pri horúčnatých stavoch, mali by byť dôsledne edukovaní o dodržiavaní adekvátneho pitného režimu.
   1.4. Rutinné laboratórne kontroly sa nedoporučujú, manažment pacientov by mal prebiehať predovšetkým distančne a na základe zhodnotenia symptómov a klinických prejavov hyperkalciémie.
   1.5. Treba zvážiť liečbu cinacalcetom v prípade symptomatickej hyperkalciémie a nemožnosti zrealizovať paratyreoidektómiu.

2. **Hypoparatyreóza**
   2.1. U pacientov s hypoparatyreózou je nevyhnutné zabezpečiť adekvátny a neprerušovaný prísun preparátov vápnika a vitamínu D.
   2.2. Interkurentné infekcie môžu u týchto pacientov veľmi významne narušiť homeostázu sérového vápnika.
   2.3. Pacienti musia byť edukovaní o prejavoch hypoklaciémie (pocit brnenia prstov, svalové kŕče) a v prípade rozvoja týchto príznakov užiť záchrannú dávku vápnika (500-1000 mg) a jedla bohatého na kalcium. Pokiaľ sa klinický stav nezlepší, paciet by mal vyhľadať lekársku pomoc, je nutné zrealizovať vyšetrenie sérového vápnika, albumínu a kreatinínu. Ak sa mení dávkovanie liečby, je nutná laboratórna kontrola o 1-2 týždne. (11)

Osteoporóza

1. **Všeobecné odporúčania:**
   1.1. Vždy keď to situácia dovoľuje treba pacientom zabezpečiť štandardnú liečbu podľa existujúcich odporúčaní.
   1.2. Vitamín D môže zohrávať úlohu v redukcii rizika akvirácie respiračných infekcií. Deficit vitamínu D je rizikovým faktorom rozvoja ARDS a závažnosti ARDS (12), v súčasnosti však nemám žiadne relevantné dáta o vzťahu medzi deficitom vitamínu D

a infekciou COVID-19. Zabezpečenie adekvátneho prísunu vitamínu D je kľúčovým komponentom manažmentu metabolických ochorení skeletu. (13)

1.3. Zahájenie liečby perorálnymi bisfosfonátmi možno zrealizovať prostredníctvom telefonického rozhovoru alebo videokonferencie; zahájenie liečby by sa nemalo odložiť najmä u pacientov s vysokým rizikom osteoporotických fraktúr

1.4. Denzitometrické vyšetrenia treba odložiť na neskôr; možno v nich pokračovať, keď národné zdravotnícke autority umožnia realizáciu elektívnych zdravotných výkonov.

1.5. Vo všeobecnosti platí, že pacienti so špecifickou antiporotickou liečbou by v nej mali pokračovať bez obmedzenia; zatiaľ neexistujú dôkazy, že by antiporotická liečba ovplyvnila priebeh ochorenia či už v pozitívnom alebo negatívnom zmysle. CAVE: Ochorenie COVID-19 spôsobuje u mnohých pacientov závažný hyperkoagulačný stav, preto treba v takomto prípade prehodnotiť užívanie estrogénov a raloxifénu (mierne zvyšujú trombotický potenciál).

1.6. U pacientov pred podaním i.v. bisfosfonátov a/alebo denosumabu sa nevyžaduje štandardné laboratórne vyšetrenie (vápnik, vitamín D, kreatinín) ak predchádzajúce výsledky boli vyhovujúce, a lekár považuje klinický stav pacienta za stabilizovaný. Laboratórne vyšetrenie sa doporučuje u pacientov s nestabilnými renálnymi parametrami, s pokročilým obličkovým ochorením, s malabsorpciou, s hypoparatyreózou a u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká.

2. **Špecifické odporúčania pre manažment pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemajú prístup k inej ako perorálnej antiporotickej liečbe počas pandémie COVID-19:**

2.1. **Denosumab:** pacienti by mali pokračovať v liečbe denosumabom ako majú zavedené (14), v konkrétnych prípadoch môžu byť edukovaní o auto-injekčnom podaní v domácom prostredí. U pacientov, ktorí nedostali denosumab do 7 mesiacov od poslednej dávky možno zvážiť prechod na perorálne bisfosfonáty (alendronát týždenne). U pacientov s ochoreniami gastrointestinálneho traktu zvážiť mesačne ibandronát alebo týždenne/mesačne rizedronát. U pacientov s ťažšou formou chronického ochorenia obličiek (eGFR < 30-35 ml/min) zvážiť off-label podanie: alendronát 35 mg týždenne alebo alternatívne 70 mg každé 2 týždne. (15)

2.2. **Teriparatid:** liečbu možno odložiť na 2-3 mesiace, v prípade dlhšieho časového úseku, prechod na perorálne bisfosfonáty.

2.3. **Intravenózne bisfosfonáty:** u pacientov, u ktorých nemožno zabezpečiť intravenózne podávanie bisfosfonátov, by odloženie liečby aj o niekoľko mesiacov (6-9 mesiacov) nemalo byť škodlivé. (15)

Diabetes mellitus

1. Manažment pacientov s diabetes mellitus v diabetologických ambulanciách sa riadi aktuálnym odporúčaním hlavného odborníka MZSR pre diabetológiu**,** poruchy látkovej premeny a výživy pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti v diabetologickej ambulancii počas pandémie COVID-19 – základné postupy.

2. Diabetes mellitus je jednou z najdôležitejších komorbidít spojených so závažnosťou infekcie koronavírusom, vrátane závažného akútneho respiračného syndrómu. Diabetici majú zvýšené riziko závažných komplikácií infekcie, vrátane syndrómu respiračnej tiesne (ARDS) dospelých a zlyhania viacerých orgánov. V závislosti od globálnej oblasti malo 20–50% COVID-19 pozitívnych pacientov diabetes mellitus.

3. Medzinárodný panel expertov vydal všeobecné odporúčania na starostlivosť o pacientov s diabetes mellitus v čase pandémie COVID-19: (16)

3.1. **Úloha ambulantnej starostlivosti je hlavne prevencia infekcie u pacientov s diabetes mellitus**

- Cielená edukácia pacientov na dôležitosť optimálnej kompenzácie
- Optimalizácia súčasnej terapie, ak je to indikované vhodné
- Opatrnosť pri predčasnom prerušení liečby
- Ak je to možné, využitie modelov telemedicíny a elektronického zdravotníctva na udržanie maximálnej optimalizácie liečby a sebestačnosti pacientov pri „selfmonitoringu“ a samo-úprave liečby

3.2. **Ciele pri manažmente pacienta s diabetes mellitus počas hospitalizácie a to pri manažmente novozisteného diabetes mellitus u pacientov s infekciou COVID-19 ako aj pri manažmente dekompenzovaného diabetes mellitus u infikovaných pacientov**

- Monitorovanie plazmatickej glykémie, elektrolytov, pH, ketónov v krvi alebo moči
- Liberálna indikácia pre včasnú intravenóznu inzulínovú terapiu u pacientov, hlavne kriticky chorých (s ARDS). Tým sa dosiahne presnejšia titráciu, obíde sa problém variability subkutánnej resorpcie.

3.3. **Ciele glykemickej kompenzácie**

- Plazmatická glykémia: 4 – 8 mmol/l (u pacientov s dekompenzovaným DM v kontexte infekcie COVID-19: 4 – 10 mmol/l)
- Glykovaný hemoglobín: < 53 mmol/mol (IFCC) alebo < 7% (DCCT)
- Cieľové parametre pri kontinuálnom monitoringu glykémie (CGM) alebo „selfmonitoringu“
    - viac ako 70% hodnôt (>50% u starších pacientov a „krehkých“ t.j. „frail“ pacientov) v cieľovom rozpätí 3,9 – 10 mmol/l
    - menej ako 4% (<1% u starších pacientov a „krehkých“ t.j. „frail“ pacientov) hypoglykémií < 3,9 mmol/l

3.4. **Pri farmakologickom manažmente treba cielene posudzovať aj potenciálnu interferenciu účinkov liekov u pacientov podozrivých alebo COVID-19 pozitívnych pacientov s diabetom mellitus:**

- **Metformín**

    - Dehydratácia a laktátová acidóza sa pravdepodobne vyskytnú, ak sú pacienti dehydratovaní v rámci zápalu a infekcie a preto metformín treba vysadiť v prvých dňoch infekcie.
    - Počas infekcie COVID-19 je potrebné starostlivo monitorovať funkciu obličiek z dôvodu vysokého rizika progresie chronického ochorenia obličiek alebo akútneho poškodenia obličiek
- **InhibítorySGLT-2**
    - Riziko dehydratácie a diabetickej ketoacidózy sa počas infekcie COVID-19 zvyšuje, takže pacienti sa odporúča liečbu prerušiť a nahradiť ju bezpečnejšou modalitou, ako aj zintenzívniť režimové opatrenia.
    - Pacienti by sa mali vyvarovať začatia liečby gliflozínmi počas respiračného ochorenia.
    - Akútne poškodenie obličiek v kontexte infekcie je zvýšené a preto sa má starostlivo monitorovať funkcia obličiek.
- **Agonisty GLP-1 receptoru**
    - Dehydratácia pravdepodobne povedie k vážnemu ochoreniu, takže u pacientov treba starostlivo sledovať stav hydratácie.
    - Mal by sa podporovať primeraný príjem tekutín a pravidelný príjem stravy.
- **Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4**
    - Tieto lieky sú všeobecne dobre tolerované a je možné v nich pokračovať
- **Inzulín**
    - Inzulínová liečba sa nemá ukončiť
    - Mal by sa podporovať pravidelný selfmonitoring glykémií, každé 2–4 hodiny alebo využiť systém kontinuálneho monitorovanie glukózy (CGM).
    - Ak je to indikované treba starostlivo upravovať dávkovanie inzulínu s ohľadom na klinický stav, aj s cieľom dosiahnutia optimálnych terapeutických cieľov (o ohľadom na typ DM, komorbidity a zdravotný stav).

Záver

„Desatoro“ pre endokrinológov v čase pandémie COVID-19 podľa Európskej endokrinologickej spoločnosti: (17)

1. Adekvátne sa chráň a v prípade nechránenej expozície COVID-19 žiadaj testovanie.
2. Obmedz ambulantné vyšetrenia na nevyhnutné minimum.
3. Zabezpeč pravidelné kontroly/vizity prostredníctvom telefónu, SMS, videa, emailu, či online prenosu.
4. Dôsledne monitoruj glykemický profil u pacientov s diabetom.
5. Doporuč pacientom s diabetom aby dôsledne dodržiavali preventívne opatrenia.
6. Riadne pouč pacientov o špecifických liečebných opatreniach v prípade že sú COVID-19 pozitívni.
7. Pouč pacientov s diabetom, obzvlášť ak sú starší ako 65 rokov alebo obézni, aby v prípade klinických známok infekcie COVID-19 bezodkladne vyhľadali lekársku pomoc.
8. Dbaj na to, aby mali pacienti dostatočný prísun kalórií, bielkovín a vitamínu D.
9. Dôsledne monitoruj klinický stav pacientov s adrenálnou insuficienciou.
10. V prípade potreby neodkladne navýš hormonálnu substitučnú liečbu u pacientov s adrenálnou insuficienciou.

Literatúra

(1) Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s chorením COVID-19 spôsobeným koronavírusom SARS-CoV-2, siedma aktualizácia, Bratislava 2012; 1-12.
(2) Postup pre zdravotníckych pracovníkov v ambulanciách (COVID-19), Štandardné diagnostické a terapeutické postupy MZSR, 2020; 1.
(3) Lazúrová I, Payer J, et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii. Vienala 2012: 291s.
(4) Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. Our response to COVID-19 as endocrinologists and diabetologists.The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2020; 105.
(5) Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SH et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. European Journal of Endocrinology 2020; EJE-20-0361.
(6) Newell-Price J, Nieman L, Reincke M, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology 2020; EJE-20-0352.
(7) Fleseriu M, Karavitaki N, Dekkers OM. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of pituitary tumours. European Journal of Endocrinology 2020; EJE-20-0473.
(8) Christ CM, Hoorn EJ, Sherlock M, Thompson CJ, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Hyponatraemia and Diabetes Insipidus. European journal of endocrinology 2020; EJE-20-0338.
(9) COVID-19 resources for managing endocrine conditions. BTA/SFE statement regarding issues specific to thyroid dysfunction during the COVID-19 pandemic. Society for Endocrinology 2020; 1-3.
(10) AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Thyroid Disease, 2020.

Vypracoval: Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP., hlavný odborník MZ SR pre odbor Endokrinológiu (doc. MUDr. Peter Jackuliakom, PhD., MPH, MUDr. Juraj Smaha)