

Vnitřní lékařství

1

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: METABOLICKÝ SYNDROM

Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019

Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom

Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

DĚLEDOVÉ ČLÁNKY

 **DIOZEN**[®]
DIOSMINUM – MICRONISATUM

(Novinka)

Síla Diosminu pro pevné a pružné žíly!

Chronická žilní insuficience DK. Hemoroidální onemocnění.¹



ZENTIVA

K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

VE ZKRATCE

Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

DOBRÁ RADA

Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

Obsahuje
i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Síla diosminu pro pevné a pružné žíly!

**DIOZEN[®] je lék obsahující mikronizovaný diosmin¹
v odpovídající čistotě dle Evropského lékopisu.^{2*}**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DIOZEN 500 MG POTAHOVANÉ TABLETY

LÉČIVÁ LÁTKA: Diosminum micronisatum 500 mg v jedné tabletě. **INDIKACE:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bércevého vředu). Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** *Venolymfatická insuficience:* Obvyklá dávka: 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. *Hemoroidální onemocnění:* Doporučená dávka je 2 tablety 3x denně během prvních 4 dní, poté 2 tablety 2x denně během následujících 3 dní. Udržovací dávka je 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. *Pediatrická populace:* Nejsou dostupné žádné údaje. *Způsob podání:* Tablety se užívají celé během jídla a zapíjejí se tekutinou. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Podávání diosminu u symptomatické léčby akutních hemoroidů nevylučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny studie interakcí. Z velkého množství post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce hlášeny. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Limitované údaje o použití diosminu u těhotných žen nenaznačují malformační či fetální/neonatální toxicitu diosminu. Není známo, zda se diosmin vylučuje do mateřského mléka. Zapotřebí pečlivě zvážit nutnost podání u kojící ženy. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** 30, 60 nebo 120 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 85/426/16-C **DATUM REVIZE TEXTU:** 17. 9. 2019 Výdej není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Diozen, datum revize textu 17. 9. 2019. 2. Diosmin. In: *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*, 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2017:2286-2287

*** Evropský lékopis specifikuje diosmin jako směs flavonoidů a připouští několik nečistot, např. hesperidin je jedna z nich (max. obsah 4%). V léčivém přípravku DIOZEN[®] je jako léčivá látka uveden pouze diosmin, protože přípravek splňuje požadovanou čistotu dle požadavku Evropského lékopisu.^{1,2}**

ZENTIVA

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

Ve spojení a jednotě je síla

...aneb od Svatoplukových prutů přes duální inhibici, duální antiagregaci, fixní kombinace až ke spojení Vnitřního lékařství s Interní medicínou pro praxi

Možná by se hodilo nasadit vážnou tvář, usednout do hlubokého křesla a seriózně pojednat o spojení dvou významných titulů české medicínské literatury. Já si ale myslím, že situace je sice vážná (je to důležitá fúze, která může ovlivnit informační toky v jednom ze zásadních oborů medicíny), ale lze na ni rovněž nahlížet s jistým nadhledem, optimismem, a dokonce i s lehkostí. Ti, kteří čekají spíše to seriózní zamýšlení, ať mi to prosím odpustí.

Jestliže jsme se rozhodli napřít síly do sjednocení, nebo chcete-li splynutí dvou časopisů v jeden, mělo by to mít nějaké rozumné důvody. Než se dostanu k vlastním časopisům, respektive k novému Vnitřnímu lékařství, dovoluji si trochu obecnější úvod.

Všichni asi známe z dějepisu příběh synů Svatoplukových. Ten jim demonstroval nutnost jednoty na příkladu prutů. Jak snadné je zlomit jednotlivě, je ale téměř nemožné je zlomit, jsou-li ve svazku.

Kolik říší se v historii rozpadlo na malé státečky, které pak byly pohlceny a vymazány ze světa nějakým hegemonem. A naopak ti, co se spojili, dosahovali úspěchů.

My ale žijeme v medicíně a hledíme příklady zde. Jak úspěšná je intervenční kardiologie a jak silně napomáhá správné funkci stentu duální antiagregační léčba. Ezetimib snižuje vstřebávání cholesterolu ve střevě. S tím si ale hepatocyt poradí a zvýší syntézu. My ale využijeme „duální inhibici“ a přidáme statin, který syntézu blokuje. Více než 70 % hypertoniků potřebuje kombinační léčbu dvěma nebo více léky. Jak skvělé jsou pak fixní kombinace! O tom, že kombinujeme (spojujeme síly) antibiotika i další lékové skupiny, asi není třeba nikoho přesvědčovat.

Opravdu mne nekamenujte, ale jak náš běžný život ovlivňuje spojování „dva v jeden“! Určitě si pamatujeme reklamu: „Dvě lahvičky do koupele? Já tedy ne!“ (šampon a kondicionér). A těch příkladů by bylo. Kombinované tablety do pračky i myčky, v současné době hybridní automobily. A mohli bychom pokračovat.

Přeci jen ale pokročme k hlavnímu tématu. Na trhu medicínských časopisů v naší zemi je přeplněno. Budme upřímní. Stejní autoři z limitovaného okruhu se zoufale snaží mutacemi mutace na podobné téma najít aspoň nějaký nový pohled a splnit přání milých a laskavých, často ale současně i úporných a naléhavých redaktorů. Do záplavy časopisů se stále více promítá elektronizace médií. Nejen elektronické publikace, ale i webináře, internetové diskuze a facebookové skupiny přitahují zájem a především čas uživatelů, tedy i současných čtenářů časopisů. Čím dál tím víc je využívána možnost komunikace v angličtině, a to obousměrně. Nejen, že lékaři čtou zahraniční časopisy. Je také prakticky nezbytností, aby každá skutečně inovativní vědecko-klinická práce byla publikována v časopise s IF. Na druhé straně pak třeba klinické výstupy, významné pro praxi, mohou obohatit časopis český.

V letech 2019/20 je na poli interny několik časopisů. Troufám si říci, že Vnitřní lékařství a Interní medicína pro praxi mezi nimi hrají zásadní roli. Přesto, každému z nich něco maličko chybí k dokonalému českému periodiku.

Co je to dokonalé české periodikum? Podle mne je to především postgraduálně zaměřený časopis, který publikuje převážně přehledné práce. Tím, že tyto přehledy „kopírují“ atestační otázky, časopis atrahuje mladé lékaře. Tento časopis se nebrání nezávislé a transparentní spolupráci s farmaceutickým průmyslem. Je přeci v zájmu nás všech vědět, co přichází na trh. I proto musí mít ideální časopis na druhé straně co nejužší vazbu na odbornou společnost, která by měla být zárukou nezávislosti a odbornosti. Takový časopis se ale nebude bránit ani publikaci vybraných, pro praxi užitečných, originálních prací. Tím se odlišuje od „věšáku na reklamy“ (někde jsem ten pojem slyšel, žádný takový časopis neznám :-)). Samozřejmě, že časopis ideál může a chce publikovat i zajímavosti ze života odborné společnosti... atd.

Vnitřní lékařství možná až příliš upřednostňovalo originální práce, které měly hodnotu vědeckou, ale přidanou hodnotu praktickou jen v omezené míře. Na druhé straně nepodléhalo „nátlaku“ na publikaci nějakých prací jen pro firemní zájmy. Některé projekty, jako publikace zpracovaných otázek k atestaci, se nepodařilo realizovat. (A určitě by se v novém časopise realizovat mělo.)

Interní medicína pro praxi byla někdy „zejména praktická“ a přeci jen chyběl širší záběr a propojení do akademické sféry.

V určitém směru si ale oba časopisy konkurovaly, někdy zpracovávaly stejná témata, a to zcela jistě zbytečně. Na druhé straně v obou časopisech najdeme oblíbené rubriky a témata, která musí zůstat, a zůstanou, zachovaná.

To, že nyní dochází ke spojení obou časopisů, představuje především obrovskou šanci, příležitost. Vyberme to nejlepší z obou, zbavme se toho, co časopisům škodilo, a počkejme rok, co si o novém Vnitřním lékařství budou myslet čtenáři. Já sám pevně věřím, že to bude jen to nejlepší, že se podaří zrealizovat skutečně mimořádně úspěšný projekt a nové Vnitřní lékařství se znovu zařadí mezi TOP české časopisy, kam bezesporu patří.

Na konci jen dvě maličkosti, ale významné. Musíme především upřímně poděkovat všem, kteří se na tvorbě obou časopisů podíleli až do současnosti. Jen díky nim teď bude na čem stavět. Zejména bych chtěl poděkovat těm, kteří již se rozhodli dále na společném projektu nepokračovat a dali přednost zaslouženému klidu (i když jak je znám, bude to klid a odpočinek jen velmi relativní). Novému předsedovi redakční rady, šéfredaktorce i jejímu zástupci a samozřejmě nakladateli a celé redakční radě je třeba popřát hodně síly, skvělých nápadů, ještě více článků a hlavně pozitivní ohlasy od čtenářů.

Richard Češka

ÚVODNÍK / EDITORIAL

Ve spojení a jednotě je síla

Richard Češka - - - - - 3

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Metabolický syndrom – editorial

Metabolic syndrome – editorial

Hana Rosolová - - - - - 9

Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019

Treatment of arterial hypertension in metabolic syndrome

Barbora Nussbaumerová - - - - - 10

Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom

Atherogenic dyslipidemia typical for metabolic syndrome

Vladimír Blaha, Jakub Víšek, Martina Lášticová - - - - - 15

Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

Type 2 diabetes in praxis – balancing between resistance and secretion

Barbora Pavlíková, Martina Vodičková, Vojtěch Česák, Michal Krčma, Zdeněk Rušavý - - - - - 21

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Prevalence and risk factors of T-cell mediated rejection in patients after liver transplantation from deceased donors: a retrospective study over 10 years

Prevalence a rizikové faktory T buňkami zprostředkované rejekce u pacientů po transplantaci jater od zemřelého dárce –retrospektivní studie v desetiletém období

Svetlana Adamcová-Selčanová, Lubomír Skladaný, Tomáš Koller

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Hepatotoxicita indukovaná bodybuilding suplementami

Hepatotoxicity induced by bodybuilding supplements

Martina Jakobovičová, Zuzana Ďurkovičová, Tereza Hlavatá, Mária Szántová - - - - - 28

Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí

Chronic stress, mental discomfort, and depression increase the rates of infectious, autoimmune as well as malignant diseases

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Jeroným Klimeš, Zdeněk Boleloucký, Luděk Pour - - - - - 34

Sarkopenická obezita – aktuální přehled problematiky

Sarcopenic obesity – current view

Matej Pekař, Anna Pekařová, Tereza Chovancová, Pavol Holéczy - - - - - 39

Autoimunitní hepatitida

Autoimmune hepatitis

Petr Urbánek

20 let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu

20 years of nephrologist's journey into the depths of phosphorus toxicity

Sylvie Dusilová Sulková

Monitorovanie a individualizácia liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov

Monitoring and tailoring the P2Y12 ADP receptor blocker therapy

Tomáš Bolek, Barbora Korpálová, Lukáš Urban, Jakub Marko, Jakub Benko, Dana Prídavková

Indapamid PMCS®

2,5 mg tablety

Antihypertenzivum základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*



vyroben v České republice



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



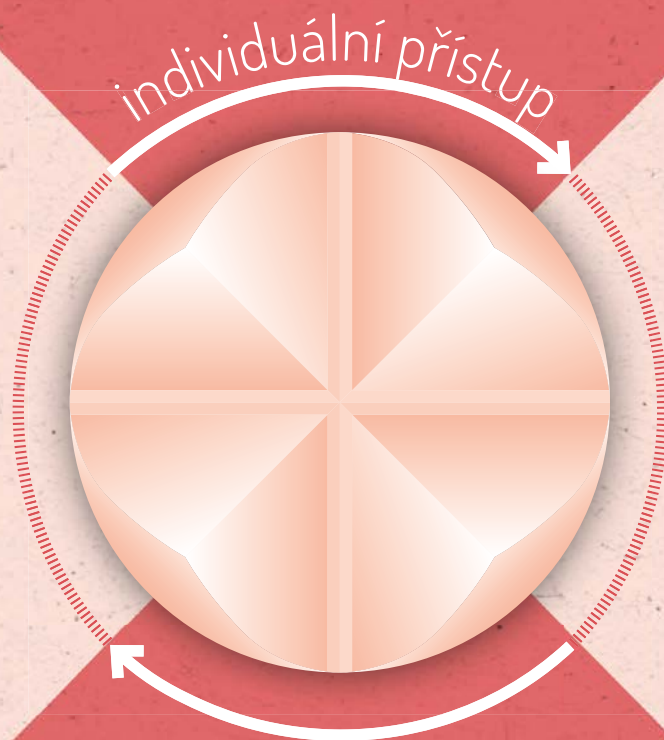
dlouhodobě působící



metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety



Zkrácené informace o léčivém přípravku Indapamid PMCS 2,5 mg:

Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tableti. **Indikace:** Esenciální hypertenze.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na indapamid nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalémie, těhotenství děti a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Nežádoucí účinky: Únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, makulopapulózní vyrážka, hypokalémie, hyperurikémie. **Interakce:** Současně podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalémie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalémii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:**

V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plazmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erythromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu *torsade de pointes*). **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 10. 4. 2018. S podrobnějšími informacemi se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65(17): 11H-27H.

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Infarkt myokardu u pacienta s metabolickým syndromem a prokázaným syndromem obstrukční spánkové apnoe

Acute myocardial infarction in a male patient with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Jeroným Klimeš, Zdeněk Boleloucký, Luděk Pour - - - - - 44

Úskalí v diagnostice srdeční amyloidózy a možnosti terapie

Difficulties in the diagnosis of cardiac amyloidosis and treatment options

Renáta Závodná, Kamil Zeman, Martin Pleva, Milan Kamínek

Bolesti a deformace dolní čelisti – projev fibrózní dysplazie čelisti

Mandibular pain and deformation as a presentation of fibrous dysplasia of the mandible

Tomáš Křiva, Zdeněk Adam, Marek Brumla, Ctirad Macháček, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák, Luděk Pour, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Zdeněk Král

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

What is the clinical use of total cholesterol results measurement?

Vladimír Soška - - - - - 49

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

A few notes from reading of the 2019 dyslipidemia guidelines

Michal Vrablík - - - - - 52

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

How to motivate patient to lifestyle change?

Vladimír Tuka, jr., Vladimír Tuka - - - - - 60

RECENZE / REVIEW

Recenzia monografie „Obecná onkológia“

Mária Wagnerová

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Založení profesního spolku SAI – sdružení ambulantních internistů z.s.

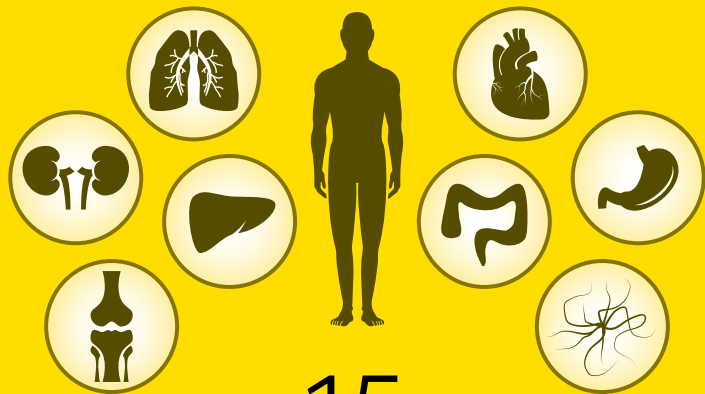
Miroslava Aszalayová

Odešel velký člověk a lékař prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

Petr Jakubec

Článek najdete v samostatné e-verzi tohoto čísla na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz v podobě listovačky obsahující všechny články označené touto ikonkou.





15.

Interní medicína pro praxi

19.–20. 3. 2020
OLOMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



Tematické bloky

Pneumologie

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Novinky v diabetologii

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie

prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

Prezentujte zajímavý případ a získáte odměnu. Vítězná sdělení bude vybírat publikum po skončení bloku. Všichni přednášející mají registraci na konferenci zdarma.

NOVĚ

Novinky v kardiologii

garant bude doplněn

GENERÁLNÍ
PARTNER



SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

PREZIDENT AKCE:

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.



ZÁŠTITA:

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická, FN Olomouc

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s.r.o.,
a časopis Interní medicína pro praxi

Interna 2020

Po letech se na konferenci vrací
prof. MUDr. Richard Češka, CSc.,
s přednáškou přehledně shrnující
aktuální dění ve vnitřním lékařství.



POPLATEK

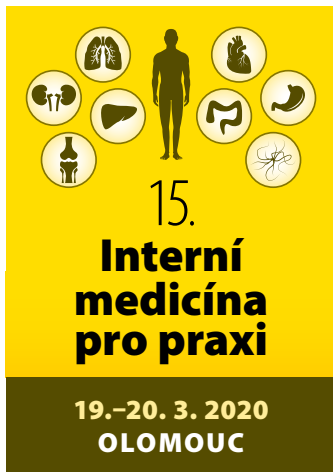
při registraci do 31. ledna 1 200 Kč
od 1. února 1 600 Kč, na místě 1 800 Kč

50% sleva pro lékaře do 35 let

Možnosti přihlášení a další informace na:
www.kongresinterna.cz (registrace@solen.cz)



Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání
dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.



ODBORNÝ PROGRAM

HLAVNÍ PARTNER



Aktuální program sledujte na
www.internimedicina.cz

ČTVRTEK 19. března

9.00 Zahájení konference

Pneumologie

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

- Pneumonie – současný význam pneumokokové infekce – Kolek V.
- Novinky v léčbě CHOPN – Zatloukal J.
- Jak se posunula péče o nemocné s transplantací plic – Jakubec P.
- Současná diagnostika a terapie sarkoidózy – Žurková M.

Dobrá rada do vaší ordinace

- Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout? – Zimolová P.

Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

- Inovativní krátké testy paměti ALBA a POBAV – Bartoš A.
- Diferenciální diagnostika pomalu progredujících demencí – Šilhán D.
- Správná administrace a vyhodnocení testu ALBA a ukázky použití – Bartoš A.
- Správná administrace a vyhodnocení testu POBAV a ukázky použití – Bartoš A.

Interna 2020

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Kardiologie

- Nový pohled na včasnou terapii dyslipidemie a hypertenze ve vztahu k cévnímu věku – Soška V.
- další program bude doplněn

IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- Pohled revmatologa – spondylartritidy – Horák P.
- IBD – Procházka V.
- Psoriatická artritida – Němec P.
- Uveitidy – Bábková B.

PÁTEK 20. března

Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie

prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

- Vyšetření glomerulárních a tubulárních funkcí v klinické praxi – Teplan V.
- Imunologická vyšetření v nefrologii – Ryšavá R.
- Dg. a léčba infekcí močových cest – Horáčková K.

Diabetologie

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Jak postupovat v boji s inzulinovou rezistencí u pacientů s DM 2. typu – Haluzík M.
- Komplexní léčba kardiometabolického onemocnění v klinické praxi – projekt VICTORY – Urbánek R.
- Účinnost a bezpečnost hypolipidemické léčby u nemocných s diabetickou nefropatií – Karásek D.
- Lze dosáhnout remise diabetu 2. typu dietou? – Rušavý Z.

Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

- Chyt' mě, když to dokážeš! – Krhovská P.
- Pralesem příznaků k revmatologické diagnóze – Kudrna K.
- Skrytá příčina hypokalémie – Tomášková K.
- Masivní intravaskulární hemolýza – Randák D.

15.00 Předpokládaný závěr konference

Editorial

Hlavní téma: Metabolický syndrom

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika UK, LF a FN Plzeň

V prvním čísle časopisu Vnitřní lékařství, časopisu České internistické společnosti, bych chtěla za novou redakční radu všem čtenářům popřát hodně zdraví a štěstí v celém novém roce 2020. A protože časopis je od letošního roku v rukou nejen nové redakční rady, ale i nového (i když vám známého) vydavatele Solen, přeji tomuto našemu periodiku hodně zajímavých článků a nových informací. Cílem celé redakční rady je, aby tento časopis pomáhal všem generacím internistů nejen v každodenní práci, ale i v rozšíření informací z jiných oborů, mladým lékařům v přípravě na atestaci z širokého oboru, jakým vnitřní lékařství je. Vnitřní lékařství je obor, který spojuje řadu speciálních medicínských oborů, obor, který se snaží zajistit svou širokou náplní globální pohled na lidský organismus a jeho choroby, které spolu vždy více či méně souvisejí.

Toto číslo časopisu má hlavní téma Metabolický syndrom (MS) a choroby asociované s inzulínovou rezistencí, která je hlavním patofyziologickým podkladem MS. Samotný MS není považován za diagnózu (nemá přiděleno číslo diagnózy), ale představuje soubor rizikových faktorů a chorob, které spolu velmi často souvisejí a které násobí riziko pro aterosklerózu a diabetes 2. typu. I když k definici MS používáme tři nebo více z pěti základních rizikových faktorů, jen jedinec se všemi pěti vyjádřenými charakteristikami MS má nejvyšší pravděpodobnost, že je inzulínorezistentní (1). Pokud má pacient nadváhu nebo obezitu abdominálního typu, má vyšší krevní tlak nebo je léčen na arteriální hypertenzi, má aterogenní dyslipidemii (mírně vyšší triglyceridy a/nebo

nízký HDL-cholesterol) nebo již užívá hypolipidemika, má vyšší hladinu glykemie nalačno (hraniční lačnou glykemií nebo diabetes) nebo porušenou glukózovou toleranci podle zátěžového glukózového testu anebo je již léčen antidiabetiky, takový pacient má téměř v 90 % inzulínovou rezistenci, a proto má vysoké kardiometabolické riziko (2).

Metabolický syndrom však souvisí i s dalšími chorobami, jako je obstrukční spánková apnoe, steatóza jater, autoimunitní nemoci spojené se systémovým zánětem (psoriáza, revmatoidní artritida aj.) i depresivní syndromy (3). Téměř všechna současná evropská i světová doporučení zmiňují MS jako důležitý cíl pro prevenci vzniku diabetu 2. typu a aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Odhalení MS má proto největší význam v primární prevenci diabetu 2. typu a ASKVO. Prevence těchto častých chorob spočívá především v intenzivní modifikaci životního stylu u pacientů s MS. Je to neúčinnější prostředek, kterým lze léčit nemocné s MS a snížit jejich vysoké riziko vzniku předčasné aterosklerózy i rozvoje diabetu 2. typu. V rubrice „Dobrá rada“ se dovíte, jak motivovat pacienta k nefarmakologické léčbě. Bez farmakologické léčby jednotlivých rizikových faktorů se však často neobejdeme, jak je uvedeno v dalších článcích tohoto čísla časopisu.

Kromě MS a asociovaných chorob se dočtete „Ve zkratce“ o tom, co přináší nová doporučení pro léčbu dyslipidemií a v „Diferenciální diagnostickém okénku (aneb na co se vás mohou zeptat u atestace)“ se dovíte, že hodnota celkového cholesterolu toho moc neřekne o typu poruchy lipidového metabolismu.

LITERATURA

1. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin Ann* 2004; 33: 283–303.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association;

World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.

3. Petrová B, Rosolová H, Hess Z, Podlipný J, Šimon J. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 161–165.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., rosolova@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika UK, LF a FN Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr:

Vnitř Lék 2020; 66(1): 9

Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Vysoký normální tlak/arteriální hypertenze je jedním z rizikových faktorů a diagnostických kritérií metabolického syndromu. Metabolický syndrom přináší zvýšené kardiometabolické riziko. Základem intervence zůstávají režimová opatření. Farmakoterapie je zahajována v souladu s aktuálními odbornými doporučeními, ve většině případů fixními kombinacemi antihypertenziv ze skupin inhibitorů ACE/sartanů a blokátorů kalciových kanálů nebo diuretik.

Klíčová slova: metabolický syndrom, arteriální hypertenze, změny životního stylu, farmakoterapie, cílové hodnoty.

Treatment of arterial hypertension in metabolic syndrome

High-normal blood pressure/arterial hypertension is one of the diagnostic criteria of metabolic syndrome. Metabolic syndrome is connected with an increased cardiometabolic risk. The cornerstone of treatment is lifestyle intervention. Pharmacotherapy is initiated with ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers or diuretic according to current guidelines.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, lifestyle intervention, pharmacotherapy, target values.

Úvod

Metabolický syndrom (MS) je soubor kardiometabolických rizikových faktorů. Ke stanovení přítomnosti MS jsou nutné minimálně tři z pěti následujících faktorů: některá ze složek aterogenní dyslipidemie (zvýšené triglyceridy nebo snížený HDL-cholesterol), porucha glukózové homeostázy, nadváha nebo obezita abdominálního typu a zvýšený krevní tlak (Tab. 1) (1). Za kritérium metabolického syndromu je považován již tzv. vysoký normální krevní tlak v hodnotě systolického krevního tlaku ≥ 130 mm Hg a/nebo diastolického krevního tlaku ≥ 85 mm Hg, neboť je nezávislým prediktorem poruchy metabolismu lipidů a rozvoje diabetes mellitus 2. typu v horizontu přibližně 10 let. Ve vyspělých zemích, včetně České republiky, je prevalence MS velmi vysoká (u 1/3 mužů a 1/4 žen) v souvislosti s nevhodným životním stylem (2). V souvislosti s arteriální hypertenzí je třeba zmínit, že v české populaci jsou nejčastějšími rizikovými faktory u osob s MS právě vysoký normální krevní tlak a hypertenze spolu s obezitou (3). Na pacienty s MS se v současné době pohlíží jako na osoby s vysokým kardiometabolickým rizikem. Tyto osoby mají 2–3x vyšší kardiovaskulární (KV) riziko (riziko pro aterosklerotická vaskulární onemocnění, které je zde vyšší u žen než u mužů) a 5x vyšší riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu.

Esenciální arteriální hypertenze tvoří většinu diagnostikovaných a léčených hypertenzí. Arteriální hypertenze je současně nejčastějším KV onemocněním a jedním ze základních rizikových faktorů aterosklerózy a jejích komplikací. Nelze opomenout, že arteriální hypertenze je významným rizikovým faktorem i pro hemoragické cévní mozkové příhody a srdeční i renální selhání. Esenciální arteriální hypertenze má multifaktoriální etiologii. Na jejím rozvoji se podílí kromě genetické predispozice i řada faktorů zevního prostředí. Je známo mnoho kandidátních genů, jejichž polymorfismy se mohou podílet na kvalitě různých mechanismů řídicích krevní tlak – zejména genů pro řízení renin-angiotenzinového systému, sympatického nervového systému, metabolismu sodíku atd. Co je důležité v kontextu propojení patofyziologických mechanismů mezi arteriální hypertenzí a poruchami glycidového hospodářství, i v rámci v tomto článku diskutované léčby arteriální hypertenze u MS, je prokázané propojení genů určujících senzitivitu tkání k vlastnímu inzulínu s geny regulujícími krevní tlak (4). Hypertenze proto není v současné době vnímána jako pouhé zvýšení systolického (≥ 140 mm Hg) anebo diastolického (≥ 90 mm Hg) krevního tlaku, ale její častý výskyt s metabolickými rizikovými faktory (hypercholesterolemií, poruchami glukózové homeostázy, inzulínovou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., nussbaumerova@fnplzen.cz

2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 10–14

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2020

rezistencí aj.) vede některé odborníky k označení arteriální hypertenze jako metabolické choroby (5).

Co říkají o léčbě hypertoniků s metabolickým syndromem nejnovější odborná doporučení?

Nejnovější odborná doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze z r. 2018 vznikla ve spolupráci Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/ESH) se léčbě hypertenze u MS konkrétněji nevěnují (6). Jako specifická situace jsou uvedeni pouze pacienti s diabetem jako jedním z možných rizikových faktorů obsažených v definici MS. Léčba arteriální hypertenze má být započata v závislosti na vstupních hodnotách krevního tlaku s přihlednutím k výši KV rizika (které je mimo jiné zvýšené právě u osob s MS).

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická opatření jsou základem ovlivnění všech rizikových faktorů MS. Změna životního stylu může být někdy dostačující k oddálení nebo předcházení potřeby farmakoterapie zejm. u osob s vysokým normálním tlakem a hypertenzí 1. stupně (viz Tab. 2). Též může zvýšit antihypertenzní účinek již zavedené farmakoterapie. Z druhé strany je třeba poznamenat, že čekání na účinek změn životního stylu nesmí oddálat zavedení farmakoterapie u osob s poškozením cílových orgánů nebo vysokým KV rizikem. Je známo, že perzistence k opatřením zdravého životního stylu je v dlouhodobém horizontu slabá (7). K prokázaným nefarmakologickým opatřením vedoucím ke snižování hodnot krevního tlaku patří restrikce příjmu sodíku, omezení spotřeby alkoholu, vysoký příjem ovoce a zeleniny, snížení hmotnosti a její udržení v ideálním rozmezí a pravidelná fyzická aktivita. Právě snížení příjmu soli pod 5 g denně (odpovídající 2 g sodíku, tzn. 1 čajová lžička kuchyňské soli) je spojeno se statisticky významným snížením hodnot krevního tlaku, kdy tento účinek je akcentován mj. u jedinců MS (8). Příjem sodíku je v našich zemích asi 2× vyšší. Naopak draslík obsažený v ovoci a zelenině vede ke snižování hodnot krevního tlaku. Velmi zajímavé je doporučení ke snižování tělesné hmotnosti nejen k cílovému body mass indexu (BMI), ale i k cílové hodnotě obvodu pasu. Při redukci hmotnosti totiž dochází u pacientů zejména s MS nejprve ke zmenšení viscerální tukové tkáně, takže stačí pokles hmotnosti o 5–10 % a viscerální tuková tkáň se zmenší o 20–30 %! Dojde ke zlepšení inzulínové senzitivity a následně ke zlepšení dalších rizikových faktorů.

Dále je prokázáno, že kouření tabáku má okamžitý i prodloužený účinek na zvýšení hodnot krevního tlaku cestou aktivace sympatického nervového systému, a proto je zanechání kouření dalším důležitým milníkem v nefarmakologické léčbě arteriální hypertenze. Z dalších zlovyků je velmi pozoruhodný vývoj stran doporučené, resp. spíše povolené maximální dávky alkoholu, která se od předcházejících doporučení liší svým dalším snižováním. Souhrnná tabulka 3 ukazuje změny životního stylu vhodné ke snížení hodnot krevního tlaku.

Zahajování farmakoterapie hypertenze u metabolického syndromu

Nejnovější odborná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze ESC/ESH z r. 2018, jak bylo již výše zmíněno, nevěnují pozornost léčbě hypertenze u samotného MS. Léčba je u nekomplikovaných hyperten-

Tab. 1. Současná definice metabolického syndromu: přítomnost tří a více z následujících pěti faktorů dle Harmonizing definition of Metabolic Syndrome (2009)

Zvýšený obvod pasu	≥ 102 cm u mužů ≥ 88 cm u žen
Zvýšené triglyceridy	≥ 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
Snížený HDL-cholesterol	< 1,0 mmol/l u mužů < 1,3 mmol/l u žen nebo specifická léčba
Zvýšený krevní tlak	STK ≥ 130 mm Hg a/nebo DTK ≥ 85 mm Hg nebo antihypertenzní léčba
Zvýšená glykemie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo DM 2. typu

STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak, DM – diabetes mellitus (1)

niků zahajována primárně dle hodnoty krevního tlaku a pak se dále rozhodujeme dle celkového KV rizika (dle Tab. 2).

Otázka farmakologické léčby v případě vysokého normálního tlaku (definice a klasifikace arteriální hypertenze viz Tab. 2), který je jedním z diagnostických kritérií MS, je řešena pouze u pacientů s velmi vysokým KV rizikem, kteří již mají KV onemocnění, a to zejména ischemickou chorobou srdeční (třída doporučení IIb, úroveň důkazů A) (6). U pacientů s MS platí stejně jako u ostatních osob s vysokým normálním tlakem v primární prevenci KV onemocnění doporučení změn životního stylu (třída doporučení I, úroveň důkazů A). Toto doporučení je v rozporu s předchozím z českých doporučení, kde např. u diabetiků je považováno za „rozumné“ zahajovat farmakoterapii i u osob s vysokým normálním tlakem.

U hypertenze 1. stupně (mírná hypertenze) se doporučuje okamžitě zahájení farmakoterapie u osob s vysokým KV rizikem (což většinou pacienti s MS splňují); nebo velmi vysokým KV rizikem v přítomnosti KV onemocnění, postižení ledvin a přítomnosti orgánových změn hypertenze (např. hypertrofie levé komory srdeční, nález na očním pozadí, albuminurie aj.). Pokud jsou hypertenici v nízkém nebo středním KV riziku (zřejmě bychom našli mladší hyperteniky 1. stupně s MS a např. méně vyjádřenou tíží ostatních KV rizikových faktorů), lze vyčkat 3–6 měsíců po implementaci režimových opatření a teprve při neúspěchu zavést farmakoterapii. Středně těžká nebo těžká hypertenze se u osob s nejen MS léčí farmakologicky vždy a nová doporučení kladou důraz na dosažení kontroly hypertenze do 3 měsíců.

Vhodná antihypertenziva k farmakoterapii hypertenze u metabolického syndromu

Naše národní doporučení České společnosti pro hypertenzi z r. 2017 uvádějí, že pro hyperteniky s metabolickým syndromem je třeba vybrat antihypertenziva s metabolicky příznivým efektem, tj. inhibitory ACE nebo sartany, které zlepšují citlivost k inzulínu a snižují riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu (9). Pokud nestačí v monoterapii k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku, kombinují se s metabolicky neutrálním blokátorem kalciových kanálů nebo metabolicky neutrálním diuretikem (indapamidem).

U pacientů s metabolickým syndromem a hypertenzí nebylo provedeno velké množství studií. Nejvýznamnější z nich je studie STAR (the Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance). Nemocní byli randomizováni na léčbu trandolaprillem s verapamilem nebo losartanem s hydrochlorothiazidem. První léčebná kombinace po téměř roční léčbě

významně snížila hladinu glykemie ve 2. hodině orálního glukózového testu (oGTT) a druhá kombinace naopak významně zvýšila hladinu této glykemie. Na konci studie STAR bylo dosaženo stejného poklesu krevního tlaku v obou léčebných větvích. Hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a plazmatického inzulínu byly významně vyšší ve větví léčené losartanem a thiazidovým diuretikem ve srovnání se skupinou léčenou trandolaprilem a verapamilem. Dalším velmi důležitým výsledkem studie STAR bylo snížení rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu u nemocných léčených trandolaprilem v kombinaci s verapamilem oproti druhé léčebné větvi; léčba trandolaprilem v kombinaci s verapamilem snížila relativní riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu u hypertenzních nemocných s metabolickým syndromem a porušenou glukózovou tolerancí ve srovnání s nemocnými léčenými losartanem s hydrochlorothiazidem téměř o 17 % (10). Thiazidová diuretika v závislosti na dávce zhoršují inzulínovou rezistenci a zvyšují riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu v průměru o 30 % a je evidentní, že tento negativní účinek nedokázal ve výše zmíněné studii STAR vyrovnat ani přidání losartan. Proto u pacientů s diabetem nebo v prediabetu volíme dle našich národních doporučení raději diuretika podobná thiazidům, což je chlorthalidon a především indapamid, který je u nás dostupný samostatně nebo i ve fixní kombinaci.

Nová evropská doporučení tento postup preferující indapamid až tak nepodporují. Připouštějí proběhlou debatu o možné superioritě indapamidu a chlorthalidonu nad hydrochlorothiazidem co do jejich kardioprotektivity a pozitivních účinků na metabolismus glycidů, nicméně stavějí všechny tyto tři léky na stejnou úroveň. Jako důvod uvádějí neprovedení klinických studií, kde by byla thiazidová a thiazidům podobná diuretika zkoumána v přímém porovnání; jako další důvod uvádějí širokou dostupnost fixních kombinací ACE inhibitorů nebo sartanů s thiazidovými diuretiky.

Nová evropská doporučení neztracují roli metabolicky neutrálních antihypertenziv (ACE inhibitorů, sartanů a blokátorů kalciových kanálů) u MS, naopak je doporučují jako léky první volby u úplně všech nekomplikovaných hypertoniců a diabetes ani MS přitom již nezmiňují. Podporují koncept zahajování farmakoterapie hypertenze nekomplikovaných hypertoniců fixní dvojkombinací (kromě hypertoniců 1. stupně s nízkým KV rizikem, kde lze užít pouze monoterapie ACE inhibitorem nebo sartanem), kde má své jasné místo ACE inhibitor nebo sartan s blokátorem kalciových kanálů nebo diuretikem. Pokud tato dvojkombinace nestačí k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, přidává se opět do fixní trojkombinace chybějící diuretikum nebo blokátor kalciového kanálu (tato fixní trojkombinace je mimochodem u nás dostupná pouze s indapamidem jako zástupcem diuretik). Užití fixních kombinací zlepšuje complianci a perzistenci k léčbě, čímž zlepšuje ve výsledku kontrolu arteriální hypertenze (11–14). Teprve jako další antihypertenziva přicházejí do 4- a vícekombinací spironolakton, betablokátory a centrálně působící antihypertenziva.

Právě centrální antihypertenziva jsou vhodná do kombinační terapie arteriální hypertenze u jedinců s MS, protože snižují inzulínovou rezistenci až o 25 %; alfablokátory nebo relativně nová generace centrálně působících antihypertenziv – inhibitory imidazolinových receptorů (tj. rilmenidin nebo moxonidin). Tato antihypertenziva nejsou dle národních ani evropských doporučení řazena mezi antihypertenziva první volby a měla by být užita až jako součást vícekombinační léčby.

Tab. 2. Definice a klasifikace arteriální hypertenze podle měření v ordinaci (6)

Kategorie	Systolický TK		Diastolický TK
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	120–129	a/nebo	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	a/nebo	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	a/nebo	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90

TK – krevní tlak v mm Hg

Tab. 3. Nefarmakologická opatření v léčbě hypertenze, upraveno dle 6

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Snížení příjmu soli < 5 g denně	I	A
Snížení konzumace alkoholu < 14 jednotek týdně u mužů < 8 jednotek týdně u žen	I	A
Vyvarovat se excesů v pití alkoholu	III	C
Zvýšit konzumaci zeleniny, čerstvého ovoce, ryb, ořechů a nenasynečených tuků (olivový olej); snížit konzumaci masa; doporučena konzumace nízkotučných mléčných výrobků	I	A
Kontrola tělesné hmotnosti v prevenci obezity (BMI > 30 kg/m ² nebo obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen) k dosažení BMI k 20–25 kg/m ² a obvodu pasu < 94, resp. 80 cm	I	A
Doporučena pravidelná aerobní aktivita (např. nejméně 30 min středně těžké dynamické zátěže 5–7 dní v týdnu)	I	A
Doporučeno zanechání kouření	I	B

BMI – body mass index. Jednotka alkoholu odpovídá 125 ml vína nebo 250 ml piva

Cílové hodnoty krevního tlaku

V národních doporučeních z r. 2017 se uvádí nutnost snížení krevního tlaku v ambulanci pod hodnoty 140/90 mm Hg. Na základě výsledků studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) se dodává, že zejména u nemocných s vysokým KV rizikem by se měly cílové hodnoty krevního tlaku pohybovat okolo 130/80 mm Hg. Do této skupiny spadají i pacienti s MS. Ve zmíněné studii SPRINT byla porovnávána intenzivní kontrola hypertenze k hodnotám 120 mm Hg oproti standardní léčbě s udržení hodnot krevního tlaku okolo 136 mm Hg, s tím, že pacienti s těsnější kontrolou krevního tlaku měli větší prospěch z léčby (15). Dle aktuálních nejnovějších evropských odborných doporučení by měli být všichni hypertonici mladší 65 let v případě dobré tolerance léčby, nezávisle na přítomnosti nekomplikované hypertenze, diabetu, KV nebo cerebrovaskulárních onemocnění léčení k cílovému systolickému krevnímu tlaku pod 130 mm Hg (pouze u nefropatů < 140 mm Hg do 130 mm Hg, pokud je tolerováno). U hypertoniců starších 65 let je cílovým rozmezím systolického krevního tlaku 130–139 mm Hg, opět při



TARKKA®

verapamili hydrochloridum a trandolaprilum

Tarka 180/2 mg tbl.
Tarka 240/4 mg tbl.
tablety s řízeným uvolňováním

Kombinace trandolapril/verapamil SR:

- Účinně snižuje krevní tlak^{1,2}
- Snižuje riziko nově vzniklého diabetu*³
- Snižováním tlaku pomáhá oddálit vznik poškození ledvin, a to zejména u pacientů s již existující diabetickou nebo nediabetickou nefropatií⁴

Vaše
srdeční
záležitost

* ve srovnání se skupinou léčenou atenolem

Základní informace o přípravku: Tarka 180/2 mg tbl. a 240/4 mg tbl., tablety s řízeným uvolňováním

Složení: Verapamili hydrochloridum 180 mg, resp. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, resp. 4 mg v 1 tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak byl normalizován podáváním jednotlivých složek ve stejném poměru dávek, nebo u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku samotným trandolaprilem nebo verapamilem. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně 1 tableta ideálně ráno po snídani. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, věk do 18 let, pacienti současně léčení intravenózními antagonisty β -adrenergních receptorů, současně užívání s aliskirenem u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin, kombinace s ivabradinem, souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem, kardiogenní šok, nedávno prodělaný infarkt myokardu s komplikacemi, AV blok 2. nebo 3. stupně, sinoatriální blok, sick sinus syndrom bez kardiostimulátoru, městnavé srdeční selhání, srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí pod 35 % a/nebo plicní tlak v zaklínění nad 20 mm Hg, fibrilace a/nebo flutter síní v přítomnosti akcesorní převodní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White syndrom, Lown-Ganong-Levine syndrom), aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, 2. a 3. trimestr gravidity, anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s léčbou ACEI, hereditární/idiopatický angioneurotický edém, závažná porucha funkce ledvin, dialýza a jaterní cirhóza s ascitem. Současně užívání s kombinací sakubitril/valsartan. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Trandolapril může způsobovat angioedém, který se projevuje jako otok obličeje, končetin, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, hlášen byl i intestinální angioedém. Souběžné používání s inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus), vildagliptinem, kombinací sakubitril/valsartan nebo jinými inhibitory NEP (racekadotril) riziko angioedému zvyšuje. Duální blokáda RAAS (současné používání ACEI, sartanů nebo aliskirenu) se nedoporučuje kvůli riziku hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin. Během léčby ACEI se může vyskytovat suchý a neproduktivní kašel, který vymizí po vysazení léku. Podávání přípravku během těhotenství a kojení se považuje za nevhodné. Více viz platné SPC. **Interakce:** K interakcím může dojít při současném podávání s prazosinem, terazosinem, flekainidem, chinidinem, theofylinem, karbamazepinem, fenytoinem, imipraminem, glyburidem, kolchicinem, klarithromycinem, erythromycinem, rifampicinem, telithromycinem, doxorubicinem, buspironem, midazolamem, beta-blokátory, srdečními glykosidy, imunosupresivy, statiny, almotriptanem, sulfipyrazonem, grapefruitovým džusem, třezalkou tečkovanou a mnoha dalšími – viz platné SPC. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji závratě, bolest hlavy, vertigo, AV blok I. stupně, návaly horka, šok, zrudnutí, hypotenze, kašel a zácpa. **Zvláštní opatření pro uchování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 180/2 mg a 240/4 mg x 28 a 98 tablet s řízeným uvolňováním. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. **Registrační čísla:** 180/2 mg: 58/160/06-C, 240/4 mg: 58/161/06-C. **Datum poslední revize textu:** 17. 1. 2019. **Způsob výdeje:** Vázáný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Literatura: 1. SPC Tarka 180/2 mg a 240/4 mg, datum poslední revize textu: 17. 1. 2019. 2. Messerli F, Frishman WH et al. Antihypertensive properties of high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. *Blood Pressure* 2007; 16(Suppl 1): 6-9. 3. Pepine C. J. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003; 290(21): 2805-2816. 4. Bidani K. A., Griffin K. A. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage, Implications for Therapy. *Hypertension*. 2004; 44: 595-601.

TAR-0319-811

MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o., Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400, e-mail: officecz@mylan.com, www.mylan.cz

dobré toleranci léčby. Z výsledků studie SPRINT ale plyne, že u žádné skupiny hypertoniků by neměl být systolický krevní tlak snižován pod hodnoty 120 mm Hg, protože v těchto hodnotách již není prokázán prospěch z léčby a je vyšší výskyt nežádoucích účinků. S hodnotami diastolického krevního tlaku je vše jednoduché, měly by být v rozmezí 70–79 mm Hg u všech hypertoniků. V evropských doporučeních není cílová hodnota krevního tlaku u MS diskutována, ale je zřejmé, že je stejná jako u ostatních hypertoniků.

LITERATURA

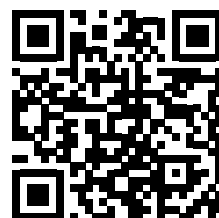
1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
2. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech postMONICA. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
3. Rosolová H. Metabolický syndrom a jeho význam v primární prevenci nemocí s častým výskytem v populaci. *Cor Vasa* 2011; 53: 249–252.
4. Hamet P, Merlo E, Šeda O et al. Quantitative Founder-Effect Analysis of French Canadian Families Identifies Specific Loci Contributing to Metabolic Phenotypes of Hypertension. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 815–832.
5. Reaven GM, Lithell L, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381.
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Trials for the Hypertension Prevention Research G. Long term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1–11.

Závěr

Je třeba zdůraznit, že modifikace životního stylu, zanechání kouření, pravidelná pohybová aktivita a racionální strava jsou nejlevnější a neúčinnější prostředky, jak léčit nemocné s MS a jak snížit jejich vysoké kardio-metabolické riziko, tj. riziko vzniku předčasné manifestace aterosklerózy a rozvoje diabetes mellitus 2. typu. Při farmakoterapii vybíráme preferenčně fixní kombinace inhibitorů ACE nebo sartanů s blokátory kalciových kanálů nebo diuretiky; v českých podmínkách spíše s indapamidem.

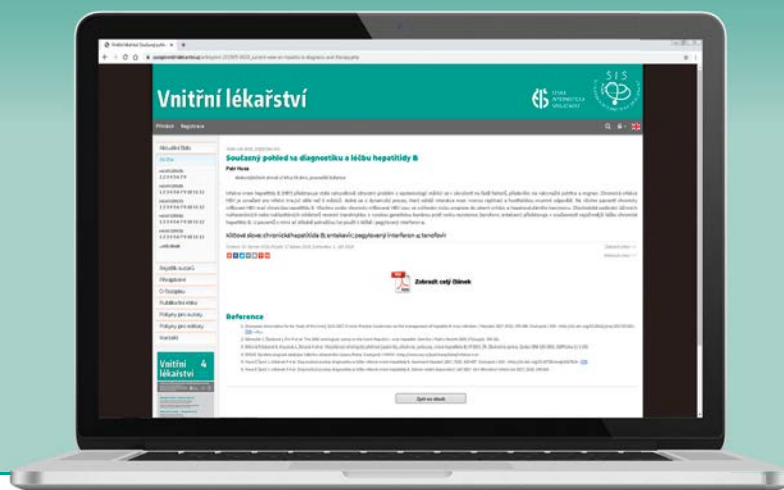
8. Elliott P, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996; 312: 1249–1253.
9. Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze, kardiovaskulární prevence* 2018; 7 (Supplementum): 1–20.
10. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al.: Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
11. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124–1131.
12. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–1590.
13. Conn VS, Ruppert TM, Chase JA et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 94.
14. Mancia G, Rea F, Cuspidi C et al. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017; 35: 225–233.
15. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116 DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom

Vladimír Blaha, Jakub Víšek, Martina Lášticová

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Aterogenní dyslipidemie rozhodujícím způsobem ovlivňuje kardiovaskulární riziko postižených jedinců. V její patofyziologii se uplatňuje inzulínová rezistence, která vyvolává nadprodukcí aterogenních lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein, VLDL), a dále podporuje tvorbu malých denzních částic o nízké hustotě (low-density lipoprotein, LDL) a snižuje tvorbu částic o vysoké hustotě (high-density lipoprotein, HDL). Pacienti s inzulínovou rezistencí, a zejména jedinci s diabetes mellitus 2. typu patří do kategorie vysokého kardiovaskulárního rizika. Recentní evropská doporučení uvádějí jako cílové hodnoty LDL cholesterolemíí (LDL-C) pro střední kardiovaskulární riziko < 2,6 mmol/l (diabetes mellitus 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů, pro vysoké riziko < 1,8 mmol/l a > 50% snížení (pacienti s diabetem bez orgánového poškození, s dobou trvání diabetu > 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem), a pro velmi vysoké riziko < 1,4 mmol/l a > 50% snížení (diabetes orgánovým postižením). Navíc u nemocných s rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení LDL cholesterolu < 1,0 mmol/l. Sekundárním cílem zejména u osob s hypertriglyceridemií je non-HDL-C, jehož cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-C v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena na hodnotu < 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika < 0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem < 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice dále považovány za důležité modulátory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry zohledňuje cílová hodnota non-HDL-C či apolipoproteinu B. Inhibitory 3 hydroxy 3 methylglutaryl reduktázy (statiny) jsou u aterogenní dyslipidemie lékem první volby ke snížení LDL cholesterolu. Do kombinace používáme ezetimib a statin, zejména u vysoce rizikových pacientů. U jedinců s vysokou hladinou triacylglycerolů a nízkým HDL cholesterolem se mohou příznivě uplatnit deriváty kyseliny fibroové (fibráty). Novými hypolipidemiky v léčbě aterogenních dyslipidemií jsou inhibitory proproteinových konvertáz subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). Signifikantně snižují LDL cholesterolemii, a u diabetiků s dyslipidemií, rekurentním výskytem kardiovaskulárních příhod a přetrvávající zvýšenou LDL cholesterolemii představují další hypolipidemikum do kombinace s maximálně tolerovanou dávkou statinu. Ve vývoji jsou také další nová hypolipidemika s potenciálem příznivého ovlivnění aterogenní dyslipidemie.

Klíčová slova: ateroskleróza, metabolický syndrom, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, kardiovaskulární riziko, LDL-cholesterol.

Atherogenic dyslipidemia typical for metabolic syndrome

Atherogenic dyslipidemias plays an important role in determining the cardiovascular risk. In these patients, insulin resistance is responsible for overproduction and secretion of atherogenic very low density lipoprotein. In addition, insulin resistance promotes the production of small dense low-density lipoprotein (LDL) and reduces high-density lipoprotein (HDL) production. Cardiovascular disease remains a leading cause of morbidity and mortality in these patients. The most European guidelines for the management of dyslipidemias recommend the goal values of LDL-c for moderate cardiovascular risk < 2.6 mmol/l (patients < 50 years with diabetes duration < 10 years, without other risk factors), for high-risk < 1.8 mmol/l and > 50% lowering (patients with diabetes mellitus type 2 without target organ damage, with diabetes duration > 10 years or another additional

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc., blaha@lfhk.cuni.cz

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 15–20

Článek přijat redakcí: 2. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 1. 2020

risk factor), and for very-high-risk < 1.4 mmol/l a $> 50\%$ lowering (diabetes with target organ damage, or at least three major risk factors). Moreover in the patients with recurrent atherothrombotic event within two years from the first event with maximal tolerated statin and ezetimibe is the goal LDL-c < 1.0 mmol/l. The secondary goal mainly in hypertriglyceridemia is non-HDL-C, the goal is 0,8 mmol/l higher than recommended goal LDL-C in defined risk category. The monitoring of apoB is also recommended, the goals in the very-high-risk patients are < 0.65 g/l, in high-risk < 0.8 g/l and in moderate-risk < 1.0 g/l. Triglycerides > 1.7 mmol/l and HDL-C < 1.0 mmol/l in man and < 1.2 mmol/l in woman are the risk modulators, but not the therapeutic goals. Both these parameters are included in the goals of non-HDL-C or apolipoprotein B. Statins are the first line of LDL-lowering therapy in atherogenic dyslipidemia and combined therapy with ezetimibe and statins could be useful in very high cardiovascular risk subjects. Furthermore, the effect of a fibrate as an add-on treatment to a statin could improve the lipid profile in individuals with high TG and low HDL cholesterol. Regarding new therapies, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably decrease LDL cholesterol. Thus, they may be useful in patients with concomitant risk diseases or conditions, recurrent cardiovascular events, and elevated LDL cholesterol after second drug administration in addition to maximal statin dose or statin intolerance. Other hypolipidemic therapies with the potential of favorable influencing of atherogenic dyslipidemia are being developed.

Key words: atherosclerosis, metabolic syndrom, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, cardiovascular risk, LDL-cholesterol.

Úvod

Pro jedince s inzulinovou rezistencí, jako např. u pacientů s abnormální obezitou, metabolickým syndromem a diabetes mellitus 2. typu, je charakteristická specifická dyslipidemie, která u nich přispívá ke zvýšení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Tato dyslipidemie je charakterizována hypertriglyceridemií, změnou proporce částic low-density lipoproteinů (LDL) z větších s menší hustotou směrem k menším s větší hustotou, snížením počtu high-density lipoprotein (HDL) částic, zvýšením remnantních lipoproteinů (vznikajících v játrech, resp. ve střevě) a postprandiální hyperlipidemií. Změny označujeme jako komplex aterogenní dyslipidemie (1). U jedinců s diabetes mellitus 2. typu je riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění zvýšené 2–4krát a podmiňuje z 80 % mortalitu diabetiků (2). Dosahování normoglykemie při léčbě diabetes mellitus 2. typu má pro ovlivnění rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jen omezený význam (3). Proto je velká pozornost věnována snaze optimalizovat lipidový profil.

Abnormality v tvorbě i odbourávání lipoproteinových částic u aterogenní dyslipidemie

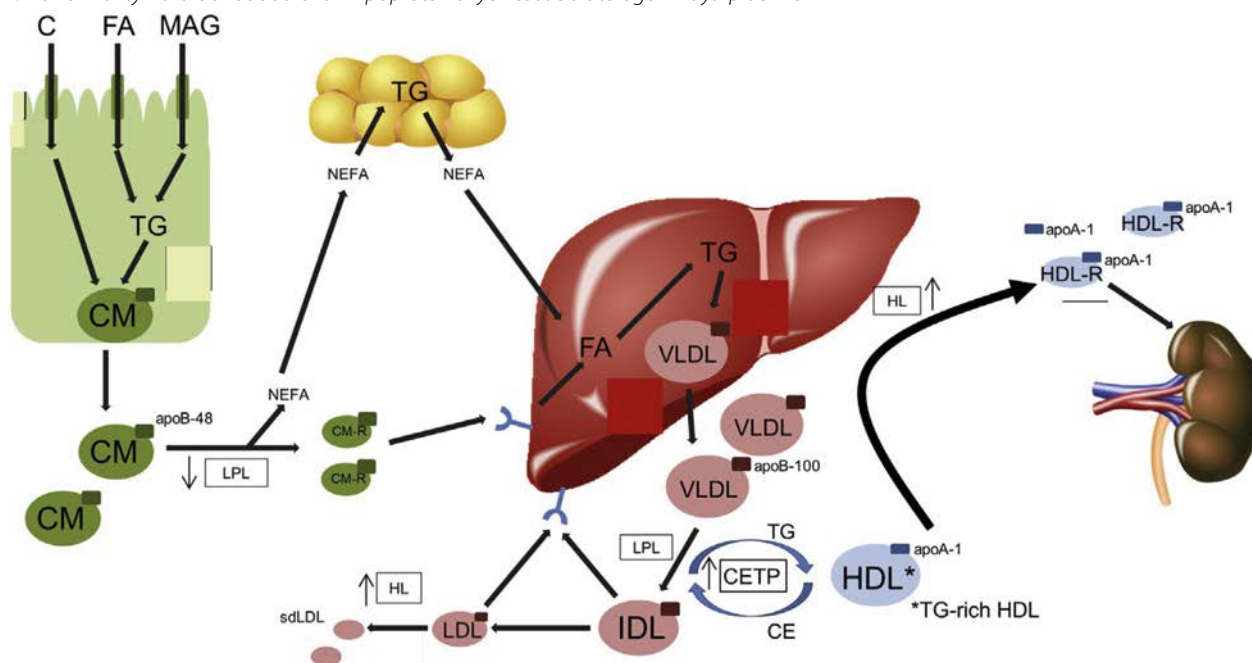
Za normálních okolností pronikají lipidy získané potravou transportem nebo difuzí do enterocytů, kde z nich vznikají velké na triglyceridy bohaté lipoproteiny – chylomikrony (viz obrázek 1).

V rámci inzulinové rezistence včetně diabetes mellitus 2. typu dochází k řadě abnormalit v tvorbě i odbourávání lipoproteinových částic (5). Za prvé byla při inzulinové rezistenci a diabetes mellitus 2. typu popsána také inzulinová rezistence ve střevě a játrech, která zhoršuje schopnost inzulinu akutně suprimovat sekreci chylomikronů a VLDL částic. Dochází tak ke zvýšení množství cirkulujících mastných kyselin, při současně zhoršené schopnosti tukové tkáně vychytávat mastné kyseliny a při zhoršené inzulinové supresi lipolýzy v tukové tkáni. Zvyšuje se tvorba a sekrece částic bohatých na triglyceridy (6). Vyšší počet částic bohatých na triglyceridy v cirkulaci převyšuje kapacitu clearance činností lipoproteinové

lipázy, dochází k jejich zpomalenému odbourávání což dále přispívá k dyslipidemii a vzniku většího počtu remnantních lipoproteinových částic, které jsou aterogenní (7). Diabetes a hypertriglyceridemie jsou také spojeny se zvýšením poměru apoC-II I apoC-II, což snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy a clearance remnantních částic. Sekundárně dochází ke snížení a změně ve složení HDL částic, částečně v důsledku zvýšení CETP zprostředkované výměně neutrálních lipidů mezi HDL částicemi a částicemi bohatými na triglyceridy (chylomikrony a VLDL), a HDL částice se obohacují o triglyceridy (8). HDL částice bohaté na triglyceridy jsou preferenčním substrátem pro jaterní lipázu, a při následné lipolýze dochází ke vzniku remnantních HDL částic a na tuky chudých apoA-I, které jsou z cirkulace eliminovány glomerulární filtrací v ledvinách. Podobným mechanismem vede CETP zprostředkované obohacování LDL částic triglyceridy a lipolýza LDL částic jaterní lipázou ke zvýšení počtu malých denzních LDL částic, které jsou více aterogenní než větší LDL částice (9). K akumulaci malých denzních LDL částic dochází při zvýšení koncentrace triglyceridů v plazmě nad 1,5 mmol/l.

Dietní a režimová opatření v léčbě aterogenní dyslipidemie

Dietní a režimová opatření v léčbě aterogenní dyslipidemie zahrnují zanechání kouření, zdravou dietu a přiměřenou pohybovou aktivitu. Pokud je to vhodné, je primárním cílem často snížení hmotnosti pomocí sníženého kalorického příjmu a zvýšením energetického výdeje. V subanalýzách studie PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) byl sledován vliv konzumace cukrem a umělými sladidly slazených nápojů na vznik metabolického syndromu. Studie prokázala, že konzumace více než pěti porcí takových nápojů denně riziko metabolického syndromu zvyšuje o 43 %, resp. 74 % (10). V další subanalýze studie PREDIMED bylo prokázáno, že zvýšená konzumace červeného masa a masných výrobků z červeného masa zvyšuje riziko metabolického syndromu o 23 %, resp. 46 %, zatímco nahrazení jinými potravinami bohatými na proteiny (bílé maso – ryby, drůbež, vejce, luštěniny) riziko metabolického syndromu snižuje (11).

Obr. 1. Abnormality v tvorbě i odbourávání lipoproteinových částic u aterogenní dyslipidemie

Legenda: apo – apolipoprotein; C – cholesterol; CETP – cholesteryl ester transfer protein; CM – chylomicron; CM-R – chylomicron remnant; DGAT – diacylglycerol acyltransferase 1; FA – fatty acid; HDL – high-density lipoprotein; HDL-R – high-density lipoprotein remnant; HL – hepatic lipase; IDL – intermediate density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; LPL – lipoprotein lipase; MAG – monoacylglycerol; MTP – microsomal triglyceride transfer protein; NEFA – nonesterified fatty acid; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; sdLDL – small dense low-density lipoprotein; TG – triglyceride; VLDL – very low-density lipoprotein. Upraveno podle (4)

Ačkoliv dietní a režimová opatření navodí zlepšení glukózové homeostázy a dyslipidemie, nemáme k dispozici žádná data z klinických studií, která by prokázala současné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. V metaanalýze významu aerobního cvičení u diabetiků v sedmi randomizovaných a kontrolovaných studiích došlo vlivem cvičení k 5% snížení LDL cholesterolu, které by mělo být ekvivalentní 8,5% redukcí kardiovaskulárního rizika, tj. že snížení LDL-cholesterolu o 1% snižuje koronární riziko o 1,7% (12). Úspěšnost nejrůznějších dietních režimů, které mají vést k redukci nadváhy a ke zlepšení lipidogramu glukózové homeostázy u pacientů s diabetem, zůstává kontroverzní. Izokalorická dieta s nízkým obsahem sacharidů (43% vs. 55% celkového příjmu energie) ve srovnání s nízkotučnou dietou (27% vs. 39% celkového příjmu energie) měla větší vliv na redukci tukové tkáně během 16týdenního sledování (13). Ještě výraznější restriktce příjmu sacharidů na 14% celkového příjmu energie společně se zvýšeným příjmem nenasaturovaných a snížením příjmem satureovaných tuků zlepšovala glukózovou homeostázu, HDL cholesterol triglyceridemií během 16týdenní intervence, ve srovnání s vysokosacharidovou dietou (53% celkového příjmu energie) (14). Jakákoliv hypokalorická dieta bez rozdílů vedla po 12měsíční intervenci k podobnému snížení tělesné hmotnosti a hemoglobinu A_{1c} (15). Ve studii Steno-2 study se 160 diabetiky s mikroalbuminurií vedl dietní režim, cvičení a farmakologická intervence k většímu zlepšení kontroly glykémie a lipidogramu, ale také ke snížení kardiovaskulárních úmrtí nebo příhod ve srovnání s konvenční léčbou (16). Naproti tomu ve studii Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), navzdory intenzivní intervenci životního stylu, kdy pacienti dosáhli snížení nadváhy, zlepšení glykémie a lipidogramu, nebyl prokázán žádný kardiovaskulární benefit během sledování v délce 9,6 let (17). Zdá se

tedy, že ke zlepšení kardiovaskulární prognózy je u většiny diabetiků 2. typu nutná vedle dietních a režimových opatření další intervence, včetně léčby farmaky.

Farmakoterapie aterogenní dyslipidemie

Recentní evropská doporučení uvádějí jako cílové hodnoty LDL-C pro střední kardiovaskulární riziko < 2,6 mmol/l (diabetes mellitus 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů, pro vysoké riziko < 1,8 mmol/l a > 50% snížení (pacienti s diabetem bez orgánového poškození, s dobou trvání diabetu > 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem), a pro velmi vysoké riziko < 1,4 mmol/l a > 50% snížení (diabetes s orgánovým postižením). Navíc u nemocných s rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení LDL-C < 1,0 mmol/l (18). Sekundárním cílem zejména u osob s hypertriglyceridemií je non-HDL-C, jehož cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-C v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena na hodnotu < 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika < 0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem < 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice dále považovány za důležité modulatory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry zohledňuje cílová hodnota non-HDL-C či apolipoproteinu B.

Statiny jsou doporučovány jako hypolipidemika první volby jak u pacientů s izolovanou elevací LDL-C, tak u pacientů s aterogenní dyslipidemií. Jsou účinné i u jedinců s/bez elevace triglyceridů, s/bez snížení HDL-cholesterolu nebo s/bez metabolického syndromu (19).

Tab. 1. Přehled post-hoc analýz z hlavních randomizovaných klinických studií (RCT) s PCSK9 inhibitory u diabetiků

	pacienti s DM2T n (%)	LDL-C % redukce	kardiovaskulární příhody poměr rizik (95 % CI)
Studie s alirokumabem			
ODYYSSEY LONG TERM	818 (34,9)	-61,0	0,52 (0,31–0,90)a
ODYYSSEY COMBO II	221 (30,7)	-50,6	–
ODYYSSEY ALTERNATIVE	75 (23,9)	-54,8	–
ODYYSSEY DM-INSULIN	441 (85,3)	-48,2	–
Studie s evolokumabem			
PROFICIO OSLER I-II	599 (13,4)	-60,9	0,47 (0,25–0,78)B
PROFICIO GAUSS III	26 (11,9)	-52,8	–
PROFICIO GLAGOV	202 (20,9)	-56,3	–
PROFICIO FOURIER	11,031 (40,0)	-59,0	0,85 (0,79–0,92)

PCSK9 – proproteinové konvertázy subtilisin/kexin typ 9, DMT2 – diabetes mellitus 2. typu, LDL – low-density lipoprotein, CI – confidence interval

Upraveno podle (32).

Pacienti s inzulinovou rezistencí, a zejména jedinci s diabetes mellitus 2. typu patří do kategorie vysokého kardiovaskulárního rizika (18), které se u nich manifestuje o 15 let dříve než u jedinců bez diabetu – u žen dle kanadské studie v 54,3 letech, u mužů v 47,9 letech (20). Proto je léčba statiny doporučována diabetikům starším 40 let, při trvání diabetu > 15 let nad 30 let věku, nebo tehdy, když je přítomna klinicky signifikantní ateroskleróza či mikrovaskulární postižení (21).

Pokud nedosáhneme terapeutických cílů navýšením dávky statinů, máme další možnosti léčby. Prvním lékem do kombinace bude inhibitor intestinální absorpce cholesterolu ezetimib, který je celkově velmi dobře tolerován. V klinické studii The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byl aditivní pokles LDL-cholesterolu ve skupině pacientů po akutním koronárním syndromu spojen se snížením výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění při léčbě kombinací ezetimibu (10 mg denně) se simvastatinem ve střední dávce (40 mg denně), ve srovnání s monoterapií simvastatinem (22). Kombinovaná léčba simvastatinem a ezetimibem vedla k významnější redukci primárních cílů studie (úmrť z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace z důvodu nestabilní anginy pectoris, infarkt myokardu, koronární revaskularizaci nebo cévní mozková příhoda u diabetiků (hazard ratio 0,86 [95% konfidenční interval 0,78–0,94]) než u nediabetiků (hazard ratio 0,98 [95% konfidenční interval 0,91–1,04], $p < 0,023$).

Sekvestranty žlučových kyselin také vedou ke snížení výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních příhod (23), ale pacienti je obvykle špatně tolerují, a proto nejsou užívány příliš často.

Fibráty (tj. gemfibrozil, fenofibrát a bezafibrát) aktivují PPAR-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) a modulují lipidogram vícečetnými metabolickými pochody. Gemfibrozil u nás není dostupný, prakticky dostupný je pouze fenofibrát. Protože fibráty významně snižují triglyceridemii a vedou k mírnému zvýšení HDL-cholesterolu, mohou být ideálním hypolipidemikem v léčbě aterogenní dyslipidemie, nicméně klinické studie s fibráty přinesly smíšené a obvykle rozporuplné výsledky (24). Jedním z hlavních rysů těchto studií, a pravděpodobně také důvodem, proč byly výsledky nejednoznačné je to, že pacienti nebyli selektováni co do výskytu aterogenní dyslipidemie. V současné době je hlavní indikací k léčbě fibráty výrazná hypertriglyceridemie (tj. plazmatické triglyceridy > 10 mmol/l) u jedinců v riziku vzniku akutní

pankreatitidy. Fibráty nedoporučujeme jako lék do kombinace se statiny v případě jen mírné hypertriglyceridemie. Ačkoliv máme jen málo přírodních důkazů z velkých klinických studií, post hoc analýzy naznačují, že jedinci s triglyceridemií > 2,3 mmol/l mohou mít z kombinované léčby statin-fibrát prospěch (25). Současná doporučení EAS/ESC doporučují u vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l jako lék první volby ke snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění zvolit statin. U vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s triglyceridemií 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání **omega-3 mastných kyselin** (ikosapent ethyl 2x2 g denně). U osob s přetrvávající hladinou triglyceridů > 2,3 mmol/l při dosažení LDL-C cíle může být zváženo přidání fenofibrát k zavedené terapii statinem (18).

Niacin byl po mnoho let využíván v léčbě hyperlipidemií před nástupem éry statinů, a jeho pozitivní účinky dokládala řada menších klinických studií, dokladujících snížení aterosklerotického kardiovaskulárního rizika u statin-naivních pacientů (26). Nicméně dvě relativně recentní velké klinické studie s niacinem s prodlouženou dobou účinku (27, 28) neprokázaly aditivní snížení aterosklerotického kardiovaskulárního rizika, byly provázeny řadou nežádoucích účinků a předznamenaly ukončení využívání niacinu jako hypolipidemika při snaze snížit aterosklerotické kardiovaskulární riziko.

Alternativou do kombinované léčby jsou monoklonální protilátky inhibující PCSK9 (proproteinové konvertázy pro subtilisin-kexin typu 9). **Inhibitory PCSK9** jsou regulátory clearance LDL částic, které fungují na úrovni receptorů pro LDL cholesterol a posilují odstraňování LDL cholesterolu z cirkulace. Studie FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním prokázala absolutní snížení primárních cílů o 1,5 % (komplex úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace) při mediánu léčby 26 měsíců a léčbě evolokumabem v kombinaci se statiny (29). Léčba evolokumabem je bezpečná u pacientů s i bez diabetu, není spojena se vzestupem glykemie nebo vznikem nového diabetu a vede k signifikantnímu snížení kardiovaskulárních příhod u jedinců s diabetem i bez diabetu. Absolutní snížení rizika je u diabetiků dokonce vyšší, protože mají zároveň vyšší vstupní riziko. Informace o účinku alirokumabu

u pacientů s aterogenní dyslipidemií v rámci diabetes mellitus přinesly studie ODYSSEY DM-INSULIN (30) a DM-DYSLIPIDEMIA (31). Tyto studie fáze 3 b a 4 zkoumaly efekt alirokumabu u jedinců s diabetes mellitus. Ve studii DM-INSULIN byla hodnocena účinnost a bezpečnost současné léčby dvěma biologicky účinnými injekčně podávanými látkami (alirokumab a inzulin) u diabetiků 1. a 2. typu s hypercholesterolemií léčených inzulinem ve vysokém kardiovaskulárním riziku a stabilní maximálně tolerovanou dávkou statinu s/bez další hypolipidemické léčby. Studie DM-DYSLIPIDEMIA hodnotila účinnost a bezpečnost alirokumabu proti standardní léčbě hypolipidemiky (ezetimib, fenofibrát, omega-3 mastné kyseliny nebo kyselina nikotinová) u pacientů s diabetem 2. typu a smíšenou dyslipidemií ve vysokém kardiovaskulárním riziku, při současné stabilní maximálně tolerované léčbě statinem s/bez další hypolipidemické léčby; tato studie jako první hodnotila také jako primární cíl změny v koncentraci non-HDL cholesterolem při léčbě inhibitorem PCSK9. Obě studie, jak ODYSSEY DM-INSULIN (28) a DM-DYSLIPIDEMIA (29), prokázaly účinnost (snížení LDL cholesterolemie o 48–61 %) a bezpečnost léčby alirokumabem také v populaci diabetiků, podobně, jako tomu bylo u nediabetiků v předchozích studiích. Podle post-hoc analýzy došlo také k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (Tab. 1) (32).

V klinickém využití či vývoji jsou další inovativní hypolipidemika s potenciálem ovlivnění aterogenní dyslipidemie – antisense oligonukleotidy (ASO), event. další biologika (4). Patří mezi ně např. mipomersen, ASO zaměřený na produkci lipoproteinů apoB-100. Mipomersen je v současné době rezervován k léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie a nemá jiné povolené indikace. MTP (microsomal triglyceride transfer protein) je klíčový enzym v syntéze jaterních VLDL a střevních chylomikronů, přenášející triglyceridy a jiné neutrální lipidy na nově syntetizované částice apoB. Perorálně podávaný lomitapid, MTP inhibitor, má schválenou indikaci k léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie. Navíc je účinný více než mipomersen v léčbě těžké hypertriglyceridemie, ale je velice nepravděpodobné, zejména s ohledem na velmi vysokou cenu, že bude pro takovou indikaci povolen. Další inovativní léčiva, která ovlivňují produkci lipoproteinů, jsou inhibitory enzymů důležitých v syntéze triglyceridů. Patří sem monoacylglycerol acyltransferáza (MGAT) a diacylglycerol acyltransferáza (DGAT). V experimentální modelu jsou zkoumány ASO, inhibující isoformy DGAT1 (pradigastat) či MGAT2. Další možností, na kterou se klinický vývoj zaměřuje, je možnost ovlivnění clearance

lipoproteinů. Jedná se např. o apoC-III ASO volanesorsen, který byl testován ve studii COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies trial) (33). Angiopietin-like proteiny ANGPTL3 a ANGPTL4 jsou inhibitory lipoproteinové lipázy lokálně tvořené v tukové tkáni, srdci a kosterním svalu. Evinakumab je potom monoklonální protilátka proti ANGPTL3 a léčba vede ke snížení triglyceridemie primárně redukcí apoB-obsahujících lipoproteinů, ale také ke snížení LDL cholesterolu. Evinakumab nebo ANGPTL3 ASO dosud nebyly testovány v léčbě diabetické dyslipidemie (4).

Řadu nových poznatků a možností v léčbě aterogenní dyslipidemie přináší také celá plejáda moderních antidiabetik. Jejich rozbor je však námětem na samostatnou publikaci, a proto ho nyní neuvádíme.

Souhrn

K léčebnému ovlivnění aterogenní dyslipidemie s cílem prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění u jedinců s inzulínovou rezistencí, obezitou, metabolickým syndromem či diabetes mellitus 2. typu je v současné době k dispozici řada postupů. Pilířem je snaha o modifikaci životního stylu a diety, ale v řadě, ne-li ve většině případů taková opatření sama o sobě nestačí ke korekci aterogenní dyslipidemie. Ačkoliv není aterogenní dyslipidemie primárně charakteristická zvýšením LDL cholesterolu, je k dispozici řada důkazů z randomizovaných klinických studií, která předurčují statiny jako hypolipidemika první volby u většiny pacientů, kromě jedinců s výraznou hypertriglyceridemií a rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Fibráty patří nadále mezi vhodná hypolipidemika do kombinace. Jejich projektivní vliv při současné léčbě statiny bude však nutné ověřit v předem definované populaci pacientů s aterogenní dyslipidemií. V současné době je k dispozici řada inovativních slibných hypolipidemik. Na základě analýzy jedinců s přirozenými genetickými mutacemi mají potenciál k ovlivnění aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Také již probíhají prospektivní klinické studie, které mají za cíl ověřit nejen bezpečnost a účinnost, ale také klinický efekt takových léčiv. Klinické studie s inovativními hypolipidemiky tak vytvářejí platformu k jejich využití v léčbě aterogenní dyslipidemie v budoucnosti.

Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-28882 A, 17-31754 A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.

LITERATURA

- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes* 2016; 65: 1767–1778.
- Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 41–51.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197–2206.
- Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Canadian Journal of Cardiology* 34 (2018) 595–604.
- Adeli K, Sacco J, Farr S, Xiao C, Lewis GF. Dyslipidemia of obesity and diabetes. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 6th ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 2015: 549–573.
- Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu Rev Nutr* 2015; 35: 265–294.
- Krauss RM. All low-density lipoprotein particles are not created equal. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 959–961.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221–1232.
- Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496–504.
- Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M et al. PREDIMED Investigators. Frequent Consumption of Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and Natural and Bottled Fruit Juices Is Associated with an Increased Risk of Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Disease Risk. *J Nutr*. 2016; 146(8): 1528–1536.
- Becerra-Tomás N, Babio N, Martínez-González MÁ et al. Replacing red meat and processed red meat for white meat, fish, legumes or eggs is associated with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2016; 35(6): 1442–1449.

12. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007; 121: 643–655.
13. Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *J Nutr* 2015; 145: 1775–835.
14. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH et al. A very low carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 2909–2918.
15. Wycherley TP, Thompson CH, Buckley JD et al. Long-term effects of weight loss with a very-low carbohydrate, low saturated fat diet on flow mediated dilatation in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Atherosclerosis* 2016; 252: 28–31.
16. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
17. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360: 7–22.
20. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36.
21. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1263–1282.
22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
23. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
24. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
25. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 370–380.
26. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008; 101: S58–62.
27. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203–212.
28. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
29. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
30. Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 1781–1792
31. Ray KK, Leiter LA, Muller-Wieland D et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: the ODYSSEY DM DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1479–1489.
32. Cicali R, Di Pino A, Ferrari V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica* (2018); 55: 209–218.
33. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 794–795.

Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

Barbora Pavlíková, Martina Vodičková, Vojtěch Česák, Michal Krčma, Zdeněk Rušavý

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které je charakterizováno progresivním selháním funkce B-buněk na pozadí významné inzulínové rezistence. Individuální přístup má smysl zejména u dlouhodobě dekompenzovaných pacientů, u nichž poznání vedoucího patofyziologického mechanismu nemoci může napomoci ke správnému směřování terapie. Pacient s téměř vyhaslou sekrecí nebude jistě profitovat z terapie sekretagogy či inkretiny, naopak pacient s vyšší rezistencí, který dospěl k inzulínoterapii, je ohrožen vznikem circulus vitiosus ve smyslu navyšování dávek – přibírání na váze díky anabolickému efektu inzulínu s možným podílem dojíždání hypoglykemií – další zvýšení rezistence – další zvýšení dávky inzulínu a takto stále dokola. Práce je zaměřením nad přístupem k pacientům s dekompenzovaným diabetem mellitem 2. typu s již vyčerpanými možnostmi intenzifikace léčby. Jak rozpoznat pacienty, kteří by profitovali z komplexní změny terapie ve smyslu snížení či vysazení inzulínu a převodu na jinou léčbu (zejména inkretiny), od pacientů, u nichž by takováto změna vedla jen k další dekompenzaci? Jistě důležitým nástrojem je odhalení převládající patofyziologie u daného nemocného. V první části práce jsou zmíněny existující metody ke stanovení poruchy sekrece a míry inzulínové rezistence, se zaměřením nad jejich možným použitím v klinické praxi. V další části se publikace snaží porovnáním výsledků intervenčních studií na obdobné populaci poukázat na možné faktory předvídající úspěšnost zvolené změny terapie u tohoto typu pacientů (v tomto případě převod na GLP-1 analogy či razantní snížení hmotnosti).

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, diagnostika, inzulínová rezistence, inzulínová sekrece, léčba.

Type 2 diabetes in praxis – balancing between resistance and secretion

Type 2 diabetes mellitus is a disease characterized by a progressive failure of β cells on a background of significant insulin resistance. An individualized approach has its meaning especially in long-term decompensated patients, where the knowledge of the predominant pathophysiological mechanism can help to better conduct the therapy. A patient with near none secretion surely won't benefit from secretagogues or incretin therapy, on the other hand a patient with high resistance on insulin therapy is in risk of developing a circulus vitiosus: higher doses – weight gain caused by anabolic effect of insulin with contribution of over-eating due to hypoglycemiae – increasing resistance – increasing doses of insulin. This article is a reflection of possible approach to patients with decompensated type 2 diabetes with already exhausted treatment intensification possibilities. How to recognize patients who would benefit from a complex therapy change in the sense of decrease or withdrawal of insulin and switch to other treatment (especially incretins) from patients in whom would this change lead only to further decompensation? An important tool is certainly to reveal the prevalent pathophysiology in the given patient. So, in the first part of the article, existing methods of determination of insulin secretion and magnitude of insulin resistance are mentioned, with the reflection of their possible use in clinical practice. In the next part, the article tries to point out the possible predicting factors of success of selected change of therapy in these patients (in this case the conversion to GLP-1 analogues or drastic weight reduction) by comparing results of selected interventional studies.

Key words: diabetes mellitus type 2, diagnostics, insulin resistance, insulin secretion, therapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Pavlíková, pavlikovab@fnplzen.cz

Diabetologické centrum I. interní kliniky LF UK a FN, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 21–27

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2019

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocněním charakterizované progresivním selháním funkce B-buněk na pozadí významné inzulínové rezistence (1). V posledních letech je v literatuře deficit B-buněk (masy i funkce) brán jako hlavní patofyziologický mechanismus diabetes mellitus (2). Rozdíl mezi prvním a druhým typem diabetu je poté v příčině progresivní ztráty těchto buněk, kdy se u diabetu 1. typu jedná o autoimunitní proces, u diabetu 2. typu naproti tomu hlavní roli hraje zvýšená inzulínová rezistence a s ní spjatá glukotoxicity, lipotoxicity a „přepracování“ B-buněk. Pracujeme tedy s progresivním onemocněním, jehož hlavní patofyziologická složka se s časem proměňuje – na začátku je nejvýraznějším prvkem inzulínová rezistence, s časem nabývá na významu porucha sekrece. Z logiky věci vyplývá, že u každého pacienta je v daném čase jiný podíl těchto dvou složek (s odlišným terapeutickým přístupem k nim), a lékař je proto při optimalizaci terapie často stavěn před složitější rébus.

Základní algoritmus k nastavení terapie je součástí evropských doporučení vydaných Evropskou asociací pro studium diabetu (EASD) a Americkou dietetickou asociací (ADA) v roce 2018 (3). Prvotně jde o změnu životního stylu, dále též farmaka ovlivňující inzulínovou rezistenci bez vlivu na sekreci (metformin). S progresí nemoci lze eskalovat terapii glifloziny či inkretiny – skupiny léčiv s rozdílným mechanismem, nicméně i zde lze rozeznat společný cíl, kterým je snížení nebo alespoň zachování tělesné hmotnosti pacienta. Zjednodušeně tím sledujeme nezvyšování inzulínové rezistence. Vše ve snaze zabránit vzniku circulus vitiosus přírůstek hmotnosti – inzulínorezistence – externě dodaný či stimulovaný inzulín – přírůstek hmotnosti – zvýšení inzulínorezistence.

Předpokladem indikace inzulínoterapie je pak neefektivita předchozích postupů, přičemž patofyziologický proces v organismu – tedy progresivní ztráta vlastní sekrece inzulínu – není nikde hodnocen a v přístupu k terapii v doporučeních EASD není brán v potaz (3). Problém nastává u pacienta dlouhodobě dekompenzovaného i na intenzifikovaném inzulínovém režimu, kde další titrace inzulínoterapie vede právě k výše zmíněnému bludnému kruhu. V tomto případě doporučení konstatují nutnost individualizace terapie s tím, že v některých případech je nutná další titrace inzulínu, v jiných naopak redukce či dokonce vysazení současné terapie (3). Článek obsahuje zamyšlení nad existujícími metodami, které by mohly pomoci rozlišit tyto dvě skupiny pacientů, a možnostmi uplatnění zmíněných metod v praxi.

Laboratorní metody posouzení sekrece a rezistence

Jednou stranou poruchy metabolismu inzulínu, kterou je potřeba v rozhodnutí o terapii zvážit, je sekrece inzulínu u daného pacienta. B-buňky pankreatu jsou jediným místem syntézy a sekrece inzulínu. Tyto děje podléhají složitým regulačním mechanismům, jejichž vychýlení se může projevit nedostatkem vylučovaného inzulínu. Hormon se syntetizuje nejdříve ve formě proinzulinu, ze kterého poté po odštěpení C-peptidu vzniká aktivní inzulín (4).

Jednorázová hladina inzulínu v krvi není pro posouzení sekrece vhodná, biologický poločas inzulínu je velice krátký a jeho hladina velmi proměnlivá v závislosti na mnoha parametrech. Navíc k posouzení

vlastní sekrece by bylo nutné znát hladinu prehepatického inzulínu (z portální krve) – až 50 % vylučovaného inzulínu je ihned využito játry. Hladina inzulínu v periferní krvi je však důležitým faktorem pro odhad sekrece či rezistence u daného pacienta.

U zdravého člověka je možno v periferní krvi nalačno prokázat asi 5–10 % proinzulinu a jeho produktů (4). Pro diabetes mellitus 2. typu je příznačný zvýšený podíl proinzulinu v krvi, který pozitivně koreluje s regresivními změnami B-buněk. V literatuře je zvažováno měření podílu proinzulinu k C-peptidu, resp. proinzulinu k inzulínu, k odhalení časných fází diabetu 1. typu, méně často je zvažováno toto měření k predikci rozvoje diabetu 2. typu (5). Nicméně u již existujícího diabetika 2. typu zatím neexistuje nástroj, který by konkrétní hladinu proinzulinu daného pacienta dal do vzájemného vztahu s funkcí B-buněk. V praxi se tedy stanovení hladiny proinzulinu v krvi v rozhodování o terapii zatím nevyužívá.

K posouzení sekrece inzulínu se dále nabízí měření hladin C-peptidu. V klinické praxi se jedná o jednoduchou metodu k orientačnímu posouzení funkčnosti B-buněk daného pacienta. Bez ohledu na typ diabetu je jako absolutní deficit sekrece inzulínu brána hodnota C-peptidu nalačno menší než 0,08 nmol/l, nebo menší než 0,2 nmol/l po tolerančním testu s jídlem (mixed meal test – MTT) (6).

Tab. 1. Výběr metod k posouzení inzulínové sekrece

Indikátory funkce beta buněk, inzulínové sekrece	
Indexy vycházející z clampových metody či IVGTT	
AIR (acute insuline response) – akutní odpověď inzulínu	Plocha pod křivkou (AUC) plazmatického inzulínu v průběhu prvních 10 minut hyperglykemického clampu (11,1 mmol/l) (nebo IVGTT) (11)
AIR(arg)	AIR se stimulací argininem; odráží maximální inzulínovou sekreci (11)
DI (disposition index)	Hodnota AIR vztažená na inzulínovou senzitivitu; odráží „opravdovou“ funkci beta buněk (11)
Stimulační testy	
Glukagónový test	Hodnota C-peptidu (nebo jeho zvýšení) za 6 minut od aplikace 1 mg glukagonu i. v. (8)]
Indikátory založené na jednom vzorku krve	
HOMA-β	$(20 \times \text{inzulinemie (mU/l)}) / (\text{glykemie (mmol/l)} - 3,5)$ (16)
C-peptid nalačno	hodnota < 0,08 nmol/l odráží inzulínoindependentní stav (6)
poměr C-peptidu ke glukóze, resp. glykemii (CPRI)	C-peptid (nmol/l)/glykemie (mmol/l); hodnoty stanovené nalačno a postprandiálně (7)
poměr proinzulinu k inzulínu (P/I ratio)	odráží „zdraví“, resp. „vyčerpanost“ beta buněk (7)
Indikátory založené na oGTT (orální glukózový toleranční test) nebo na MTT (toleranční test na stravu – meal tolerance test)	
IGI (inzulinogenní index)	přírůstek inzulínu dělený přírůstkem glukózy během prvních 30 min oGTT se 75 g glukózy (24)
AUC I/AUC G ratio	plocha pod křivkou (AUC) inzulínemie dělená AUC glykemie během oGTT (v různých obdobích) (7)
orální DI (dispoziční index)	DI založený na 75 mg oGTT či MTT; jako index inzulínové senzitivity je využit HOMA-IR nebo Matsuda index; tzn. Orální DI = IGI/HOMA-IR nebo AUC inzulín/AUC glukóza × Matsuda index (1)
Jiné	
C-peptid z moče	C-peptid z 24hodinového sběru moče odráží celkovou denní sekreci inzulínu; v poslední době jsou k dispozici data též z hodnot z 2hodinového sběru moče (7)

U 2. typu diabetu se však většinou s takto významnou deplecí sekrece nesetkáváme. I přes množství studií zabývajících se dalšími možnostmi je role měření C-peptidu u těchto pacientů zatím omezena pouze na vyloučení absolutní dependence na inzulínu (zejména v případě nejistoty ohledně typu diabetu). Zejména v Japonsku je C-peptid jako možný faktor v rozhodování o terapii hojně studován. V rámci predikce nutnosti inzulínoterapie u diabetiků 2. typu se tak např. jako relativně vhodný ukazatel zdá být poměr postprandiálního C-peptidu 2 hodiny po jídle ke glykemii v téže čase (postprandial C-peptide to glucose ratio – PCPRI) (7).

V souvislosti s C-peptidem pak nelze nezmínit **glukagonový stimulační test** (GST). Metoda je založená na měření C-peptidu nalačno a 6 min po stimulaci 1 mg glukagonu. Indikována je především u pacientů s nejasným typem diabetu, resp. k odlišení jedinců s vyhlášenou sekrecí inzulínu. Hodnota stimulovaného C-peptidu pod 0,2 nmol/l je známkou slabé funkce B-buněk a brzké nutnosti zahájení inzulínoterapie (8). V menší studii se pak glukagonový test (a při něm měřený stimulovaný C-peptid) ukázal jako zajímavý ukazatel pozitivní odpovědi na terapii liraglutidem (9).

K měření C-peptidu nutno podotknout, že naměřená hodnota je ovlivňována více vlivy, včetně významné hyperglykemie. Dalšími faktory jsou významná triglyceridemie, hyperbilirubinemie či renální insuficience (10). Při vyšetření stimulované složky má zásadní vliv dodržení klidu po stimulaci, v případě MTT i přesné složení definovaného jídla. Další metody k posouzení inzulínové sekrece jsou v jednoduchosti popsány v tabulce 1.

Sekrece inzulínu je pouze jedním ze dvou zásadních procesů, druhým je působení inzulínu v cílových tkáních, neboli inzulínová senzitivita. Tento efekt se promítá zejména ve svalch, játrech a tukové tkáni. V praxi je spíše používán termín inzulínová rezistence (IR), rozdíl mezi těmito veličinami je zanedbatelný a pojmy se často volně zaměňují. Až součet obou faktorů (sekrece a rezistence), neboli účinek inzulínu, vytváří klinický obraz u daného pacienta. Ke stanovení účinku inzulínu pak mohou být použity testy dynamické (clampy, supresní testy, intravenózní toleranční test) nebo indexy.

Dynamické testy

Zlatým standardem v hodnocení inzulínové rezistence je **hyperinzulinemický euglykemický clamp** (HEC), metoda zavedená De Fronzem již v roce 1979 (11). Jedná se zatím o nejpřesnější posouzení účinku inzulínu. Ve stejné práci je pak poprvé uveden hyperglykemický clamp jako metoda posouzení senzitivity B-buněk ke glukóze. Pro klinickou praxi jsou obě metody příliš náročné, používány jsou spíše ke studijním účelům.

Druhou metodou, která je obecně považována po clampových testech za nejspolehlivější v odhadu inzulínové rezistence a sekrece, je **intravenózní glukózový toleranční test s frekventním odběrem vzorků** (frequently sampled intravenous glucose tolerance test – IVGTT resp. FSIGT) neboli „minimální model“ zavedený Bergmanem ve stejném roce jako HEC De Fronzem (11). Nejčastěji zjišťovanými parametry u IVGTT jsou **akutní odpověď inzulínu** (acute insulin response – AIR) a **dispoziční index** (DI). AIR je dána průměrným

vzestupem inzulínie v prvních 5–10 min testu a vypovídá o první fázi sekrece inzulínu, která se u diabetiků 2. typu ztrácí již v časných stadiích nemoci (13). Není bez zajímavosti, že obnovení této první fáze u pacientů bylo pozorováno při cíleném razantním úbytku tělesné hmotnosti (33). Obdobně lze měřit akutní inzulínovou odpověď po aplikaci intravenózního bolusu argininu (AIR (arg)), molekuly, která podněcuje sekreci inzulínu více než glukóza. Tento postup je znám též jako argininový test (13). AIR je poté základem výpočtu **dispozičního indexu** (DI): $DI = AIR \times SI_1$, kde SI_1 představuje index inzulínové senzitivity získaný pomocí matematického modelování z IVGTT. Jedná se o nejčastěji využívanou metodu hodnocení sekrece při dané inzulínové senzitivě. Vychází z jednoduché představy, že adaptace funkce B-buněk na rezistenci sleduje striktní hyperbolu (charakterizovanou právě daným DI). Až vychýlení od této hyperboly ukazuje na relativní nedostatek inzulínu u daného jedince (13). K výpočtu těchto parametrů však IVGTT vyžaduje častý odběr vzorků s velkou přesností, zkušený personál a nejlépe i specializovaný software. I přes snahy různých autorů o zjednodušení testu je IVGTT, vzhledem k interindividuální variabilitě a náročnosti provedení, stále rezervován spíše pro populační studie zjišťující rozdíly v sekreci či působení inzulínu mezi většími skupinami osob (např. etniky) (4). Navíc inzulínová odpověď na intravenózní podání glukózy je vždy nefyziologickým mechanismem, kdy je zcela vyřazen efekt inkretinových hormonů, které v reálné praxi hrají důležitou roli.

Před zavedením HEC a IVGTT se k hodnocení inzulínové senzitivity používaly supresní testy. Původně se jednalo pouze o prosté infuze inzulínu a glukózy, později byly testy zdokonaleny využitím jiných suprimujících molekul – ať už somatostatinu či octreotidu. I když je prokázána významná korelace mezi výsledky supresních testů a HEC v měření inzulínové senzitivity, nejsou v žádném ohledu výhodnější a jejich využití upadá (4).

K zjištění vzorce inzulínové sekrece za fyziologičtějších podmínek byly do praxe zavedeny testy s perorálním zatížením glukózou či komplexnějšími sacharidy, tedy **orální glukózový toleranční test** (oGTT) (14), resp. **toleranční test s jídlem** (mixed meal tolerance test – MTT) (15). Odhad množství sekretovaného inzulínu je dán plochou pod křivkou inzulínie (area under curve – AUC) měřené v průběhu celého oGTT, resp. MTT. Trvání standardního oGTT s podáním 75 g glukózy bývá většinou 120 min (příp. 180 min), plocha pod křivkou v první půl hodině testu po podání glukózy pak odpovídá první fázi sekrece inzulínu. Obdobně je tomu u MTT, délka testu bývá obvykle delší, vzhledem k pozdnímu nástupu hyperglykemizujícího účinku nesacharidových složek potravy (tuky, bílkoviny). Fakt, že zapojení inkretinů je zejména u diabetiků 2. typu mechanismem, který by neměl být při odhadu první fáze sekrece inzulínu opomíjen, dobře ilustruje práce Ahréna et al (16). V případě IVGTT testu je první fáze sekrece téměř nezatelná, v případě oGTT je i přes jasné opoždění oproti zdravým kontrolám již patrná. Rovněž plocha pod křivkou inzulínie je ovlivněna (Obr. 1). Složitější modely oGTT dovolují též odhad inzulínové senzitivity a výpočet orálního dispozičního indexu. Významnost těchto metod (zejména pak oGTT) ilustruje existence množství indexů k výpočtu inzulínové rezistence, např. Matsuda či Stumvoll index, jejichž základem je provedení tolerančního testu. Limitací oGTT

je, že oproti skutečné stravě je test založen pouze na glukóze. V reálném životě však mají ostatní složky stravy vliv na vstřebávání sacharidů ze střeva, resp. na celkový vývoj glykemie. Na druhou stranu je oGTT jasně definován, naopak výsledky MTT se významně liší podle složení a velikosti porcí podávané potravy. OGTT je snadno reprodukovatelný, jeho opakované provedení u pacienta může napomoci ve sledování vývoje rezistence či úpadku sekrece u daného jedince, pro ambulantní praxi se ale stále jedná o časově náročnou metodu.

Indexy inzulínové senzitivity a sekrece

K rychlému zhodnocení rezistence a sekrece bylo v minulosti vypracováno množství metod založených na výpočtech – tzv. indexy. Schopnost daným indexem odhadnout senzitivitu, resp. sekreci je pak posuzována stupněm korelace s výsledky z clampových metod. Indexy lze rozdělit do 2 podskupin:

- vycházející z jednorázového měření hodnot plazmatické koncentrace inzulínu, glykemie a triglyceridů,
- vycházející z hodnot inzulínu a glykemie naměřených během standardního oGTT se 75 g glukózy.

Do 1. skupiny patří zejména HOMA-IR, QUICKI a McAuleyho index, do 2. skupiny pak Matsuda index a inzulínogenní index, z méně známých indexy Belfiore, Cederholm, Avignon nebo Stumvoll. Ze zmíněných indexů se nejvíce využívá HOMA-IR, QUICKI a Matsuda index, ostatní jsou užívány sporadicky.

Homeostatický model neboli **HOMA** (homeostasis model assessment) navržený Matthewsem v roce 1985, se dá využít k hodnocení jak inzulínové rezistence (pak mluvíme o HOMA-IR), tak ke zhodnocení sekrece B-buněk (HOMA-β). Využívá jednorázově změřenou hodnotu lačné glykemie a inzulínie (či C-peptidu) ke zhodnocení rovnováhy hepatální glukoneogeneze a sekrece inzulínu B-buňkami v bazálním stavu organismu (16, 17). HOMA-IR na rozdíl od clampových metod špatně vyjadřuje rezistenci k inzulínu v periferních tkáních. Celý vztah pro HOMA-IR je vyjádřen rovnicí:

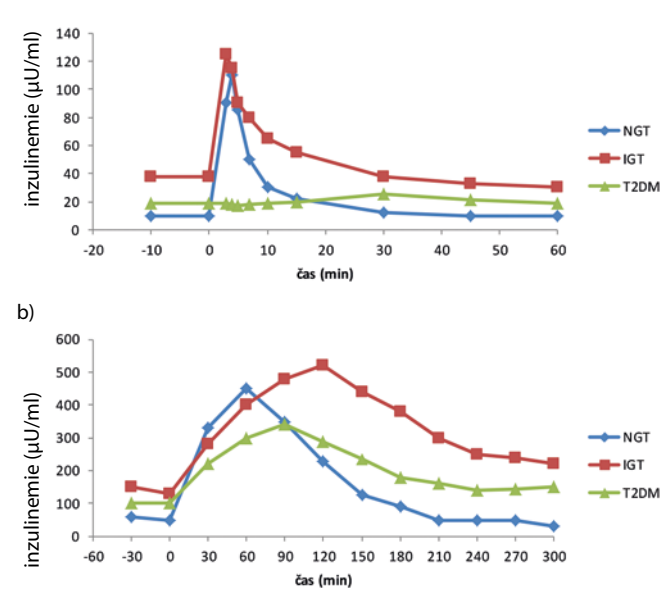
$$\text{HOMA-IR} = \frac{I_0 \times G_0}{22,5}$$

Tab. 2. Porovnání vybraných faktorů před změnou inzulínoterapie na GLP-1 agonistu u responderů a nonresponderů na danou změnu

parametr	Buinistroop et al (2018) (23)	Kawata et al (2014) (24)	Iwao et al (2012) (25)	Davis et al (2007) (26)	Araki et al (2014)* (27)
počet pacientů	104	231	69	29	21
GLP-1	liraglutid	liraglutid	liraglutid	exenatid	liraglutid
úspěšnost převodu	60/44 (57,7 %)	161/231 (69,7 %)	39/69 (56,5 %)	18/29 (62 %)	16/21 (76 %)
respondeři vs. nonrespondeři					
věk pacientů (roky)	57,2 ⁺	60 vs. 60	65,7 vs. 66,8	54 vs. 54	59,7 vs. 62,6
BMI	39,8 ⁺	26,1 vs. 26,8	25,4 vs. 23,5	33 vs. 32	26,4 vs. 24,0
pohlaví (muži/ženy) (%)	bez rozdílu	58/42 vs. 62/38	54/46 vs. 43/57	39/61 vs. 64/36	94/6 vs. 60/40
HbA _{1c} před intervencí (mmol/mol)	57 vs. 79	56 vs. 64	55 vs. 61	65 vs. 64	54 vs. 75
trvání diabetu (roky)	7,7 vs. 13,6	11 vs. 14	9,7 vs. 17,1	9,9 vs. 11,7	21,9 vs. 20,2
TDD inzulínu před intervencí (j)	86 vs. 144	18 vs. 29	17,3 vs. 20,9	37 vs. 52	25,9 vs. 33,8
trvání inzulínoterapie (roky)	3,4 vs. 7,1	x	x	2,5 vs. 3,8	x
C-peptid nalačno (nmol/l)	x	x	0,599 vs. 0,266	1,2 vs. 0,8	x
ΔCPR při 120. min oGTT (nmol/l)	x	x	x	x	> 0,799 vs. < 0,533
C-peptid 60 min po jídle (nmol/l)	x	x	1,765 vs. 0,633	x	x

*studie pro statistickou nevýznamnost rozdílů neuvádí přesná data pro respondery a nonrespondery zvlášť (23); *studie s pacienty s GFR < 1 ml/s/1,73 m² (27)

Obr. 1. Typická plazmatická kinetika inzulínu v průběhu IVGTT (a) a oGTT testu (b) NGT – normální glukózová tolerance, T2DM – diabetes mellitus 2. typu, IGT – porušená glukózová tolerance. Upraveno podle (16)



Pro zhodnocení funkce B-buněk pak:

$$\text{HOMA-}\beta \text{ (\%)} = \frac{20 \times I_0}{G_0 - 3,5}$$

Inzulínemii je třeba zadávat v jednotce mU/l, glykemie v mmol/l. Jako normální inzulínová rezistence jsou brány hodnoty do 2–2,5, přesný bod pro daného jedince však určit nelze. Z provedených studií vyplývá, že optimální cut-off hodnoty se zásadně liší pro různé populace i skupiny osob v jednotlivých populacích. Metodu lze použít pro sledování vývoje rezistence ve větších populacích (kohortové a epidemiologické studie), u jednotlivého pacienta jde o nástroj velmi diskutabilní a nedoporučovaný. Jednorázově nemá tento test u jedince vypovídající hodnotu, jak pro posouzení inzulínorezistence, tak pro náhled na funkci B-buněk. Je však možné jej použít ke sledování vývoje rezistence v čase. I zde je doporučováno použít pro jednotlivé měření více vzorků sérového inzulínu. Nutná je opatrnost

Tab. 3. *Advanced DiaRem – skórovací systém pro odhad výsledku bariatrické chirurgie. Upraveno podle (28)*

Predikující faktor		skóre
Věk (roky)	15–41	0
	42–52	3
	53–69	5
HbA _{1c} (mmol/l)	26–52	0
	53–57	2
	58–178	4
Inzulinoterapie	ne	0
	ano	3
Jiná agens snižující glykémii*	ne	0
	ano	1
Počet agens snižujících glykémii**	0	0
	1	1
	2	2
	≥ 3	3
Trvání diabetu (roky)	0–6,9	0
	7,0–13,9	3
	≥ 14	5

* deriváty sulfonylurey, glitazony

** metformin, deriváty SU, glitazony, inkretiny, inzulin a jiné

v interpretaci výsledku u pacientů léčených sekretagogy či inzulinem, a to i v rámci hodnocení výsledků studií. V případě sekretagogy je funkce B-buněk, reprezentovaná hladinou inzulinu při dané glykémii, zkreslena medikací a neodpovídá skutečnému stavu. V případě inzulinoterapie postrádá vyhodnocení sekrece B-buněk pomocí hladin inzulinu v těle smysl. Situaci lze obejít použitím modelu nahrazujícím inzulinem hladinou C-peptidu, nicméně metoda zatím není ověřena. Možnosti vyhodnocení senzitivity pomocí HOMA při inzulinoterapii jsou předmětem výzkumu (18).

V roce 1998 Levy et al model HOMA upravili tak, aby lépe odrážel různé hodnoty rezistence (hepatální i periferní) a cirkulujícího proinzulinu, a zároveň dokázal dát přesnější výsledek při glykemiích vyšších než 10 mmol/l. Výsledkem bylo vytvoření indexů HOMA2-IR, resp. HOMA2-β (19). Matematický model pro HOMA2 přesahuje rámec této publikace, limitace modelu pro posouzení stavu rezistence a sekrece u jednotlivého pacienta jsou však stejné.

Kvantitativní index inzulinové senzitivity neboli **QUICKI** (quantitative insulin-sensitivity check index) je de facto logaritmickou funkcí HOMA-IR indexu:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(I_0 \times G_0)} = \frac{1}{\log(22,5 \times \text{HOMA} - \text{IR})}$$

Hodnoty pod 0,30 značí menší senzitivitu k inzulinu, resp. větší rezistenci (20). Tento model, zavedený v roce 2000 Katzem et al, má podobné výhody, ale i nevýhody jako index HOMA-IR, oproti kterému však vykazuje lepší korelaci s clampovými metodami (21). Model ale nedokáže vyhodnotit druhou část „spojité nádoby“ – sekreci inzulinu B-buňkami. Jednorázový test je tedy pouze malou pomocí v rozhodování o další terapii u pacienta s dekompenzovaným diabetem 2. typu, zejména je-li již na inzulinoterapii.

Matsuda index je metoda vycházející z měření v průběhu standardního testu oGTT se 75 g glukózy. Index vykazuje vysokou korelaci

s daty z HEC (22). Pro kompletní zhodnocení je potřeba vícero měření v rámci jednoho testu oGTT. Samotný vzorec je pak:

$$\text{Matsuda index} = \frac{10 \cdot 000}{\sqrt{(I_0 \times G_0) \times (I_{\text{mean}} \times G_{\text{mean}})}}$$

Matsuda index prokázal schopnost s větší přesností odhalit jedince s rizikem inzulinorezistence než HOMA-IR, zvláště v nejistých případech s minimálně zvýšenou IR oproti normálu. Zdá se, že by tento index mohl být oproti HOMA-IR výhodnější při sledování výsledků intervenčních studií (23). Na druhou stranu se však vyskytly pochybnosti o spolehlivosti jak Matsuda indexu, tak HOMA-IR ve sledování IR v rámci studií dlouhodobých (24). U dekompenzovaného diabetika 2. typu je navíc jistá míra inzulinorezistence takřka jistotou, Matsuda index tedy oproti HOMA-IR nepřináší žádnou další informaci, která by přispěla k rozhodnutí o vhodnosti určité terapie v daný okamžik.

Pomocí dat z oGTT pak lze zhodnotit i první fázi sekrece inzulinu, a to pomocí **inzulinogenního indexu** (IGI) (24, 25). Zjednodušeně lze index popsat jako obdobu AIR pro potřeby oGTT, v tomto případě je posuzován rozdíl mezi přírůstkem inzulinemie a glykémie ve 30. min testu:

$$\text{IGI} = \frac{\Delta I_{(0-30 \text{ min})}}{\Delta G_{(0-30 \text{ min})}}$$

Oproti AIR je inzulinogenní index odrazem komplexnějších pochodů (např. i vlivu inkretinů). I tak je ale přes svou jednoduchost schopen odhalit základní abnormality funkce B-buněk. Přínos metody u dekompenzovaného diabetika 2. typu je však otázný, porucha první fáze sekrece je totiž u takového pacienta zpravidla vždy přítomna.

Charakteristiky predikující úspěšnost změny terapie

Z výše uvedeného vyplývá, že neexistuje jasná metoda, která by v danou chvíli s jasností určila, která terapie u daného pacienta povede k úspěchu. Jednorázově uplatňované testy jsou buď příliš náročné, nebo vypovídají pouze o jedné ze dvou důležitých poruch – inzulinorezistenci či poruše inzulinové sekrece, aniž by je dokázaly propojit a říci, která z nich je pro pacienta rozhodující. Léčbu samozřejmě nelze uplatňovat pouze na jeden z faktorů, nicméně pacient s převažující poruchou sekrece bude profitovat z jiné terapie než pacient s převažující poruchou rezistence. Některé intervenční studie napomáhají najít charakteristiky, podle kterých by bylo možné odhadnout reakci na léčbu u konkrétního pacienta. Často zvažovanou změnou terapie u dekompenzovaného diabetika, který je již delší dobu na inzulinoterapii, je převod či přidání inkretinů do léčby, a dále radikální redukce hmotnosti, přičemž oboje cílí na redukci inzulinové rezistence, inkretiny též na podporu sekrece. U studií zabývajících se touto problematikou lze vysledovat vstupní parametry rozlišující skupinu „responderů“ a „nonresponderů“ na zvolenou terapii. Z hlediska skupiny responderů lze zmínit skupinu studií s převodem diabetiků 2. typu léčených inzulinem na agonisty glukagonu podobného peptidu (GLP-1 – glucagon-like peptid-1). Přehledné zhodnocení faktorů ukazuje tabulka 2. Prediktorem úspěšné změny terapie byla obecně zejména kratší délka trvání diabetu

a menší celková denní dávka inzulínu (26–29). Naopak se zdá, že z hlediska kompenzace po převodu nemá na úspěšnost vliv věk pacienta ani jeho body mass index (BMI) (26–30). V případě asijských studií je většina studované populace diabetiků 2. typu bez nadváhy, u euroamerické populace jsou však zahrnuti i pacienti s vyšším stupněm obezity. U asijské populace se zdá být přínosné i měření C-peptidu nalačno (28). Naopak v evropské ani americké studii nebyl mezi respondery a nonrespondery v tomto parametru prokázán signifikantní rozdíl, což odpovídá představě o odlišné patofyziologii 2. typu diabetes mellitus u těchto populací (26, 29).

Z hlediska radiální redukce hmotnosti se lze zabývat bariatrickými výkony či výsledky velmi nízkokalorických diet. U bariatrie stojí za zmínku nově upravený skórovací systém DiaRem Advanced, který díky kombinaci faktorů dokáže předvídat pravděpodobnost remise diabetu u určitých bariatrických operací (Tab. 3) (31). Výhodou tohoto systému je, že byl vytvořen na evropské populaci, a tudíž by měl být platný i pro pacienty v ČR. Hodnota skóre se pohybuje mezi 0–21, s vysokou pravděpodobností remise diabetu až do 5 let po bariatrii při hodnotě 0–7. Správnost klasifikace dosahuje více než 80 % (pro Roux-en-Y bypass a sleeve gastrektomie, o něco méně u bandáže žaludku) (32). Faktory použité pro výpočet skóre jsou většinou anamnestické, s výjimkou aktuální hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c), díky tomu je systém snadno použitelný v praxi. Bohužel dekompenzovaný pacient na inzulínoterapii může často spadnout do rozmezí tzv. „šedé zóny“.

Ve studiích newcastelské pracovní skupiny, zabývajících se vlivem velmi nízkokalorických diet (very low calorie diet – VLCD) na průběh diabetu, se podařilo náhle vytvořenou negativní energetickou bilanci dosáhnout u pacientů výrazných metabolických změn, vedoucích u některých z nich dokonce ke klinické remisi diabetu (33). Tato skupina responderů je ve studii definována přítomností lačné glykemie menší než 7 mmol/l, a to i po 6 měsících od ukončení VLCD. Respondeři se vstupně od nonresponderů lišili některými jasně sledovatelnými parametry. Závěry je potřeba brát s jistou rezervou – jedná se o malý soubor 30 pacientů, navíc s heterogenní terapií diabetu na vstupu, která není zohledněna. Každopádně jasně příznivým faktorem, napovídajícím o možné remisi diabetu při VLCD, je znovu délka trvání diabetu

(v tomto případě menší než 4 roky), nižší glykovaný hemoglobin na vstupu, nižší glykemie nalačno, vyšší inzulinemie, ale též nižší hladina alaninaminotransferázy v séru. BMI bylo v obou skupinách v průměru stejné, respondeři se však od nonresponderů lišili nižším podílem tuku na celkové tělesné hmotnosti.

Závěr

Péče o chronicky dekompenzovaného diabetika 2. typu je výzvou pro každého lékaře. Pomineme-li pacienty, u nichž je dekompenzace způsobena pouze malcompliance, je nutno se při snaze o lepší kompenzaci zaměřit na vhodnost dosud používané terapie u daného pacienta v kontextu patofyziologických mechanismů onemocnění (porucha sekrece, zvýšení inzulinorezistence). Existuje množství metod, jak u pacientů s chronicky dekompenzovaným diabetem zhodnotit inzulinovou rezistenci a sekreci, dvou hlavních patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění, které se vzájemně ovlivňují. Všechny používané metody mají své výhody, ale i úskalí, žádná z nich sama o sobě nedokáže vyhodnotit komplexní propojení těchto dějů u daného pacienta, a tak s jednoznačností určit převažující poruchu a jasně ukázat na další směr terapie. Vytvořit všeobjímající algoritmus péče o chronicky dekompenzovaného diabetika tak zatím není možné, přístup musí být individuální. Laboratorní metody mohou pomoci s odhalením jasných odchylek, např. absence sekrece s nutností inzulínoterapie. Mnohé jsou však v praxi nevyužitelné, jiné jednorázově nepodávají dostatek informací. Největší možnosti nabízí zátěžové testy, jako orální glukózový toleranční test, případně z něj počítané indexy. U dlouhodobě dekompenzovaného diabetu je nutno se zaměřit na vliv v minulosti použité medikace nejen na glykemie, ale také na hmotnost, a tím potažmo na další zhoršování rezistence. Jistým vodítkem při té či které zvažované změně terapie mohou být výchozí parametry u pacienta, a to zejména délka trvání diabetu, glykovaný hemoglobin nebo používaná terapie, resp. celková denní dávka inzulínu. Správnost změny terapie u pacienta však i při dnešních možnostech nakonec ukáže až reakce na tuto změnu. A to nejen s vyhodnocením samotného glykovaného hemoglobinu, ale též s přihlédnutím na glykemické profily pacienta, vývoj jeho hmotnosti a obecné spokojenosti s léčbou.

LITERATURA

- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann P, et al. Assessment of Pancreatic β -Cell Function: Review of Methods and Clinical Applications. *Current Diabetes Reviews* 2014; 10: 2–42.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. B-Cell Deficit and Increased B-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–110.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
- Škrha J *Biochemie a patofyziologie*. Diabetologie. Praha: Galén 2009, 33–75.
- Loopstra-Masters RC, Haffner SM, Lorenzo C et al. Proinsulin-to-C-peptide ratio versus proinsulin-to-inulin ratio in the prediction of incident diabetes: the Inzulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetologia* 2011; 54: 3047–3054.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013; 30: 803–817.
- Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of β Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17: 214–223.
- Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy* 2017; 8: 475–487.
- Takabe M, Matsuda T, Hirota Y et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 98: e32–e35.
- Covic AMC, Schelling JR, Constantiner M et al. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. *Kidney International* 2000; 58: 1742–1750.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres AR. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1979; 237: 138–144.
- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1979; 236: XXX–XXX.
- Roden M. *Clinical diabetes research: methods and techniques*. Chichester, West Sussex, England: John Wiley, 2007.
- Cretti A, Lehtovirta M, Bonora E et al. Assessment of beta-cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *European Journal of Clinical Investigation* 2001; 31: 405–416.
- Hovorka R, Chassin L, Luzio SD et al. Pancreatic β -Cell Responsiveness during Meal Tolerance Test: Model Assessment in Normal Subjects and Subjects with Newly Diagnosed

Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998; 83: 744–750.

16. Ahren B, Pratley R, Soubt M et al. Clinical Measures of Islet Function: Usefulness to Characterize Defects in Diabetes. Current Diabetes Reviews 2008; 4: 129–145.

17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412–419.

18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care 2004; 27: 1487–1495.

19. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. Diabetes Care 1998; 21: 2191–2192.

20. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85: 2402–2410.

21. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. Diabetes 2005; 54: 1914–1925.

22. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999; 22: 1462–1470.

23. Lorenzo C, Haffner SM, Stančáková A et al. Fasting and OGTT-derived Measures of Insulin Resistance as Compared With the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp in Nondiabetic Finnish Offspring of Type 2 Diabetic Individuals. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; 100: 544–550.

24. Xiang AH, Watanabe RM, Buchanan TA. HOMA and Matsuda indices of insulin sensitivity: poor correlation with minimal model-based estimates of insulin sensitivity in longitudinal settings. Diabetologia 2014; 57: 334–338.

25. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 17: 305–322.

26. Bruinstroop E, Meyer L, Brouwer CB et al. Retrospective Analysis of an Insulin-to-Liraglutide Switch in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy 2018; 9: 1369–1375.

27. Kawata T, Kanamori A, Kubota A et al. Is a Switch From Insulin Therapy to Liraglutide Possible in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients? Journal of Clinical Medicine Research 2014; E744.

28. Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2013; 27: 87–91.

29. Davis SN, Johns D, Maggs D et al. Exploring the Substitution of Exenatide for Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Insulin in Combination With Oral Antidiabetic Agents. Diabetes Care 2007; 30: 2767–2772.

30. Araki H, Tanaka Y, Yoshida S et al. Oral glucose-stimulated serum C-peptide predicts successful switching from insulin therapy to liraglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes and renal impairment. Journal of Diabetes Investigation 2014; 5: 435–441.

31. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2017; 60: 1892–1902.

32. Dicker D, Golan R, Aron-Wisnewsky J et al. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores. Obesity Surgery 2019; 29: 796–804.

33. Steven S, Hollingsworth Kg, Al-Mrabeh A et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. Diabetes Care 2016; 39: 808–815.



FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



Pozvánka

XXV. postgraduální diabetologický seminář Brno 2020

Akce je pořádána pod záštitou ČDS a je zařazena do systému kontinuálního vzdělávání lékařů. Věříme, že přijmete naše pozvání k aktivní účasti na tomto semináři, který pro Vás bude přínosem z odborného i společenského hlediska.

Těšíme se na setkání s Vámi.

20. - 21. 3. 2020
hotel Holiday Inn
Brno

DIABETES

Přihlášky a informace na **www.diabrno.cz**

www.diabrno.cz | e-mail: info@diabrno.cz | tel.: 775 553 611

Seminář organizuje: Lion Media, s.r.o. | www.lionmedia.cz

Hepatotoxicita indukovaná bodybuilding suplementami

Martina Jakobovičová, Zuzana Ďurkovičová, Tereza Hlavatá, Mária Szántová

III. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava

Bodybuilding suplementy sú označované ako anabolicko-androgénne steroidy (AAS) a tiež doplnky stravy s ich prímiesou. Bez medicínskej indikácie sú ilegálne, zato ľahko dostupné a zdraviu škodlivé, schopné spôsobiť rozličné formy pečenevého poškodenia od prechodného zvýšenia sérových enzýmov cez akútny cholestatický syndróm až po rozvoj hepatálnych tumorov pri dlhodobom užívaní. Najsilnejšie hepatotoxické účinky sú spájané s alkylovanými formami, hoci tumory boli tiež asociované s nemodifikovaným alebo esterifikovaným testosterónom. Od 80. rokov 20. storočia sú rozšírené nielen v špičkovom športe, ale aj v bežnej populácii. Užívajú sa s cieľom zlepšenia športovej výkonnosti a formovania postavy. Podľa epidemiologických štúdií dochádza v posledných rokoch k nárastu ich užívania.

Kľúčové slová: anabolicko-androgénne steroidy, herbálne a výživové doplnky (HDS), hepatocelulárny karcinóm, prolongovaný ikterus, testosterón.

Hepatotoxicity induced by bodybuilding supplements

Bodybuilding supplements are known as anabolic-androgenic steroids (AAS), as well as dietary supplements with their addition. Without medical indications, they are illegal but easily accessible and harmful, capable of causing various forms of liver damage from the transient increase in serum enzymes through acute cholestatic syndrome to the development of hepatic tumours in long-term use. The strongest hepatotoxic effects are associated with alkylated forms, although tumours have also been associated with unmodified or esterified testosterone. Since the 1980s, they have been widespread not only in top-level sport but also in the general population to improve athletic performance and body shaping. According to epidemiological studies, there has been an increase in their use in recent years. The paper provides an overview of the most common clinical forms of hepatotoxicity resulting from using AAS.

Key words: anabolic-androgenic steroids, herbal and dietary supplements (HDS), hepatocellular carcinoma, prolonged jaundice, testosterone.

Úvod

Androgénne anabolické steroidy (AAS) označované ako bodybuilding suplementy patria do skupiny herbálnych a výživových doplnkov (HDS), ktoré podľa súčasných dát zodpovedajú za približne 20 % všetkých prípadov hepatotoxicity v USA (1). Prevažnú časť tejto skupiny tvoria AAS. Podľa údajov databázy DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) v USA ich podiel stúpol z 2 % v rokoch 2004–2005 na 6 % v rokoch 2013–2014 (2). Produkty bodybuilding priemyslu (slangovo bobule, sypačka, zobanie, zrno) (3) zahŕňajú prohormóny, AAS a výživové doplnky s ich obsahom, ich užívanie je ilegálne. Hlavné dôvody pre ich medicínsky neindikované užívanie je cielečné zväčšenie objemu svalov,

snaha o zvýšenie športového výkonu alebo redukcia telesného tuku. Môžu byť monozložkové alebo vo forme zmesi, často bez deklarovaneho zoznamu zloženia. Prímes AAS bola detegovaná i vo vitamínových produktoch (4). Ďalej môžu byť prípravky kontaminované ťažkými kovmi alebo inými medikamentami s cieľom zvýšenia účinku. Najčastejšie ich užívajú špičkoví i rekreační športovci, adolescenti, prevažne mladí muži, často s nadváhou, zväčša bielej rasy.

AAS sú syntetické deriváty testosterónu, ktorý stimuluje rast svalovej hmoty (anabolický efekt) a ovplyvňuje mužské pohlavné znaky (androgénny efekt) (5). Viac ako 95 % jeho tvorby prebieha v Leydigových bunkách testes u mužov, zvyšok má pôvod v nadob-

KORRESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Jakobovičová, horvathova.mata@gmail.com

III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica ak. L. Dérera, Limbová 5, 833 05 Bratislava

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 28–33

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 29. 7. 2019

ličkách oboch pohlaví. Produkciu a vylučovanie riadi hormón adeno- hypofýzy – luteinizačný hormón. Testosterón prvýkrát izoloval David a spolupracovníci v roku 1935 z býčích testes (6) a v rovnakom roku ho úspešne syntetizoval Butenandt v Göttingene (Nemecko) a Ruzicka v Bazileji (Švajčiarsko) (7). Po tomto kroku bol pripravený na komerčné účely. Neskôr boli vyvíjané ďalšie analógy AAS alebo designer steroidy s cieľom maximalizovať anabolický a minimalizovať androgénny efekt, hoci k úplnej disociácii neprišlo (6). V 80. rokoch 20. storočia sa rozšírilo užívanie zo závodných na amatérskych športovcov ako aj rekreačných vyznávačov cvičenia vo fitnesscentrách (8). Od roku 1991 sa AAS zaradili do zoznamu kontrolovaných látok v USA (Drug Enforcement Administration – DEA) (6).

Epidemiológia

Od roku 2010 významne stúpol podiel HDS hepatotoxicity indukovanej zakázanými anabolickými steroidmi (9). Podľa údajov španielskeho registra v rokoch 1994–2000 sa nezaznamenal žiaden prípad, v rokoch 2001–2009 sa vyskytlo 5 prípadov, za ďalšie 4 roky (2010–2013) počet stúpol na 15 prípadov, t.j. vzostup z 1 % na 8 % všetkých prípadov DILI (Drug Induced Liver Injury). Do roku 2016 bol zaznamenaný ďalší vzostup na 20 prípadov (10) (obr. 1). Nieschlag et al udávajú výskyt zneužívania AAS v celosvetovej populácii u 6,4 % mužov a u 1,6 % žien (11). Vzhľadom na fakt, že ide o nelegálne látky, zdravotné riziká a nežiaduce účinky zostávajú podhodnotené a nehlásené. Podľa prieskumov prevalencia zneužívania AAS dospelými kolíše medzi 2,6–11 % a je dominantná u chlapcov (12). Podľa odhadov v roku 2007 3,9 % adolescentov (5,1 % chlapcov a 2,7 % dievčat) v USA užílo AAS bez predpisu lekára jeden alebo viackrát počas svojho života (13). V roku 2011 to bolo už 5,9 % dospievajúcich chlapcov (14). Medzinárodná štúdia ESPAD (Európsky prieskum školopovinných detí o alkohole a iných drogách) v roku 2007 u 16-ročnej mládeže v Českej republike preukázala užitie AAS u 4,3 % respondentov, 6,6 % chlapcov a 2,1 % dievčat, pričom v roku 2003 to bolo celkovo len 1,1 %. Uvedené fakty dokumentujú vzrastajúci trend spotreby AAS u mladistvých (15). Nepoznáme epidemiologické štúdie, ktoré by mapovali zneužívanie v Slovenskej republike, ale v prieskume vedomostí a skúseností študentov vysokých škôl s návykovými látkami 1,3 % respondentov priznalo aspoň jednu vlastnú skúsenosť s týmito látkami a 21,3 % respondentov poznalo niekoho, kto AAS užíva (3). Za predajom výživových doplnkov stojí biznis s ročným ziskom 19 miliárd dolárov len v USA (1).

Španielsky DILI (Drug Induced Liver Injury) register z celkového počtu 856 prípadov hepatotoxicity v rokoch 1994–2016 zaznamenal AAS v 20 prípadoch DILI (2 %), herbálne a výživové doplnky (HDS) predstavovali 32 prípadov (4 %), zvyšok konvenčné medikamenty. Skupina s AAS predstavovala výlučne mužov od 20–49 rokov.

Victor J. Navarro et al v prospektívnej štúdii hepatotoxicity (HT) indukovanej HDS vychádzajúcej z DILIN registra (Drug Induced Liver Injury Network v USA) v rokoch 2004–2013 zaznamenal 839 prípadov hepatotoxicity, z čoho 85 % (709 prípadov) vyvolali lieky a 15,5 % (130 prípadov) HDS (2). Z poslednej podskupiny HDS-DILI podskupina bodybuilding HDS obsahovala 45 pacientov (35 % súboru), mužov prevažne mlad-

Tab. 1. Modifikované formy testosterónu (21)

Hlavné skupiny modifikácií testosterónu	
Orálne	Parenterálne
danazol	nandrolone decanoat
fluoxymesterone	nandrolone phenpropionat
methyltestosterone	testosterone aqueous
oxandrolone	testosterone ananthat in oil
oxymetholone	testosterone cypionat in oil
stanazolol	
17- α alkylované steroidy	19-nortestosterónové estery
oxymetholone (orálny)	nandrolone decanoat (parenterálny)
oxandrolone (orálny)	nandrolone phenpropionat
methandrostenolone (orálny)	
ethylestrenol (orálny)	
stanazolol (orálny)	
fluoxymesterone (orálny)	

šieho veku (medián 31 rokov) (2). V priebehu 10-ročného sledovania sa zaznamenal až 200 % vzostup výskytu DILI v dôsledku AAS, resp. BBS (bodybuilding suplementov) v americkom DILIN registri (obr. 2).

Spôsob užívania a mechanizmy účinku

Užívanie AAS mimo medicínskej preskripcie je ilegálne, prípravky sú komerčne distribuované na čiernom trhu, cez e-shopy, fitnesscentrá, trénerov, nevhodnou preskripciou alebo krádežou. Prostredníctvom internetu sú dostupné informácie o očakávaných účinkoch spolu s návodmi na ich užívanie. Najčastejšie sú užívané v 4–12-týždňových cykloch opakujúcich sa niekoľkokrát ročne, často v kombinácii (tzv. skladačka) a v rôznych aplikačných formách (orálna, injekčná, transdermálna, bukálna alebo sublinguálna) (6). Primárne orálne formy sa podieľajú na pečňovom poškodení. Pri úmyselnom zneužívaní dávkovanie často prekračuje 10–100-násobne dávky odporúčané v terapeutických indikáciách. S cieľom maximalizácie efektu a minimalizácie vedľajších účinkov užívateľa nasledujú rôzne schémy užívania: pyramidová, cyklická, skladačka. Neexistujú vedecké dôkazy o tom, že uvedené schémy zabránia vzniku nepriaznivých účinkov týchto substancií (6). Kombinácia viacerých AAS býva často spojená s užívaním ďalších farmák (tyreoidálne hormóny, diuretiká a psychostimulanciá).

Účinky AAS

AAS stimulujú proteosyntézu prostredníctvom génovej transkripcie po naviazaní sa na androgénne receptory, ktoré sú exprimované v kostiach, tukovom tkanive, kostrovom svalstve, mozgu, prostate, pečeni, obličkách, reprodukčných orgánoch. Počet receptorov a afinita k rôznym typom AAS vysvetľuje pestré účinky v organizme (16). Okrem toho sa naväzujú na glukokortikoidové receptory a tým antagonizujú ich účinok, čo vedie k zníženiu proteosyntézy. Predpokladá sa, že tiež psychicky motivujú užívateľov željúcich si zvýšenie výkonu.

Etiopatogenetický mechanizmus AAS DILI

Presné mechanizmy AAS indukovanej hepatotoxicity nie sú celkom objasnené. Podľa animálnych modelov sa predpokladá imunoalergický mechanizmus navodený hypersenzitivitou. Oxidačný stres sa zdá byť možným etiologickým faktorom.

Tab. 2. Klinické formy herbálnej hepatotoxicity (19)

Herbálna hepatotoxicita	Čas (týždne)	Násobok ALT(ALP)	R
1. Hepatocelulárna	↓ 2 T	ALT ↑ 2-krát	R ↑ 5
2. Cholestatická	↓ 4 T	ALP ↑ 2-krát	↓
3. Zmiešaná	↓ 4 T	ALT ↑ 2-krát ALP ↑ 2-krát	R = 2 – 5

T – týždne

Čas – prejav DILI od začiatku podávania lieku

R – násobok ALT/násobok ALP

Tab. 3. Lieková hepatotoxicita podľa FDA – Food and Drug Administration (19)

Lieková hepatotoxicita podľa FDA	
Hepatocelulárna DILI	Cholestatická DILI
ALT > 8-krát HHN	ikterus
ALT > 5-krát HHN počas 2 týždňov	bilirubín-s > 3-krát HHN
ALT > 3-krát HHN + bilirubín-s > 2-krát HHN alebo INR > 1,5	INR > 1,5

AAS

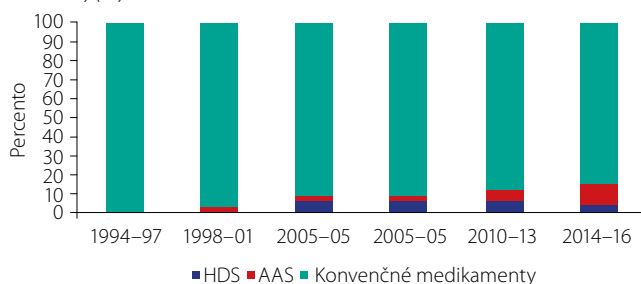
Syntetické AAS sú zlúčeniny derivované z prírodného testosterónu, líšia sa rôznymi modifikáciami, ktoré pozmenia anabolickú alebo androgénnu aktivitu, väzbovú afinitu na androgénový receptor a metabolický klírens (17). Hlavné chemické substitúcie testosterónu sú 17-β-esterifikácia a 17-α-alkylácia (17-aa) (tab. 1). Alkylácia na C-17 pozícii zahŕňa inhibíciu metabolickej deaktivácie oxidáciou 17-β-hydroxy skupiny v pečeni, takže umožňuje orálne podanie, spomaľuje pečeneňový metabolizmus AAS, prevažuje anabolický účinok nad maskulinizačným efektom. 17-aa spôsobujú pečeneňové poškodenie vrátane prolongovanej cholestázy, peliosis hepatis, nodulárnej regenerácie, hepatocelulárnych adenómov (HCA) a hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

Esterifikáciou (testosterón cypionát, enantát a propionát) 17-β-hydroxylovej skupiny sa zvýšia hydrofóbné vlastnosti, čo predlžuje a zosiluje účinok AAS pri zachovaní virilizačného efektu. Len zriedka spôsobujú cholestázu aj keď dlhodobé používanie môže zvýšiť riziko hepatálnych tumorov a nodulárnej transformácie, zrejme ale v menšej miere ako 17-aa testosterón (11).

Skupina AAS zahŕňa tiež prekurzory čiže prohormóny (slabšie formy AAS) ako dehydroepiandrosterón (DHEA), dihydrotestosterón (DHT), 1-testosterón, 19-norandrostendión, prostazonol a androstendión. Tieto látky bývajú zvyčajne prítomné vo výživových doplnkoch (6). Podávajú sa viacerými spôsobmi, pričom najsilnejší hepatotoxický účinok majú primárne orálne formy.

Klinické prejavy a údaje z registrov

Klinická manifestácia môže imitovať akékoľvek iné pečeneňové ochorenie. Varíruje od asymptomatického zvýšenia pečeneňových testov (často náhodne zistené) až po fulminantné pečeneňové zlyhanie. Spája sa s charakteristickou formou akútnej cholestázy. Úvodné prejavy sú často nešpecifické (nechutenstvo, nauzea, zvracanie, malátnosť), neskôr sa pridruží pruritus, ikterus, tmavý moč, hypocholická stolica, bolesť brucha pod pravým rebrovým oblúkom, hepatomegália a splenomegália. Môžu sa vyskytnúť imunoalergické prejavy – erytém, exantém, subfebrilita, prípadne artralgie, myalgie a slzenie. Vzostup sérových enzýmov je typicky mierny. Zvýšenie ALT, ALP býva často menej ako 2–3-násobok

Ob. 1. Dlhodobý trend výskytu AAS DILI v španielskom DILI registri (1994–2016) (10)

hornej hranice normy, dokonca môžu byť v norme i pri ťažkom iktere. Sérové hodnoty ALT môžu byť vysoké na začiatku poškodenia, neskôr klesajú. I napriek vysadeniu môže u 5–10 % stav progredovať do pokročilej fibrózy či cirhózy (18). AAS nepriaznivo ovplyvňujú lipidový profil, znižujú hodnoty HDL-cholesterolu a zvyšujú hodnoty nízkodenzitných lipoproteínov. Zároveň vplyvom na trombocyty zvyšujú riziko trombózy.

Podľa priebehu rozlišujeme **akútne** (+ fulminantné) DILI – trvá dni až týždne, avšak vždy < 3 mesiace, **subakútne** DILI trvá týždne až mesiace a **chronické** DILI > 3 mesiace.

Podľa laboratórneho nálezu rozlišujeme 3 typy hepatotoxicity: hepatocelulárna, cholestatická a zmiešaná (tab. 2) (19).

Cholestáza

Patrí medzi **akútne pečeneňové poškodenie**. Mechanizmus vzniku pôsobením C-17 substituovaných androgénov nie je úplne objasnený. Predpokladá sa redukcia proteínov transportujúcich žlčové soli a disrupcia intrahepatálnych mikrofilamentov (21). Rozvoj cholestatického ikteru je predvídateľný a viazaný na dávku a trvanie užívania. Zväčša vzniká do 1–4 mesiacov od začiatku užívania, ale môže sa oneskoriť o 6–24 mesiacov. Po vysadení AAS je prechodný a plne reverzibilný (8). Má tendenciu pretrvávajúť dlho aj po vysadení lieku/suplementu a je spojený s vyšším rizikom prechodu do chronicity. Klinicky sa manifestuje únavou, pruritom, pri závažnom stupni obštrukčným ikterom. Laboratórne sú prítomné známky cholestázy, t.j. zvýšenie cholestatických enzýmov (ALP, GMT), bilirubínu zvyčajne na 5–8-násobok normy. Miera zvýšenia ALP, GMT je daná takto: > 1,5-násobok hornej hranice normy (HHN) ALP a > 3-násobok HHN GMT. Prítomnosť elevácie koncentrácie bilirubínu (viac ako 2-násobok HHN) v kombinácii so zvýšenou aktivitou aminotransferáz – predovšetkým ALT (viac ako 3-násobok HHN) je spojená s horšou prognózou než v prípade izolovanej elevácie aktivity ALT. Táto kombinácia predstavuje Hyovo pravidlo určenia DILI (Hy's law, podľa Hansa Zimmermanna).

Peliosis hepatis

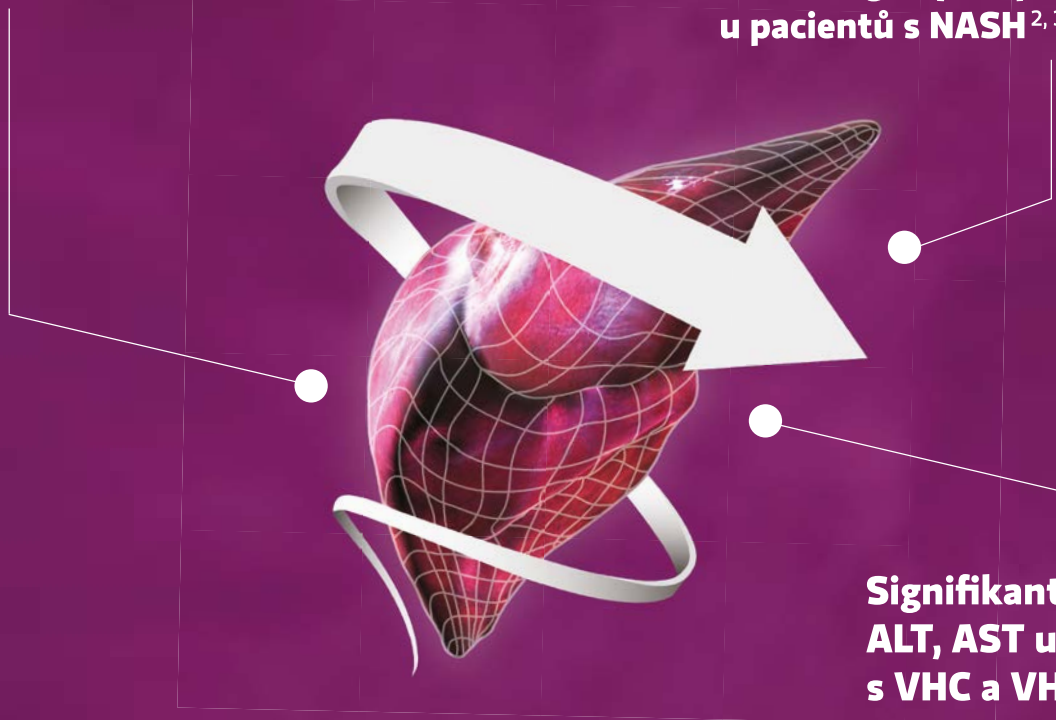
Patrí medzi chronické pečeneňové poškodenie. Ide o vzácny syndróm, podľa publikovaných prípadov došlo k rozvoju po 2–27 mesiacoch liečby AAS. Nemusí byť plne reverzibilný po ukončení užívania. Je charakterizovaný prítomnosťou fokálnych alebo difúzných intrahepatálnych cyst vyplnených krvou (21). Lézie môžu byť asymptomatické alebo je subjektívne udávaný diskomfort v pravom hornom kvadrante brucha. Náhla abdominálna bolesť a vaskulárny kolaps je asociovaný s rizikom ruptúry pečene alebo hemoperitonea.

URSOSAN[®]

ursodeoxycholová kyselina

Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou¹

Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH^{2,3}



Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB⁴

Literatura: **1.** Roma M.G., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011; 121(12): 523–544. **2.** Ratziu V., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54(5): 1011–1019. **3.** Laurin J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996 Jun; 23(6): 1464–1467. **4.** Chen W., et al. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003181.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky. Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangoitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. **Disoluce žlučových kamenů:** obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let:** 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atérií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtydenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Uchování:** Při teplotě do 25 °C. Chránit před vlhkostí. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 15. 5. 2019. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115711268



PRO.MED.CS Praha a. s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a. s.

Tab. 4. Diferenciálna diagnostika hepatálneho poškodenia, upravené podľa (30)

Diferenciálna diagnostika	
Vírusové infekcie	Hepatitída A, hepatitída B, hepatitída C, hepatitída E, cytomegalovírus, Epstein-Barrovej vírus, herpes simplex vírus, varicella zoster virus
Alkoholová choroba pečene	
Nealkoholová tuková choroba pečene	
Autoimunitné choroby pečene	Autoimunitná hepatitída, primárna biliárna cholangitída, primárna sklerotizujúca cholangitída, overlap syndrómy
Toxická choroba pečene	
Biliárne a pankreatické choroby	Obštrukčná žltáčka, pankreatitída
Genetické a metabolické pečenevé choroby	Wilsonova choroba, hemochromatóza, deficit α -1-antitrypsínu
Kardiovaskulárne a pľúcne ochorenia	Kongestívne srdcové zlyhanie, koronárna choroba srdca, kardiomyopatia, srdcová arytmia, hemoragický šok, embolizácia do a. pulmonalis, chronická obštrukčná choroba pľúc
Ochorenia štítnej žľazy	Hypertyreóza
Reumatické ochorenia	Reumatoidná artritída
Iné ochorenia	Sepsa, septický šok, onkologické ochorenia, Addisonova choroba, polytrauma, ťažké fyzické cvičenie, parenterálna nutričia

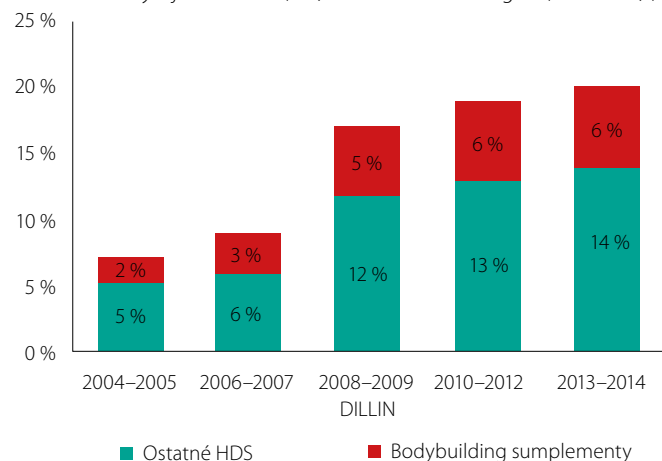
Hepatálne tumory

Patria medzi **chronické pečenevé poškodenie**. Pečenevé neoplázie sú asociované s nemodifikovaným alebo esterifikovaným testosterónom. Môžu ich indukovať parenterálne aj orálne preparáty zväčša po 5–15 rokoch užívania (22). Histopatologicky ide o hepatocelulárny adenóm (HCA), adenóm s okrkami malígnej transformácie alebo dobre diferencovaný hepatocelulárny karcinóm (HCC). Typ tumoru môže byť asociovaný s typom androgénu. Kým danazol je asociovaný s HCA, iné preparáty ako oxymetolón, metyltestosterón vedú k HCC (23). Po prerušení užívania môže dôjsť k spontánnej regresii tumoru (8). Dôležitá je skorá detekcia v prevencii rizika malígnej transformácie i náhle ruptúry a krvácania s hemoperitoneom (21). Športovci zneužívajúci AAS by mali byť starostlivo monitorovaní, adekvátnym skríningom sa zdá byť sonografia brucha.

Takmer všetky prípady AAS zaznamenané v **španielskom DILI registri** sa klinicky prezentovali ikterom (95 %), prevažoval hepatocelulárny typ pečenevého poškodenia (60 %), bez progresie do akútneho pečenevého zlyhania či potreby transplantácie pečene, alebo fatálnych následkov (10).

V **americkom DILIN registri** sa hepatotoxicita prejavila prolongovaným ikterom (medián 91 dní), bez potreby transplantácie či bez úmrtia. Autori zistili, že herbálne a výživové doplnky spôsobujú častejšie hepatotoxicitu vyžadujúcu transplantáciu pečene než konvenčné medikamenty (13 % vs. 3 %, $p < 0,001$). Počas 10 rokov trvania štúdie podiel prípadov viažucich sa k HDS sa zvýšil signifikantne zo 7 % na 20 %.

Ďalšia štúdia analyzovala dáta AAS DILI v **španielskom** (20 prípadov) a v **latinskoamerickom** (5 prípadov) **DILI registri** v priebehu

Obr. 2. Trend vývoja HDS a AAS (BBS) v americkom DILIN registri (2004–2014) (2)

rokov 2001–2013 (20). Autori záverovali, že AAS DILI vedie k vážnemu hepatálnemu a renálnemu poškodeniu, je asociovaná so zreteľným fenotypom – značným zvýšením hodnôt bilirubínu nezávisle od typu poškodenia. Hoci dominantné je hepatocelulárne poškodenie, cholestatické prípady so zreteľným ikterom sú sprevádzané vývojom akútneho obličkového poškodenia.

Štúdia realizovaná v Brazílii v roku 2011 zahŕňala 180 nesúťažných kulturistov, 95 užívateľov, zvyšok neužívateľov AAS, bez pečenevého poškodenia (24). Autori upozornili na možnosť indukcie toxikkej tukovej choroby pečene (toxin-associated fatty liver disease – TAFLD) vplyvom AAS, ktorá bola pozorovaná u 12,6 % z 95 užívateľov AAS. Garcia et al na súbore 182 asymptomatických mladých rekreačných kulturistov užívajúcich AAS po obdobie viac ako 6 mesiacov zaznamenali jeden prípad fokálnej nodulárnej hyperplázie, hepatocelulárneho adenómu, hepatitídy B a hepatitídy C (25).

Diagnostika

Diagnóza si vyžaduje podrobnú farmakologickú anamnézu s časovými vzťahmi užívania jednotlivých liekov/prípravkov a klinických ťažkostí. Ďalej koleráciu typu a charakteru pečenevého lézie so známym charakterom suspektného lieku. Nevyhnutnou podmienkou je vylúčenie iných príčin ochorenia pečene (infekčné príčiny, alkoholová choroba pečene, autoimunitná hepatitída, vrodené metabolické choroby (tab. 5), zrealizovanie ultrasonografie abdomenu a dopplerovské vyšetrenie portálneho systému, vylúčenie inej možnej toxicity (potravínové doplnky, herbálne produkty). Diagnostické prekážky zahŕňajú neoznačené prímеси a prísady, kontaminácie prípravkov. Pre diagnózu DILI nie je zásadná pečenevá biopsia, môže byť však prínosom pri vylúčení inej etiológie (predovšetkým nádorovej infiltrácie). Histologický obraz nie je špecifický a prekrýva sa s inými ochoreniami pečene (vrátane autoimunitnej hepatitídy) (26). Biopsia pečene typicky preukazuje miernu kanalikulárnu cholestázu s minimálnou inflamáciou a hepatocelulárnou nekrozou. Poškodenie žlčovýchodov typicky nie je prítomné alebo je minimálne. Vzácne vzniká syndróm miznúcich žlčovýchodov. Podľa FDA sa biopsia odporúča, ak dôjde k vzostupu aminotransferáz napriek vysadeniu prípravku, alebo ak ALT neklesne o viac ako 50 % do 30–60 dní od jeho zistenia pri hepatocelulárnom liekovom poškodení, alebo ak ALP neklesne o viac ako 50 % do 180 dní pri cholestatickom type, a ak biochemické abnormality pretrvávajú viac ako 180 dní (19). Vo väčšine

případov očekáváme zlepšení stavu po vysazení přípravku. Pre klinickou prax FDA navrhla klasifikáciu typov DILI (tab. 4) (19). Najrozšírenejšia metóda hodnotenia kauzality je „Roussel Uclaf Causality Method“ (RUCAM) z roku 1993, inovovaná v roku 2016 (19). Predstavuje štandardizovanú skórovaciu metódu, využitelnú najmä v klinických štúdiách, ktorá je časovo náročnejšia na použitie v rutinej praxi. Použitie on-line kalkulátora uľahčuje výpočet skóre (<http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/>).

Terapia

Skoré rozpoznanie DILI a promptné vysadenie produktu/lieku je rozhodujúce pre minimalizáciu poškodenia a progresie stavu. Súčasná liečba DILI je podporná a symptomatická (napr. pruritus) (27). Doplnená všeobecnými podpornými opatreniami – diéta, hepatiká, pokoj na lôžku, pri ťažkom priebehu hospitalizácia s monitoringom klinického stavu a laboratórnych ukazovateľov. Zaužívané hepatiká (silymarín, kyselina ursodeoxycholová, fosfatidylcholín, S-adenozylmetionín a pod.) majú cytoprotektívne, antifibrotické, protizápalové, antioxidačné a anticholestatické účinky, avšak ich pôsobenie či priaznivý vplyv na prognózu nie je podporený súčasne dostupnými klinickými štúdiami. Z podávania kyseliny ursodeoxycholovej by mali profitovať pacienti s cholestatickou hepatitídou s eleváciou transamináz, u ktorých nedošlo k rýchlemu zlepšeniu biochemických ukazovateľov po vysazení preparátu. I keď ide o off-label indikáciu, EASL odporúčania pre cholestatické choroby pečene dokladujú zlepšenie u 2/3 pacientov s DILI po liečbe (29). Kontroverznou možnosťou liečby je podávanie kortikosteroidov. Ich prínos pri bežnom DILI sa nedokázal a ich podanie je spojené s rizikom výskytu nežiaducich účinkov (28). Pozitívny efekt môžu mať len v prípade DILI s klinickými symptómami hypersenzitivity (vrátane extrahepatálnych prejavov). Symptomatická liečba pruritu (cholestyramín, kyselina ursodeoxycholová, antihistaminiká) majú zväčša len mierny efekt. Fulminantné zlyhanie pečene sa lieči rovnako ako zlyhanie pečene inej etiológie. V najťažších prípadoch je indikovaná transplantácia pečene (Clichy kritériá alebo King's College kritériá). Je tiež potrebné vyhnúť sa reexpozícii inkriminovaného prípravku.

LITERATÚRA

1. Navarro V, Khan I, Bjornsson E. Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology* 2017; 65: 363–373.
2. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky H et al. Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements in the US Drug Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–1408.
3. Kolibáš E Anabolické steroidy - psychiatrická problematika ich zneužívania. *Alkohol Dro Záv (Protialkohol Obz)* 2004; 4-5: 217–235.
4. Rahnama CD, Crosnoe LE, Kimed H. Designer steroids over the counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology* 2015; 3: 150–155.
5. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett* 2005; 158: 167–175.
6. Barceloux DG, Palmer RB Anabolic-androgenic steroids. *Dis Mon* 2013; 59: 226–248.
7. Kanayama G, Hudson JI, Pope jr. HG Illicit anabolic androgenic steroid use. *Horm Behav* 2010; 58: 111–121.
8. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001; 23: 1355–1390.
9. Szántová M Hepatotoxicita indukovaná herbálnou medicínou a dietetickými doplnkami. *Interná med* 2017; 17: 473–479.
10. Caliz IM, Cortes MG, Jimenez AG. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injuries in the Spanish DILI Registry. *Clinic Gastroent and Hep* 2018; 16: 1495–1502.
11. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): adverse effects on nonreproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 199–211.

Záver

Lekári prvého kontaktu by mali mať dostatočné informácie o možných prejavoch AAS toxicity. Dôležité je dokázať zavčas rozpoznať prejavy užívania AAS, ako je enormný nárast svalovej hmoty, gynekomastia, ťažko liečiteľné akné na chrbte, strie, skoré známky maskulinnej alopecie, hypertenzia, zvýšenie hepatálnych enzýmov, bilirubínu, zmeny hladiny cholesterolu, narastajúca agresivita a emočná labilita. Morálnou povinnosťou každého zdravotníka je dôsledná prevencia užívania, zisťovanie, dokumentácia a hlásenie každého zisteného prípadu Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv. Bez kontroly týchto dostupných látok hrozí neobmedzený prístup k prípravkom. Nebezpečná je tzv. self-medikácia, prekračovanie dávok, zatajovanie užívania. Závislosť môže vzniknúť už po niekoľkých mesiacoch užívania. Mnoho abuzérov používajúcich injekčné formy AAS sa vystavuje riziku parenterálne prenášaných infekcií (HIV, hepatitída B a C). Chýba regulácia či kontrola zloženia a štandardizácia účinných látok. World Anti-Doping Agency (WADA) založená v roku 1999 ako medzinárodná nezávislá agentúra zakazuje akýkoľvek AAS alebo príbuznú zložku. DEA (Drug Enforcement Administration) nepretržite zahŕňa nové látky do zoznamu, avšak neustále sa vyvíjajú nové preparáty. Môžeme konštatovať, že žiadne „bezpečné užívanie“ anabolických steroidov neexistuje. V roku 1993 pristúpila Slovenská republika k Dohovoru proti dopingovej Rady Európy, podľa ktorého sa medzi dopingové skupiny zaraďujú aj anabolické steroidy. V roku 1994 bolo podávanie anabolických látok mládeži na iný ako liečebný účel kvalifikované Trestným zákonom ako trestný čin. I keď v dostupnej literatúre sme nezaznamenali prípad transplantácie pečene v súvislosti s AAS DILI, AAS sú jednoznačne asociované s možnosťou vývoja TAFLD a iných život ohrozujúcich komplikácií (neoplázie, peliosis hepatis) s rizikom fatálnej ruptúry a hemoperitonea, ako i rizikom vzniku závislosti či renálneho zlyhania. Úlohou lekárov je zodpovedný prístup v prevencii, osvete, monitorovaní a hlásení všetkých zistených prípadov AAS–DILI. Zavedenie národného klinického registra hepatotoxicity by napomohlo k presnejšej evidencii všetkých prípadov AAS DILI, k zjednoteniu a optimalizácii postupov v liečbe i k implementácii ďalších preventívnych systémových opatrení.

12. Kabiček P. Zneužívání anabolických steroidů u dospívajících v mezinárodním kontextu. *Vox paediatricae* 2005; 5: 14–15.
13. Eaton DK et al. Youth risk behavior surveillance - United States, 2007. Mortality and Morbidity Weekly Report. *Surveillance Summaries* 2008; 57: 1–131.
14. Eisenberg ME, Wall M, Neumark-Sztainer D. Muscle-Enhancing Behaviors Among Adolescent Girls and Boys. *Pediatrics* 2012; 130: 1019–1036.
15. Šimurka P, Zavrel M. Anabolické steroidy a mládež. *Pediatr pro Praxi* 2008; 9: 294–297.
16. Snyder PJ. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill 2001; 1635–1648.
17. Pope jr. HG, Wood RI, Rogol A et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2014; 35: 341–375.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over 10-years period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–521.
19. Szántová M, Sedlačko J, Jakabovičová M. Lieková a herbálna hepatotoxicita: Prehľad klinických klasifikácií. *Vnitr lek* 2018; 64: 384–393.
20. Robles DM, Gonzalez JA, Medina CI. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 116–125.
21. Modlinski R, Fields KB. The effect of anabolic steroids on the gastrointestinal system, kidneys, and adrenal glands. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5: 104–109.

Ďalší literatúra u autorky a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí

Zdeněk Adam¹, Zdeněk Král¹, Jeroným Klimeš², Zdeněk Boleloucký³, Luděk Pour¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Soukromá psychologická ambulance – PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., Praha 9 – Újezd nad Lesy

³Oddělení psychiatrie a psychoterapie Svitavské nemocnice, Svitavy

Chronický stres, případně i deprese ovlivňuje zdraví člověka ve všech jeho aspektech fungování. Chronický stres anebo deprese snižuje funkčnost imunitní obrany. V tomto přehledu přinášíme přehled laboratorních a klinických studií, jejichž cílem bylo vyhodnotit vliv stresu na vznik maligních chorob, a dále na vznik infekčních a autoimunitních chorob. Velmi četné laboratorní experimenty prokázaly, že chronický psychický stres se podílí na vzniku nádorů a má potenciál urychlovat růst nádorů. Mnoho klinických studií prokázalo, že chronický psychický stres zvyšuje počet nádorových onemocnění (morbidity) i počet úmrtí na ně (mortalitu). Pokud již nádorová choroba vznikla, tak jeden z prognostických ukazatelů je rodinný status. Osoby ovdovělé či rozvedené mají kratší celkové i tumor specifické přežití než osoby žijící v partnerském vztahu. Mnoho studií tak analyzovalo vliv chronického stresu, psychické nepohody a případně deprese na vznik virových a bakteriálních infekcí. Většina těchto studií potvrdila vyšší incidenci běžných virových infekcí a bakteriálních infekcí u osob vystavených chronickému stresu, případně trpících depresí. Chronický stres zvyšuje také četnost autoimunitních chorob či zhoršuje jejich průběh. Chronický stres a depresivní stavy mají negativní vliv na somatické zdraví. Proto se doporučují časné léčebné intervence, protože odstranění či zmírnění stresu či deprese v průběhu somatického onemocnění snižuje počet somatických komplikací, a tedy snižuje i náklady na jejich léčbu. V textu citované publikace lze shrnout do závěru: „Trápení přivolává nemoci, spokojenost je odhání“.

Klíčová slova: autoimunitní nemoci, deprese, chronický stres, imunita, maligní nemoci.

Chronic stress, mental discomfort, and depression increase the rates of infectious, autoimmune as well as malignant diseases

Chronic stress and/or depression affect human health in all aspects of functioning. Chronic stress and/or depression reduce the functionality of immune defence. This review presents an overview of laboratory and clinical studies the aim of which was to evaluate the effect of stress on the development of malignant diseases as well as on that of infectious and autoimmune diseases. Numerous laboratory experiments have shown that chronic mental stress contributes to the development of tumours and has the potential to accelerate tumour growth. Many clinical studies have demonstrated that chronic mental stress increases the rates of cancer diseases (morbidity) as well as the death rates from them (mortality). When cancer disease is already present, marital status is one of the prognostic markers. Those who are widowed or divorced have shorter overall as well as tumour-specific survival rates than cohabiting persons. Many studies have analysed the effect of chronic stress, mental discomfort, and/or depression on the development of viral and bacterial infections. Most of these studies have confirmed a higher incidence of common viral and bacterial infections in individuals exposed to chronic stress or in those suffering from depression. Chronic stress also increases the rates or aggravates the course of autoimmune diseases. Chronic stress and depression states have a negative effect on bodily health. Hence, early therapeutic interventions are

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Král, CSc., kral.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 624 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(1): 34–38

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2019

recommended because elimination of or alleviation from stress or depression during the course of bodily disease can reduce the number of somatic complications, thus reducing treatment costs. Based on the publications cited in the text, it can be concluded that “worrying brings on disease while contentment keeps it away.”

Key words: autoimmune disease, depression, chronic stress, immunity, malignant disease.

Úvod

Termín stres zavedl do medicíny v 50. letech minulého století Hans Selye pod názvem Stress = general-adaptation-syndrome (G-A-S) a popsal 3 stadia:

- stadium alarmu,
- stadium rezistence
- a stadium vyčerpání.

V roce 1975 Hans Selye připojil dělení na eustress a distress. Termínem **eustress** označil pozitivní zátěž, která v přiměřené míře stimuluje jedince k vyšším nebo lepším výkonům, ale svými důsledky jedinci neškodí. Termínem **distress** označil nadměrnou zátěž, která může jedince poškodit či vyvolat onemocnění, či dokonce smrt. Nutno si uvědomit, že příjemně prožívaný stres neznamena, že je neškodný, či dokonce prospěšný. I příjemně prožívaný stres (pracovní euforie u workoholiků) často vede k poruchám typickým pro stres, např. k infarktům myokardu.

Chronický stres, psychická nepohoda anebo deprese ovlivňují zdraví člověka ve všech jeho aspektech fungování. V tomto přehledu jsme se soustředili na důsledky oslabení imunitního systému pod vlivem chronického či opakovaného stresu a deprese. Laboratorní i klinické studie prokázaly, že chronický stres zvyšuje výskyt běžných virových i bakteriálních infekcí, zvyšuje výskyt maligních nemocí a také zvyšuje četnost autoimunitních chorob. Cílem následujícího textu je shrnout v roce 2019 dostupné odborné publikace, které analyzují vliv psychických faktorů typu chronického stresu, psychické nepohody a deprese na vznik maligních chorob a také na četnost infekčních a autoimunitních chorob.

Vliv chronického stresu a psychické nepohody na imunitu a vznik či progresi maligních, infekčních a autoimunitních chorob

Vliv stresu a psychické nepohody na vznik maligních chorob

V odborné literatuře je hodně publikací, v nichž byl analyzován vliv chronického stresu a psychické nepohody na rozvoj maligního onemocnění, a to jak v experimentu na molekulárně biologické úrovni, tak v rámci klinických studií. Experimentální laboratorní studie prokázala, že chronický psychický stres urychluje vznik plicních metastáz karcinomu prsu (1). Dále bylo v experimentu na myších prokázáno, že chronický psychický stres urychloval vznik a růst jaterních metastáz karcinomu tlustého střeva (2). Proč chronický psychický stres urychluje vznik a růst nádorů, není nijak podrobně známo. Za jednu z příčin je označována zvýšená produkce katecholaminů a diskutuje se, zda by mohla léčba betablokátory snížit toto riziko. Katecholaminy podporují rychlost růstu nádorů prostaty, vaječnicků, prsu a tlustého střeva (3). Dále bylo

prokázáno, že chronický stres mění exprese genů a zvyšuje expresi genů, které urychlují vznik nádorů prostaty (4). Velmi četné laboratorní experimenty prokázaly, že chronický psychický stres se podílí na vzniku nádorů a má potenciál urychlovat růst nádorů (5–11).

Vlivem psychického stresu na vznik a průběh nádorové nemoci se zabývalo poměrně hodně klinických studií, i když jejich provedení metodicky není nijak jednoduché, protože je třeba eliminovat vliv jiných činitelů. Již v roce 2005 zveřejnili souvislost mezi chronickým stresem a depresí indukovanou imunitní dysfunkcí a vznikem karcinomu prostaty (12).

Vznik tumoru prsu souvisí s mnoha faktory, které zvyšují jeho riziko, patří mezi ně také chronický psychický stres, obvykle asociovaný s nadváhou (13–16).

Poslední metaanalýza vlivu chronického psychického stresu sumarizovala data z 16 studií (163 363 osob), prokázala, že chronický psychický stres zvyšuje počet nádorových onemocnění (morbidity) i počet úmrtí na ně (mortalitu). Bylo to prokázáno u osob s nádory tlustého střeva a konečníku, prostaty, slinivky břišní, jícnu a leukemií (17).

V práci analyzující rizikové faktory pro vznik karcinomu prsu jsou mezi faktory zvyšujícími riziko karcinomu prsu uvedeny také chronický psychický stres v posledních 5 letech a pocit nedostatečné podpory blízkými osobami (18).

Vliv přítomnosti či nepřítomnosti rodinné podpory na délku přežití pacientů s malignitami

Pokud již maligní nemoc vznikne, je snahou lékařů dle prognostických laboratorních údajů odhadnout míru agresivity, a tedy i prognózu. Na prognóze se však podílí opět stres vznikající v případě insuficientní či neexistující rodinné podpory. Populační klinické studie, sledující délku života po ochození maligní nemocí, potvrdily, že pacienti žijící s podporou rodinného zázemí na tom byli lépe a žili déle než pacienti žijící osaměle. Z velmi mnoha studií, které lze najít v databázi Medline-Pubmed po zadání hesla cancer survival and marital status, uvedeme výsledky 5 z nich.

Jedna z největších studií, které hodnotila vliv způsobu života v páru či single proběhla v letech 2004–2008. Analyzovaný soubor obsahoval data od 734 889 pacientů s nejčastějšími typy nádorů. Závěr této analýzy byl, že marital status byl nezávislým prognostickým faktorem, pacienti žijící v páru měli delší celkové přežití a menší riziko recidivy než pacienti, kteří byli zahrnuti do skupiny, která sice před stanovením diagnózy žila párovým životem, ale v době zjištění nemoci již žili single z důvodu ztráty partnera z jakéhokoliv důvodu (19).

V analýze vlivu párového soužití na délku přežití pacientů léčených pro Hodgkinovu chorobu bylo sledováno 37 884 nemocných, léčených v letech 1988–2013. Při klasické analýze dle Kaplan-Meiera a multivariační Cox regresní analýze bylo prokázáno, že pacienti, kteří dříve žili v párovém vztahu, který z nějakého důvodu skončil (smrt partnera nebo rozvod či rozchod či oddělené žití) měli horší prognózu než pa-

cienti žijící v páru. Pacienti žijící trvale single měli stejně dobré přežití jako nemocní žijící v páru. Pacienti žijící trvale single byli však z mladší věkové kategorie, takže byli podporováni rodiči. Takže „marital status“ byl prokázán jako nezávislý prognostický faktor (20).

Třetí studie hodnotí délku přežití pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva v letech 2004–2015. Pacienty rozdělili do skupiny žijící v manželském svazku, nebo žijící single. Celkem bylo hodnoceno 6 747 pacientů, z toho 3 862 žijících v páru a 2 885 žijících single. Pětileté celkové přežití (OS) a cancer specific survival přežití (CSS) bylo signifikantně delší u pacientů žijících v páru než u pacientů žijících single (27,1 % vs. 18,8 % pro OS a 45,7 % vs. 39,3 % pro CSS, $p < 0,001$). Při statistické analýze všech prognostických faktorů byl život v páru nezávislým pozitivním prognostickým faktorem (21).

Čtvrtá studie hodnotí přežití pacientů s adenokarcinomem tlustého střeva. V rámci této studie bylo hodnoceno 71 955 pacientů, kteří podstoupili operaci tlustého střeva v letech 2004–2009. Hodnocení bylo provedeno klasickou multivariátní analýzou. Pětiletá „cancer specific mortality“ byla 24,76 % u pacientů žijících v páru a 30,01 % u pacientů žijících single. Párové žití bylo nezávislým pozitivním prognostickým faktorem. Žití single bylo spojeno s o 20,7 % zvýšeným rizikem cancer-specific mortality (22).

Jako poslední uvedeme velkou studii, která analyzovala vliv způsobu života a rozlišovala 4 alternativy: pacienti žijící trvale single, pacienti žijící v době nemoci v manželském svazku; pacienti rozvedené či žijící separovaně a konečně pacienti ovdovělé. Autoři této studie analyzovali výsledky léčby v letech 1973–2011. Do studie bylo zařazeno 97 662 pacientů s karcinomem ledviny. Z toho 64 884 žilo v manželském svazku a 32 778 mimo manželský svazek (9 831 rozvedených, či žijících odděleně, 9 692 ovdovělých, 13 255 žijících single). Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) a tumor specifické přežití (cancer specific survival – CCS) bylo u:

- nemocných žijících v manželském svazku: OS = 73,7 %, CCS = 82,2 %,
- nemocných rozvedených anebo žijících odděleně: OS = 69,5 %, CCS = 80,7 %,
- nemocných ovdovělých: OS = 58,3 %, CCS = 75,7 %
- a nemocných žijících trvale single: OS = 73,2 %, CCS 83,3 %.

Multivariátní analýza prokázala, že při srovnání s nemocnými žijícími v manželském svazku měly ovdovělé osoby nejhorší prognózu, nejhorší OS a CSS. Pacienti žijící v manželském svazku měli podstatně lepší celkové přežití než ovdovělý pacient. Pacienti nežijící v partnerském svazku a obzvláště ovdovělé osoby mají nejvyšší riziko úmrtí z progresu nádoru. Překvapivě dobře vyšla podskupina pacientů žijících trvale single. Autoři to vysvětlili mladším věkem v této podskupině a alternativními zdroji podpory, např. žijící rodiče (23). Podobných klinických studií hodnotících prognostický význam žití v páru či přítomnost jiné podpory lze v databázi Medline-Pubmed najít velké množství pro různé diagnózy s podobnými závěry.

Stres a psychická nepohoda zvyšuje také výskyt infekčních nemocí a autoimunitních nemocí

Chronický stres potlačuje aktivitu vrozené i adaptivní imunity, snižuje počet i aktivitu imunoprotektivních buněk. Jistě každý zná

z vlastní zkušenosti, že dlouhodobé vypětí, dlouhodobý stres mívá jako důsledek erupcí infekce herpes simplex (opar). Dlouhodobý stres či deprese však zvyšuje i výskyt infekce herpes zoster (24). Z dále citovaných prací vyplývá, že existuje souvislost mezi úzkostnými a depresivními poruchami a zvýšenou incidencí nemocí, jako je chřipka a podobné virózy, ale také manifestací infekcí herpes simplex i herpes zoster, jak uvádí Coughlin v přehledovém článku nazvaném Depression: Linkages with Viral Diseases (24). A shodné závěry – snížená imunitní obrana proti virovým infekcím vlivem deprese a častější infekční nemoci ve srovnání s kontrolní skupinou – popisují četné odborné publikace (25–29). Vznik herpes zosteru však může mít více příčin, na které myslíme. Pokud pásový opar vznikne u našich pacientů v remisi nemoci, vždy provedeme přešetření stavu s otázkou, zda příčinou není recidiva maligní nemoci.

Ale také výskyt bakteriálních infekcí byl sledován a porovnáván u skupin pacientů s depresivními poruchami a srovnáván se stejnými skupinami osob bez projevů deprese. U depresivních osob byly častější klostridiové infekce (27). Léčba tuberkulózy měla u depresivních pacientů horší výsledky než u pacientů bez známek deprese (28). Jsou popsány i častější kožní infekce u osob vystavených působení chronického stresu či deprese (29). Podobných publikací prokazujících zvýšenou četnost virových či bakteriálních infekcí vlivem stresu či psychické nepohody je hodně.

A jak je tomu s infekcemi v průběhu onkologické léčby? Závěry jejich incidence na stresu? Pedersen v roce 2009 publikoval závěry svých výzkumů, v nichž uvádí, že psychosociální stres zvyšuje riziko, a tedy četnost febrilních epizod v průběhu chemoterapie maligních onemocnění (30).

Chronický stres, případně deprese nejen zvyšuje četnost infekcí a nádorových chorob, jak je výše uvedeno, ale při pohledu do literatury na články věnující se souvislosti chronického stresu a autoimunitních chorob a souvislosti deprese a autoimunitních chorob je v četných publikacích epidemiologickými studiemi potvrzována souvislost se vznikem autoimunitního onemocnění, případně se zhoršením stávajícího onemocnění. U osob, vystavených působení chronického stresu či dlouhodobé psychické nepohodě, byla vyšší incidence i prevalence těchto nemocí ve srovnání s kontrolní skupinou (31–33). Po zadání hesla autoimmunity and distress do databáze Medline-Pubmed lze najít velký počet publikací, potvrzujících tyto závěry.

Stres zhoršuje i hojení operačních ran

V klinickém experimentu to testovali u studentů. Ve zkušebním stresu se hojily rány po biopsii mukózy v průměru o 3 dny déle než o prázdninách (34). Dále bylo prokázáno, že zvýšené hladiny kortizolu při stresu zpomalovaly hojení operačních ran (35). Takže i rychlost hojení po operačním výkonu je zpomalována případným dalším stresem.

Psychosomatické nemoci a poruchy

V rámci úplnosti textu připomeneme ještě psychosomatické nemoci. Experimentální studie na zvířatech jednoznačně prokázaly, že chronický stres, nebo často opakovaný akutní stres, snižuje tvorbu testosteronu u samečků a tvorbu estrogenu u samic a způsobuje

poruchu plodnosti. Fakt je, že snížení plodnosti vlivem stresu bylo experimentálně na zvířatech opakovaně dokumentováno, zatímco v observačních studiích u lidí to někdy bylo, jindy nebylo prokázáno. V lidském kolektivu nelze tak dobře eliminovat jiné vlivy, jako v kontrolovaném experimentu na zvířatech, a proto jsou výsledky studií stresu na plodnost nejednotné. Vcelku je ale akceptován názor, že chronický stres má negativní vliv na plodnost nejen u žen, ale i u mužů. Důležitou roli zde má hormon tvořený střevem, zvaný ghrelin, který modifikuje aktivity různých nervových drah v mozku a je jedním z mnoha neurotransmiterů podílejících se na stresové reakci.

V článku nazvaném *Stress exposure, food intake and emotional state* se uvádí, že stres zásadně ovlivňuje příjem potravy. U většiny lidí stres stimuluje příjem stravy, protože strava tlumí sílu negativních emocí a tlumí úzkost. Tímto způsobem chronický stres zvyšuje i výskyt, diabetu 2. typu (36). Německá literatura má pro tloušťnutí vlivem stresu velmi pěkný výraz *Kummerspeck* neboli špek (obezita) ze stresu. S chronickým stresem souvisí zřejmě i cukrovka. Zvažuje se také souvislost chronického stresu se zhoršováním paměti, s předčasným stárnutím, se vznikem závislosti a vznikem depresí.

Tělesná onemocnění, na jejichž vzniku se podílí psychická nepohoda a silné emoce, se souhrnně nazývají psychosomatické, což vystihuje fakt, že stav psychiky (psyché = duše) a těla (soma) se vzájemně ovlivňují. Typickými problémy z chronického stresu jsou: vyšší tlak se všemi jeho negativními důsledky na organismus, poruchy srdečního rytmu, prostě kardiovaskulární choroby. Důsledkem stresu mohou být také bolesti v zádech, typicky v krční a bederní páteři, neboli v místech její největší pohyblivosti. Stres zvýší svalové napětí, a tím se meziobratlové ploténky dostanou pod vyšší tlak. A tak není divu, že páteř v těch místech, kde je nejpoohyblivější, začne bolet a nějaká ploténka se snáze vysune ze své pozice, než bez tohoto zvýšeného svalového napětí, způsobeného stresem.

Třetím typickým důsledkem jsou zažívací potíže, vznik vředové nemoci dvanácterníku a žaludku (gastroduodena), urychlení či zpomalení průchodu stolice střevem, např. zácpa, nebo naopak průjem při změně prostředí. Často i bolesti břicha mají psychosomatickou etiologii, ale to mohou chirurgové prohlásit až po pečlivém vyloučení jiných příčin. Podrobně různé psychosomatické potíže popisuje ve svých publikacích psychiatr doc. Boleloucký a další čeští autoři.

LITERATURA

- Chen H, Liu D, Guo L et al. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β -adrenergic signaling. *J Pathol* 2018; 244: 49–60.
- Zhao L, Xu J, Liang F et al. Effect of Chronic Psychological Stress on Liver Metastasis of Colon Cancer in Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0139978.
- Krizanova O, Babula P, Pacak K Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 2016; 19: 419–428.
- Flores IE, Sierra-Fonseca JA, Davalos O et al. Stress alters the expression of cancer-related genes in the prostate. *BMC Cancer* 2017; 17: 621–625.
- Conti CM, Maccauro G, Fulcheri M. Psychological stress and cancer. *International Journal immunopathology pharmacology* 2011; 24: 1–5.
- Becze E. Stress and inflammation combine to fuel cancer growth. *ONS Connect*. 2014; 29: 30–41.
- Surman M, Janik ME. Stress and its molecular consequences in cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2017; 71: 485–499.

Pozitivní vliv pocitu spokojenosti a štěstí na zdraví a délku života

Naše existence je ovlivňována jednak zevními vlivy, stravou, kouřením, přítomností kancerogenů, a jednak vnitřními regulačními vlivy, imunitním systémem, hormony a řadou dalších faktorů. A jak imunitní systém, tak i produkce alespoň některých hormonů souvisí s psychickým stavem nemocného. Aktivita imunitního systému ovlivňuje rozvoj jak infekcí, tak i nádorových onemocnění. Proto psychologové píší, že dobrý partnerský vztah podmiňuje dlouhodobě pozitivní ladění psychiky, a tedy i imunitního systému, což zlepšuje zdravotní stav člověka, a naopak. Prodlužuje převážně pozitivní spokojené (šťastné) ladění v životě i jeho délku? Odpověď na tuto otázku hledalo mnoho studií po celém světě, je možné je najít v databázi Medline – Pubmed po zadání hesla *Happiness and longevity* nebo *well-being and longevity*. Autoři těchto studií prokázali, že opravdu lidé, kteří se převážně cítí spokojeně a šťastně, žijí v průměru déle než lidé, kteří se životem protrápí. Všechny uvedené studie se v tomto závěru shodly – pozitivní ladění prodlužuje délku života (37–40).

Závěr

Z uvedeného přehledu vyplývá to, co lékaři znají ze své praxe. Lidé, kteří jsou vystaveni chronickému stresu anebo mají depresivní poruchu, mají sníženou imunitní obranu proti virovým i bakteriálním infekcím, a přicházejí tedy ke svým lékařům s různými problémy častěji, než je tomu ve srovnatelné skupině osob bez projevů deprese nebo chronického stresu.

Mám rád německou odbornou literaturu pro její přesnost a excellentní strukturovanost učebnic i odborných textů. Němčina má i některá slova, které nemají v češtině jasný ekvivalent. Za velmi výstižné považuji německé přísloví: „Kränkung macht Krank, Beleidigung tut Leid“. Nebo stručněji: „Sich kränken macht krank“. Sloveso *kränken* znamená duševně oslabovat, devalorizovat, dehonestovat, trápit, ponižovat, frustrovat, čeština pro ně má mnoho synonym. Ale i když neumíte německy, vidíte podobnost slov *kränken* (psychicky oslabovat) a slovem *krank* – nemocný. Liší se pouze tím, že v jednom slově je „a“ přehlasované (ä) a v druhém slově je „a“ normální. Takže německé přísloví „Sich kränken macht krank“ přeložíme jako „trápení přivolá nemoc“. Pravdivost tohoto přísloví potvrzují v tomto textu citované, ale i další studie, stejně jako studie na téma „Happiness and longevity“ prokazují delší průměrné přežití u osob s pozitivním laděním.

- Sommershof A, Scheuermann L, Koerner J et al. Chronic stress suppresses anti-tumor T(CD8+) responses and tumor regression following cancer immunotherapy in a mouse model of melanoma. *Brain Behav Immun* 2017; 65: 140–149.
- Partecke LI, Speerforck S, Käding A et al. Chronic stress increases experimental pancreatic cancer growth, reduces survival and can be antagonised by beta-adrenergic receptor blockade. *Pancreatology* 2016; 16: 423–433.
- Shin KJ, Lee YJ, Yang X et al. Molecular Mechanisms Underlying Psychological Stress and Cancer. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2389–2402.
- Repasky EA, Eng J, Hylander BL. Stress, metabolism and cancer: integrated pathways contributing to immune suppression. *Cancer J* 2015; 21: 97–103.
- Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 515–527.
- Li P, Huang J, Wu H et al. Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5529.

14. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 72.
15. Cormanique TF, Almeida LE, Rech CA et al. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13: 352-356.
16. Andersen BL, Goyal NG, Weiss DM et al. Cells, cytokines, chemokines, and cancer stress: A biobehavioral study of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2018; 124: 3240-3248.
17. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E et al. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *Brit Med J* 2017; 356: j108.
18. Özkan M, Yildirim N, Disci R et al. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. *Eur J Breast Health* 2017; 13: 206-212.
19. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3869-3876.
20. Wang F, Xie X, Yang X et al. The influence of marital status on the survival of patients with Hodgkin lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8: 51016-51023.
21. Chen Z, Cui J, Dai W et al. Influence of marital status on small intestinal adenocarcinoma survival: an analysis of the Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 5667-5676.
22. Liu M, Li L, Yu W et al. Marriage is a dependent risk factor for mortality of colon adenocarcinoma without a time-varying effect. *Oncotarget* 2017; 8: 20056-20066.
23. Li Y, Zhu MX, Qi SH. Marital status and survival in patients with renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0385.
24. Coughlin SS. Anxiety and Depression: Linkages with Viral Diseases. *Public Health* 2012; 34: 92-94.
25. Liao CH, Chang CS, Muo CH et al. High prevalence of herpes zoster in patients with depression. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1099-1104.
26. Irwin MR, Levin MJ, Carrillo C et al. Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 759-766.
27. Rogers MA, Greene MT, Young VB et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. *BMC Med* 2013; 11: 121.
28. Ugarte-Gil C, Ruiz P, Zamudio C et al. Association of major depressive episode with negative outcomes of tuberculosis treatment. *PLoS One* 2013; 8: e69514.
29. Jagmag T, Tirant M, Lotti T. Link between cutaneous infection, stress and depression. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31: 1037-1041
30. Pedersen AF, Zachariae R, Jensen AB et al. Psychological stress predicts the risk of febrile episodes in cancer patients during chemotherapy. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 258-260.
31. Sharif K, Watad A, Coplan L et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 967-983.
32. Song H, Fang F, Tomasson G et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* 2018; 319: 2388-2400.
33. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2015; 45: 3559-3569.
34. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med* 1998; 60: 362-365.
35. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG et al. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adult. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 798-809.
36. Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M et al. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress* 2015; 18: 381-399.
37. Lawrence EM, Rogers RG, Wadsworth T. Happiness and longevity in the United States. *Soc Sci Med* 2015; 145: 115-119.
38. Maggi M, Corona G. Love protects lover's life. *J Sex Med* 2011; 8: 931-935.
39. Johnson BT, Acabchuk RL. What are the keys to a longer, happier life? Answers from five decades of health psychology research. *Soc Sci Med* 2018; 196: 218-225.
40. Steptoe A, Wardle J. Enjoying life and living longer. *Arch Intern Med* 2012; 172: 273-275.

KNIŽNÍ NOVINKA



MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ, PSYCHIKA A STRES příběhy pacientů s komentářem psychologa

Zdeněk Adam, Jeroným Klimeš a kol.

Publikace se zaměřuje na nejčastější psychické problémy osob, které prodělaly a úspěšně ukončily protinádorovou léčbu. Absolvování léčby maligního onemocnění výrazně zvyšuje riziko vzniku úzkosti či úzkostné poruchy, deprese a další forem psychosociálního stresu, patologické únavy (fatigue), protože představuje velmi intenzivní, dlouhodobou, obvykle nekompenzovanou fyzickou i psychickou zátěž, náhlou změnu identity a výrazné, náhle nastoupivší frustrace základních lidských potřeb.

Rizikovými faktory pro vznik závažných psychických důsledků onkologické léčby patří předchozí poškození kognitivních funkcí, současná přítomnost dalších závažných nemocí (komorbidita) a jejich špatně kontrolované či nekontrolované symptomy, komunikační bariéry a také prodělané psychiatrické onemocnění v předchozích letech, deprese, nebo závislost. Závažný negativní vliv má také sociální situace, osamocenenost, životní způsob „single“ – tedy bydlení bez přítomnosti blízké osoby a mnohé další okolnosti...

Grada Publishing, a.s., 2019, brož., 208 stran.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz

Sarkopenická obezita – aktuální přehled problematiky

Matej Pekař^{1,2}, Anna Pekařová^{1,3}, Tereza Chovancová^{2,4}, Pavol Holéczy^{2,4}

¹Fyziologický ústav LF MU Brno

²Chirurgické oddělení Vítkovické nemocnice Ostrava

³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF OU a FN Ostrava

⁴Katedra chirurgických oborů LF OU Ostrava

Obezita je závažným onemocněním s mezioborovým medicínským přesahem a významnými socioekonomickými dopady na život pacientů a společnosti. Proto se nyní věnuje velká pozornost objasnění patofyziologických mechanismů podílejících se na vzniku tohoto onemocnění, možnosti jejich ovlivnění a následně i léčby již vzniklého stavu a navazujících komplikací. Sarkopenická obezita je typem obezity, při které dochází k infiltraci svalstva tukovou tkání, která nahrazuje jeho objem a zapříčiňuje ztrátu jeho síly. Klíčovým patofyziologickým mechanismem v etiologii tohoto problému je zánětlivá aktivita zmnožené tukové tkáně. K posouzení množství svalové hmoty v těle se používá densitometrie, k posouzení morfologie počítačová tomografie nebo magnetická rezonance. Sarkopenická obezita zvyšuje zdravotní rizika, hlavně kardiovaskulární komplikace, zhoršuje inzulinovou rezistenci, je rizikovým prediktivním faktorem pro vznik kardiovaskulárních nemocí u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, je ve vztahu se zvýšeným výskytem pooperačních komplikací, zhoršuje kognitivní funkce, oslabuje hojení akutních i chronických nemocí a snižuje fyzickou výkonnost. V léčbě sarkopenické obezity se ukazuje nejúčinnějším kombinované aerobní a silové cvičení. Termogeneze v hnědé tukové tkáni se zdá být nadějnou v boji proti obezitě, není ale známo, zda farmakologicky vyvolána nemůže zároveň navyšovat i riziko vzniku sarkopenie. Cílem této práce je přinést aktuální pohled na danou problematiku a nastínit možnosti dalšího výzkumu.

Klíčová slova: hnědá tuková tkáň, obezita, patofyziologie, sarkopenická obezita, sarkopenie.

Sarcopenic obesity – current view

Obesity is a serious disease with interdisciplinary medical overlap and important socio-economic implications for patients and society. Therefore, a great deal of attention is paid to the clarification of the exact pathophysiological mechanisms involved in the disease, the possibility of their influence and, consequently, the treatment of the already existing conditions and related complications. Sarcopenic obesity is a type of obesity that is caused by fat infiltration of muscle tissue, that replaces its volume and causes its strength loss. A key pathophysiological mechanism in the aetiology of this problem is the inflammatory activity of the excessive fat tissue. To assess the amount of muscle mass in the body, densitometry is used. Computer tomography or magnetic resonance is used to assess its morphology. Sarcopenic obesity increases health risks, mainly cardiovascular complications, increases insulin resistance, is a predictive risk factor for the development of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus type 2, increases incidence of postoperative complications, impairs cognitive function, weakens healing of acute and chronic diseases, reduces physical performance. The combination of aerobic and power exercises appears to be the most efficient in the treatment of sarcopenic obesity. Thermogenesis in brown adipose tissue appears to be promising in fighting obesity, however it is unknown whether pharmacologically induced thermogenesis can increase the risk of sarcopenia at the same time. The aim of this work is to provide an up-to-date overview of the problem and to outline the possibilities of further research.

Key words: brown adipose tissue, obesity, pathophysiology, sarcopenia, sarcopenic obesity.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Matej Pekař, matej.pekar@vtn.agel.cz

Chirurgické oddělení Vítkovické nemocnice a. s., Zalužanského 15, 703 84 Ostrava

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 39–43

Článek přijat redakcí: 10. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 3. 2019

Úvod

Sarkopenická obezita představuje důležitý rizikový faktor pro dvojí metabolické zatížení organismu vyplývající z nadbytku tukové tkáně (obezita) a ze snížení svalové hmoty a síly (sarkopenie) (1, 2).

Tuková tkáň se významně podílí na udržování energetické homeostázy zdravého lidského těla. Dysfunkce ve tvorbě endokrinních mediátorů (jako jsou mnohé adipokiny) může mít za následek vznik závažných metabolických nemocí včetně obezity, metabolického syndromu, lipodystrofie a kachexie. Hypertrofie a hyperplazie tukové tkáně má přitom za následek podobné metabolické důsledky jako nedobrovolná ztráta tuku (lipodystrofie a kachexie) (3). Tyto změny zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací, metabolických nemocí (diabetes, dyslipidemie a jiné), chronického selhávání orgánů, vzniku rakoviny, jakož i zhoršují hojení při akutních nemocech.

Sarkopenie, čili ztráta svalové hmoty a síly, představuje závažný zdravotní problém (4), který byl dlouhá léta opomíjen. Nyní se vědci z celého světa stále více snaží objasnit patofyziologické děje, které ovlivňují vznik sarkopenie, možnosti její léčby a určit, do jaké míry ovlivňuje hojení chronických nemocí.

Definice

Sarkopenie a sarkopenická obezita

Existuje více definic sarkopenie. Na základě měření souboru pacientů vytvořili Baumgartner et al v roce 2000 tzv. relativní index kosterních svalů (z angličtiny relative skeletal muscle index), který se vypočítá jako poměr hmoty svalů v kg/výška v m² z dat získaných měřením DEXA. Jako sarkopenie je pak hodnocen index menší než 2x směrodatná odchylka průměrných

hodnot zdravých mladších jedinců (v průměru 29 let) stejného pohlaví nebo absolutní hodnota menší než 7,26 kg/m² u mužů a 5,45 kg/m² u žen (5).

Dosud však chybí široký konsenzus v definici sarkopenie, a tedy i sarkopenické obezity. Otázkou zůstává, zda by měla být definice založena pouze na skladbě lidského těla nebo současně i na funkčních kritériích (svalová síla a výkonnost) (6, 7).

Zvýšení zdravotních rizik

Recentní studie ukazují výrazné zvýšení rizika zdravotních komplikací u pacientů trpících sarkopenickou obezitou. Přítomnost sarkopenické obezity se považuje za samostatný prediktivní faktor pro vznik kardiovaskulárních nemocí u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (8), u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) snižuje spirometrické hodnoty (2), u pacientů v důchodovém věku zvyšuje pravděpodobnost vzniku metabolického syndromu anebo inzulínové rezistence (9) a indukuje kognitivní dysfunkce (10). Je popisována jako významný rizikový faktor pro komplikace hojení při terapii karcinomu prsu (11), kolorektálního karcinomu (12), karcinomu žaludku (13), snižuje fyzickou výkonnost u dialyzovaných pacientů (14).

Gaillard et al studovali v roce 2018 přímou souvislost mezi předoperační detekcí sarkopenické obezity a zvýšeným rizikem netěsnosti v resekční linii žaludku (gastric leak) u pacientů po rukávové resekcí žaludku (Sleeve Gastrectomy). Na souboru 205 pacientů popsali předoperační hmotnost a předoperační sarkopenii jako 2 nezávislé prediktivní faktory pro vznik netěsnosti v resekční linii žaludku (15).

Jak ukazují mnohé studie, zdravotní rizika, která přináší sarkopenická obezita, jsou pro pacienty závažná. Proto by se měla věnovat zvýšená

Tab. 1. Sarkopenická obezita (SO) a zvýšené riziko zdravotních komplikací

Studie	Typ studie	Počet pacientů	Počet kontrol	Závěr – zvýšené zdravotní riziko/zhoršení výkonnosti
Fukuda et al (8)	Retrospektivní	716	–	SO – rizikový prediktivní faktor pro vznik kardiovaskulárních nemocí u pacientů s DM2T
Samadi et al (2)	Průřezová	108	–	U pacientů s CHOPN snížené hodnoty spirometrických měření u těch, kteří současně trpí sarkopenií
Scott et al (9)	Prospektivní	1 231 mužů nad 70 let	–	Vyšší pravděpodobnost vzniku metabolického syndromu anebo inzulínové rezistence (ale nebyl rozdíl mezi skupinou trpící sarkopenickou obezitou a jenom obezitou)
Tolea et al (10)	Průřezová	353 v důchodovém věku	–	Sarkopenie samotná anebo v kombinaci s obezitou mohou v klinické praxi sloužit jako indikátory možné kognitivní dysfunkce u starších pacientů
Freitas et al (11)	Případů a kontrol	175 žen	299	Signifikantní vztah mezi snížením svalové síly (manual grip test), pomalejší chůzí a nárůstem obvodu pasu u pacientek s rakovinou prsu vůči kontrolám
Berkel et al (12)	Retrospektivní	99	–	Oslabení CT denzity kosterních svalů, které lze vysvětlit jejich ztukovatěním (sarkopenická obezita), je ve vztahu se zvýšeným výskytem pooperačních komplikací (Clavien-Dindo klasifikace) u pacientů po neoadjuvantní chemoradioterapii a otevřené resekcí pro kolorektální karcinom
Zhang et al (13)	Prospektivní	636	–	Pooperační komplikace u pacientů po resekcí žaludku pro karcinom – studie identifikuje pacienty v nejvyšším riziku na základě nezávislých faktorů, jako jsou sarkopenická obezita, věk, klasický otevřený operační výkon a kombinovaný typ resekčního výkonu
Pajek et al (14)	Průřezová a případů a kontrol	90 dialyzovaných	140	Snížení svalové síly na dolních končetinách (horní končetiny nebyly natolik postižené). Svalová a tuková hmoty u těchto pacientů byla v přímé souvislosti s jejich fyzickou výkonností
Gaillard et al (15)	Retrospektivní	205	–	Prediktivní faktor pro vznik netěsnosti v resekční linii žaludku po sleeve gastrectomii

pozornost její diagnostice a možnostem prevence či terapie. Přehledný souhrn zvýšených rizik uvádí tabulka 1.

Patofyziologie

Ve svém přehledovém článku Kalinkovich a Livshits podrobně popisují na molekulární úrovni patofyziologické děje, které napomáhají vzniku sarkopenické obezity (16). Klíčovým mechanismem je zánětlivá aktivita zmnožené tukové tkáně.

U zdravých (neobézních) jedinců je tuková tkáň osídlena makrofágy typu M2, buňkami Th2 (T-helper cells), Tregs (T-regulatory cells), iNKT (invariant natural killer T cells) a eozinofily, které produkují protizánětlivé cytokiny (interleukiny IL4, IL10, IL13, IL33). Adipocyty secernují adipokiny (adiponektin a irisin) a některé BMPs (bone morphogenic proteins), které všechny udržují tukovou a svalovou tkáň ve zdravém nezápovědném stavu. Tukovou tkáň mediovány IGFII/IGFBP5 (insulin growth factor II (IGF-II) a jeho binding protein-5) stimuluje proliferaci a diferenciaci myoblastů. Následně kosterní svalové buňky produkují myokiny (irisin, IL15, follistatin, fibroblastový růstový faktor 21 (FGF-21), BDNF – brain-derived neurotrophic factor a GDNF – glial cell line-derived neurotrophic factor), které zpětnově tlumí inflamaci tukové tkáně. Tento funkční systém pak chrání organismus před vznikem sarkopenie (16).

U obezity dochází k hypertrofii, hyperplazii a zánětlivé aktivaci tukové tkáně, což vede k akumulaci M2 makrofágů, jakož i lymfocytů Th1, Th17 a Th22 a žírných buněk (mastocytů), které produkují prozánětlivé cytokiny (interferon γ , tumor nekrotizující faktor α , IL1, IL6, IL7, IL8, IL17, IL22). Na rekruci makrofágů (a jiných imunitních buněk) v tukové tkáni se podílí i další buňky imunitního systému – CD8+ T buňky, B buňky, dendritické buňky obsahující granule perforinu a s mukózou-asociované invariantní T buňky, které tvoří nejrůznější prozánětlivé chemokiny (CCL2, CCL5, CXCL12, CXCL8, CXCL10). Tuková tkáň navíc přímo tvoří prozánětlivé adipokiny (leptin, CRP, osteopontin, chemerin, resistin, PEDF – pigment epithelium-derived factor, myostatin). Toto prostředí je pak zdrojem SASP (senescence-associated secretory phenotype), který indukuje a exacerbuje oslabení svalové hmoty a síly, ektopickou akumulaci tuku v kosterním svalu, která pak tvoří všechny tyto prozánětlivé působky a pozitivní zpětnou vazbu působí na původní tukovou tkáň, čímž se uzavírá circulus vitiosus. Výsledkem je inzulinová rezistence, lipotoxicita, zhoršení inflamace tukové tkáně, rozvoj a zhoršení sarkopenické obezity (16).

Infiltrace svalů tukovou tkání má za následek, že objem svalů neodpovídá jejich síle (7).

Diagnostika

Steffl et al zkoumali vztah složení těla (poměr svalů a tuku pomocí bioimpedanční metody) u 730 dětí od 4 do 14 let, relativní svalové síly (měřené pomocí jednoduchého a finančně nenáročného handgrip dynamometru, který měří sílu stisku ruky) a BMI k výši rizika přítomnosti sarkopenické obezity. Výsledky jejich studie ukazují, že poměr grip-to-BMI dobře koreluje s přítomností sarkopenické obezity u dětí (17).

Mnoho studií kvantifikuje relativní svalovou masu za pomoci matematických výpočtů z dat získaných měřením DEXA (dual X ray

absorptiometry) a bioelektrické impedance (18). Z těchto měření lze určit jak objem tukové, tak netukové tkáně, na druhé straně nepopisují morfologii. K určení jak objemu, tak morfologie svalové a tukové tkáně lze použít výpočetní tomografii (CT) nebo magnetickou rezonanci (MR).

Yang et al dokázali pozitivní korelaci ve stanovení svalové a tukové hmoty pomocí magnetické rezonance při srovnání objemu z celé střední třetiny stehna (cross-sectional areas) a objemu jenom z jediného řezu (single section) v polovině stehna. Tyto výsledky dobře korelovaly se základní diagnózou obezity, sarkopenie, sarkopenické obezity nebo zdravých kontrol. Vyšetření pouze jednoho MR řezu v polovině stehna při stanovení objemu svalové a tukové tkáně významně zkracuje dobu vyšetření, dobu měření a výpočtu a snižuje cenu vyšetření (19).

Další cestou je potvrzení kandidátních molekul, které by sloužily jako markery sarkopenické obezity z periferní krve. Bano et al se zabývají studiem zánětlivých markerů stimulujících katabolismus proteinů a vznik sarkopenie. Metaanalýza na celkovém vzorku 11 249 osob (3072 se sarkopenií a 8 177 bez) ukázala, že pacienti se sarkopenií mají oproti kontrolní skupině významně zvýšené hladiny CRP, neliší se však v hladinách Interleukinu 6 a TNF (20).

AGE/RAGE systém (advanced glycation end products a jeho receptor) je zapojený do procesu aktivace nuclear factor κ B a dalších cest vedoucích k aktivaci transkripce prozánětlivých faktorů, zvyšujících oxidativní stres, což pozorujeme u vzniku sarkopenie. AGE se s narůstajícím věkem ukládají v různých částech lidského těla. Solubilní receptor pro AGE (sRAGE) se ukazuje jako protektivní proti vzniku různých nemocí (mezi nimi i sarkopenie), neutralizující účinky AGE. Kim et al popsali na 390 nediatetických korejských pacientech významné snížení sérových hladin sRAGE u pacientů s úbytkem svalové hmoty oproti pacientům bez sarkopenie. Hladiny cirkulujících sRAGE molekul mohou tedy sloužit jako nezávislý rizikový faktor pro přítomnost úbytku svalové hmoty u pacientů (21).

Možnosti léčby

Cílem léčby je zvýšení svalové síly a snížení objemu tukové tkáně. V moderní medicíně nám pomáhá resetovat organismus a přenastavit ho na novou endokrinní hladinu bariatricko-metabolická chirurgie (rukávová resekce žaludku, gastrický bypass a jiné). Ta však musí být doplněna komplexní předoperační a pooperační péčí o pacienta (psychologická podpora, nutriční poradenství, cvičení, režimová opatření a jiné).

Dieli-Conwright et al popisují ve své randomizované studii efekt aerobního a rezistentního cvičení u 100 přeživších pacientů s karcinomem prsu na zlepšení tzv. z-skóre u jejich metabolického syndromu, nárůst svalové hmoty, snížení BMI a snížení cirkulujících biomarkerů (včetně inzulinu, leptinu a adiponektinu). Z-skóre počítají z těchto proměnných: HDL-cholesterol (HDL), triacylglyceroly (TAG), glykemie (GLUK), obvod pasu, systolického a diastolického krevního tlaku (STK a DTK) (22): $((50 - \text{HDL})/5,5) + ((\text{TAG} - 15)/25,5) + ((\text{GLUK} - 100)/15,9) + ((\text{obvod pasu} - 88)/8,8) + ((\text{STK} - 130)/11,4) + ((\text{DTK} - 85)/10,8)$

Park et al testovali hypotézu vlivu 24týdenního kombinovaného cvičení na redukci poměrů intima media (cIMT – carotid intima-media thickness) u karotid u žen trpících sarkopenickou obezitou. Ve své studii dokázali, že 24týdenní kombinované cvičení efektivně snižuje cIMT a zvyšuje rychlost toku krve v karotidách a zlepšuje smykové napětí

(které působí tangenciálně na povrch endotelu a zvyšuje riziko rozvoje aterosklerózy) v karotickém povodí (23), což zdůraznil v editorialech Journal of Atherosclerosis and Thrombosis i Gando (24).

Novou cestou v boji proti obezitě se zdá být aktivace termogeneze v hnědé tukové tkáni.

Hnědá tuková tkáň

Lidské tělo obsahuje 3 základní druhy tukových buněk. Jsou to buňky bílé, hnědé a béžové. Liší se svou funkcí. Zatímco bílé tukové buňky jsou majoritní a jejich funkce jsou již léta dobře popsány (metabolické, endokrinní, mechanické a jiné), byly hnědé buňky dlouho považovány jen za fetální a myslelo se, že v raném věku vymizí. Nové radiodiagnostické postupy však umožňují lokalizovat aktivní hnědou tukovou tkáň i u dospělých jedinců. Přítomnost metabolicky aktivní hnědé tukové tkáně primárně určujeme pomocí pozitronové emisní tomografie ve spojení s výpočetní tomografií (PET/CT) se značením 18fluorodeoxyglukózou (18FDG). Nicméně tento postup spíše než celkový objem odráží metabolickou aktivitu reflektující citlivost na inzulin a krevní průtok, kdy ne všechna energie je využita na termogenezi. Předpokládá se tedy, že celkový objem hnědé tukové tkáně bude mnohem větší, než běžně popisovaných 50–150 ml za použití 18FDG PET/CT zobrazení (25).

Hnědá tuková tkáň (BAT – brown adipose tissue) je hlavním nositelem beztržesové termogeneze u savců. Tato aktivita se ukazuje být ochrannou vůči obezitě. Ve studiích na hlodavcích byly popsány buněčné změny při diferenciaci hnědých buněk z buněk bílých – tzv. proces hnědnutí (browning) a tyto buňky pak nazýváme béžové. Klasické hnědé adipocyty pocházejí z mezenchymálních prekurzorů svalových buněčných linií, zatímco béžové buňky (tedy vzniklé procesem hnědnutí) derivují z prekurzorových buněk více podobných bílé tukové tkáni (popsáno ve studiích na hlodavcích). Přítomnost neexistuje žádný důkaz, že by se vlastnosti termogeneze hnědých a béžových buněk nějakým způsobem lišily (26).

Funkce hnědé tukové tkáně jsou pokládány za protektivní proti obezitě a metabolickým poruchám. Tento efekt je tradičně připisovaný jejich vysoké kapacitě při oxidaci mastných kyselin a glukózy se vznikem tepla při neuzavření Krebsova cyklu ve velkém počtu mitochondrií, které obsahují. Recentní data však poukazují i na jejich hormonální aktivitu. Experimentální transplantace hnědé tukové tkáně ukázala zlepšení glukózové tolerance, zvýšení inzulinové senzitivity hlavně ovlivněním funkce jater a srdce. Tento efekt je popisován přes uvolňování mediátorů, jako jsou inzulinu podobný růstový faktor I (ILGF I), interleukin 6 (IL6) a fibroblastový růstový faktor 21 (FGF-21) (27).

LITERATURA

1. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR et al. Review: Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. Clin Nutr 2012; 31: 583–601.
2. Katayoun S, Shahram K, A Abedini et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Different Levels of Severity. Intern Med Invest 2018; 17: 17–22.
3. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. EMBO J 2017; 36: 1999–2017.
4. Zadák Z. Prevention and therapy of sarcopenia in the ageing. Vnitř Lék 2016; 62: 671–677.
5. Baumgartner RN Body Composition in Healthy Aging. Ann NY Acad Sci 2000; 904: 437.

Aktivita hnědé tukové tkáně je regulována více procesy. Krátkodobá indukce je způsobena hlavním proteinem působícím v jejich mitochondriích (uncoupling protein 1). Jako hlavní mediátor je popisován sympatický nervový systém (adrenalin, noradrenalin – aktivací β 3-adrenergických receptorů), nové studie však poukazují i na tzv. non-sympatické cesty aktivace. Jedná se hlavně o proteiny z rodiny kostní tkáně (bone morphogenetic protein family), natriuretických peptidů ze srdeční tkáně, irisinu z kosterního svalstva a FGF 21 produkovaného hlavně v játrech. Pochopení a ovládnutí aktivity hnědých tukových buněk a nalezení vhodného aktivního mediátoru by výrazně pomohlo v boji proti obezitě bez nežádoucích vedlejších účinků sympatomimetik (28). Na druhé straně proces hnědnutí bílé tukové tkáně vyvolaný pomocí parathyroid hormone-related proteinu a IL6 nacházíme u pacientů s nádorovým onemocněním, kde vede ke vzniku a progresu nádorové kachexie (29). Otázka vztahu hnědé tukové tkáně a sarkopenie proto zůstává otevřená a další výzkum v této oblasti by mohl objasnit vztahy mezi cílenou aktivací hnědé tukové tkáně, hubnutím a rizikem vzniku sarkopenie.

Závěr – další zaměření výzkumu

Problémem nadále zůstává chybějící konsenzus přesné definice sarkopenie a sarkopenické obezity (6, 18), což přispívá k nehomogenitě studií s touto problematikou. K lepšímu pochopení by tedy pomohlo nastolení konsensu diagnostických kritérií, zdokonalení znalostí o patofyziologických pochodech v tukové tkáni a kosterních svalech na molekulární úrovni, rozšíření randomizovaných studií na všechny věkové skupiny, získání jednoduchého a levného způsobu diagnostiky sarkopenické obezity a optimalizace v prevenci a terapii sarkopenické obezity (30).

Nápomocným by mohl být i dokonalý model pro sarkopenickou obezitu. Drey et al úspěšně testovali hypotézu odpovídajícího modelu pro sarkopenickou obezitu u pacientů trpících Cushingovou nemocí, která je léčitelná a je spojena s obezitou a svalovou atrofií u pacientů většinou bez jiných komorbidit. U pacientů s Cushingovým syndromem byla popsána ztráta svalové síly, kterou nelze vysvětlit ztrátou svalové hmoty. Jako vysvětlení se právě nabízí infiltrace svalové tkáně tukem (31).

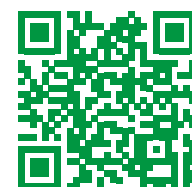
Obezita a sarkopenie zvyšují zdravotní rizika zvláště, když koexistují. Dvě světové organizace zabývající se bojem proti obezitě – The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) a the European Association for the Study of Obesity (EASO) – vyzývají vědecké pracovníky ke studiu a boji proti sarkopenické obezitě (30).

Podpořeno specifickým výzkumem

Masarykovy univerzity v Brně MUNI/A/1307/2019.

10. Tolea MI, Chrisphonte S, Galvin JE. Sarcopenic obesity and cognitive performance. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1111–1119.
11. De Freitas Junior R, Gonçalves LV, Martins KA et al. sarcopenia and obesity sarcopenic are associated with recently diagnosed breast cancer? *Eur Breast Cancer Conf* 2018; 92: S44.
12. Berkel AEM, Klaase JM, de Graaff F et al. Patient's Skeletal Muscle Radiation Attenuation and Sarcopenic Obesity are Associated with Postoperative Morbidity after Neoadjuvant Chemoradiation and Resection for Rectal Cancer. *Dig Surg* 2018; 19: 1–8.
13. Zhang WT, Lin J, Chen WS et al. Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2018; Available from: <http://ezproxy.muni.cz/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,cookie,uid&db=mdc&AN=29943139&lang=cs&site=eds-live&scope=site>
14. Bučar PM, Pajek J. Original article: Characterization of deficits across the spectrum of motor abilities in dialysis patients and the impact of sarcopenic overweight and obesity. *Clin Nutr* 2018; 37: 870–877.
15. Gaillard M, Tranchart H, Maitre S et al. Preoperative Detection of Sarcopenic Obesity Helps to Predict the Occurrence of Gastric Leak After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2018; 28: 2379–2385.
16. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 200–221.
17. Steffl M, Chrudimsky J, Tufano JJ. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *Plos One* 2017; 12: e0177006–e0177006.
18. Kyoung MK. Uncertainty and Diversity in the Methods Defining Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *J Obes Metab Syndr* 2017; 26: 235–236.
19. Yang YX, Chong MS, Lim WS et al. Validity of estimating muscle and fat volume from a single MRI section in older adults with sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Radiol* 2017; 72: 427.
20. Bano G, Trevisan C, Carraro S et al. Review article: Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 96: 10–15.
21. Kim TN, Park MS, Lee EJ et al. The association of low muscle mass with soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Metab Res Rev* 2018; Available from: <http://ezproxy.muni.cz/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,cookie,uid&db=mdc&AN=29271076&lang=cs&site=eds-live&scope=site>
22. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 875.
23. Park J, Kwon Y, Park H. Effects of 24-Week Aerobic and Resistance Training on Carotid Artery Intima-Media Thickness and Flow Velocity in Elderly Women with Sarcopenic Obesity. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 1117–1124.
24. Gando Y. Carotid Artery Parameters After Combined Exercise Training in Women with Sarcopenic Obesity. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 1090–1091.
25. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front Endocrinol* 2018; Available from: <http://ezproxy.muni.cz/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,cookie,uid&db=edsdoj&AN=edsdoj.839501393fad4c8fbdb5dedfb9d0b84f5&lang=cs&site=eds-live&scope=site>
26. Giralt M, Villarroya F White, Brown Z. Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions? *Endocrinology* 2013; 154: 2992–3000.
27. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E567–E572.
28. Cereijo R, Villarroya J, Villarroya F. Non-sympathetic control of brown adipose tissue. *Int J Obes Suppl* 2015; 5: S40–S44.
29. Boengler K, Kosiol M, Mayr M et al. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 349–369.
30. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts* 2018; 11: 294–305.
31. Drey M, Berr CM, Reincke M et al. Cushing's syndrome: a model for sarcopenic obesity. *Endocrine* 2017; 57: 481–485.

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)
- Nežádoucí účinky léčiv (3/2019)
- Farmakoterapie v anesteziologii (2/2019)
- Oftalmologie (1/2019)

... a mnoho článků z jiných
oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Infarkt myokardu u pacienta s metabolickým syndromem a prokázaným syndromem obstrukční spánkové apnoe

Jan Peterka, Hana Rosolová

II. interní klinika UK, LF v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

Je popsána kazuistika muže, obézního kuřáka, kterému byl v jeho 32 letech diagnostikován syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) a který dostal v 50 letech akutní infarkt myokardu. Tento pacient splňoval v době akutní srdeční příhody všechna kritéria metabolického syndromu (MS); měl viscerální obezitu, arteriální hypertenzi, smíšenou dyslipidemii a diabetes mellitus (DM) 2. typu. Nebyl nikdy preventivně vyšetřen, a tedy ani léčen. Tento pacient měl velmi vysoké celkové kardiovaskulární riziko již před infarktem myokardu. Předpokládá se, že syndrom OSA může různou měrou přispívat k rozvoji jednotlivých složek MS a vysokému celkovému riziku pro aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO). Z kazuistiky vyplývá, že při diagnostice spánkové apnoe by se měly vyšetřit základní rizikové faktory pro MS a ASKVO a měla by být včas zahájena prevence a léčba.

Klíčová slova: infarkt myokardu, metabolický syndrom, syndrom obstrukční spánkové apnoe.

Acute myocardial infarction in a male patient with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome

A casuistic of a male, obese smoker, to whom the syndrome of obstructive sleep apnea (OSA) was diagnosed at his age of 32 years, was suffering from acute myocardial infarction at his 50 years. The patient had fulfilled all criteria of metabolic syndrome during time of acute heart attack: visceral obesity, arterial hypertension, mixed dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus. He was never examined by routine screening and then not treated. This patient ranked to the very high total cardiovascular risk subjects before the acute event occurred. The growing evidence suggests that OSA may contribute to the metabolic derangements that characterized the metabolic syndrome and high cardiovascular risk. It follows that after syndrome OSA determination, standard risk factors for metabolic syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease should be assessed and start preventive lifestyle recommendations and treatment.

Key words: myocardial infarction, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea syndrome.

Úvod

Mezi základní rizikové faktory pro ASKVO patří hypercholesterolemie, kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus (DM) a obezita abdominálního (viscerálního) typu, která je často součástí metabolického syndromu (MS). Tento syndrom je definovaný jako přítomnost 3 nebo více z pěti základních rizikových faktorů charakterizujících osobu s inzulinovou rezistencí: zvětšený obvod pasu u muže ≥ 102 cm, u žen ≥ 88 cm, zvýšený krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg nebo antihypertenzní léčba, aterogenní dyslipidemie (triglyceridy (TG) $\geq 1,7$ mmol/l)

nebo HDL-cholesterol u mužů $< 1,0$ mmol/l a u žen $< 1,3$ mmol/l nebo hypolipidemická léčba a porucha glukózového metabolismu (hraniční lačná glykemie: 5,6–6,9 mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo již přítomný DM) nebo antidiabetická terapie (1). Pacienti s MS mají 3x vyšší riziko rozvoje ASKVO a 5x vyšší riziko rozvoje DM 2. typu (2). Pacienti s MS trpí velmi často také syndromem OSA, který zvyšuje aktivitu sympatického nervového systému, často se podílí na rozvoji arteriální hypertenze a dalšími mechanismy může zvyšovat celkové kardiovaskulární riziko, jak prokazují některé studie. Je popisováno,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Peterka, peterkaj@fnplzen.cz

II. interní klinika UK, LF v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 44–48

Článek přijat redakcí: 7. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2020

že již samotný syndrom OSA může přinést komplikace metabolické, kardiovaskulární a cerebrovaskulární (3).

Popis případu

Pacient, 50letý muž, přichází na příjmovou ambulanci interní kliniky pro tlakové bolesti na hrudi typu stenokardie s anamnézou trvání dvou hodin od jejich vzniku.

Z rodinné anamnézy pacienta: matka léčena pouze pro DM 2. typu, otec zemřel mlád, okolnosti úmrtí pacient neznal. Dvě děti pacienta jsou doposud zcela zdravé.

Pacient byl dlouhodobý kuřák (20 cigaret/den od 14 let věku). V 32 letech prodělal laserovou uvuloplastiku (LAUP) pro syndrom OSA, kontrolní spánková monitorace po operaci tehdy prokázala významné zlepšení obtíží, nadále však v poradně pro poruchy spánku nebyl sledován. Dále prodělal appendektomii v mládí. Pacient doposud neužíval chronicky žádnou medikaci.

Při vstupním fyzikálním vyšetření byl pacient bledý, opocný, bez cyanózy či dušnosti, anikterický, na plicích a srdci s fyziologickým poslechovým nálezem. Dolní končetiny měl bez otoků, s pulzacími patrnými do periferie.

Hodnota vstupního tlaku krve byla 170/120 mm Hg, puls 80/min, SpO₂ 98%, BMI 33,2 kg/m², obvod pasu 110 cm.

Na vstupním EKG byl obraz akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků na spodní stěně s kontralaterálními ST deprese, tj. deprese ST na přední stěně levé komory (Obr. 1).

Hodnota vstupního vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT) byla 24 ng/l. Lipidogram: celkový cholesterol 6,83 mmol/l, TG 3,16 mmol/l, LDL-cholesterol 4,46 mmol/l, HDL-cholesterol 0,93 mmol/l, nonHDL-cholesterol 5,9 mmol/l. Glykemie 9,6 mmol/l, Na 139 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Cl 104 mmol/l, urea 6,6 mmol/l, kreatinin 108 μmol/l.

Okamžitě byla pacientovi podána iniciální kombinovaná antitrombotická a antikoagulační terapie při akutním koronárním syndromu (acetylsalicylová kyselina v dávce 500 mg a heparin v dávce 5 000 IU intravenózně, ticagrelol v dávce 180 mg perorálně). Ještě před převozem pacienta na invazivní kardiologii k provedení koronární revaskularizace došlo k zástavě oběhu při komorové fibrilaci, a tak byla zahájena rozšířená resuscitace s defibrilací komor. Po resuscitaci se na EKG rozvinula AV blokáda 3. stupně.

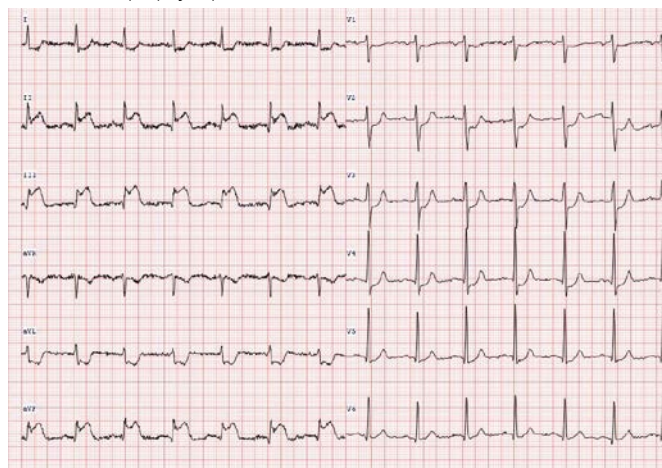
Při urgentním koronarografickém vyšetření byl prokázán trombotický uzávěr pravé koronární tepny, byla provedena angioplastika a implantován lékový stent, byl intravenózně podán Integrilin (eptifibatid) v dávce 21,6 mg. Další hodnoty hsTnT byly 591 ng/l (za 2 hodiny od 1. náběru) a 2 134 ng/l (za 6 hodin od 2. náběru); včasný zákrok vedl k relativně malému vzestupu hodnoty hsTnT, a tedy výrazně omezenému rozsahu myokardiální nekrózy.

Echokardiografické vyšetření prokázalo hypokinezi baze spodní stěny a přilehlé části septa, ostatní myokard měl dobrou kinetiku, levá komora měla dysfunkci charakteru restrikce a ejekční frakci 50 %.

Na skiagramu hrudníku nebyl pleurální výpotek, nález na plicích a mediastinu byl fyziologický.

Opakovaně byly za hospitalizace registrovány hodnoty systolického krevního tlaku přes 140/90 mm Hg. Dále byla opakovaně

Obr. 1. EKG při přijetí pacienta



Záznam EKG s obrazem akutního infarktu myokardu s elevacemi ST segmentů na spodní stěně a zrcadlovými deprese ST segmentů ve vodech I a VL

Tab. 1. Hodnoty lipidogramu před léčbou a po léčbě statinem

	Před léčbou statinem	Po léčbě statinem
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,83	3,72
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,46	1,15
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,93	0,92
TG (mmol/l)	3,16	3,63
Non-HDL-cholesterol (mmol/l)	5,9	2,8

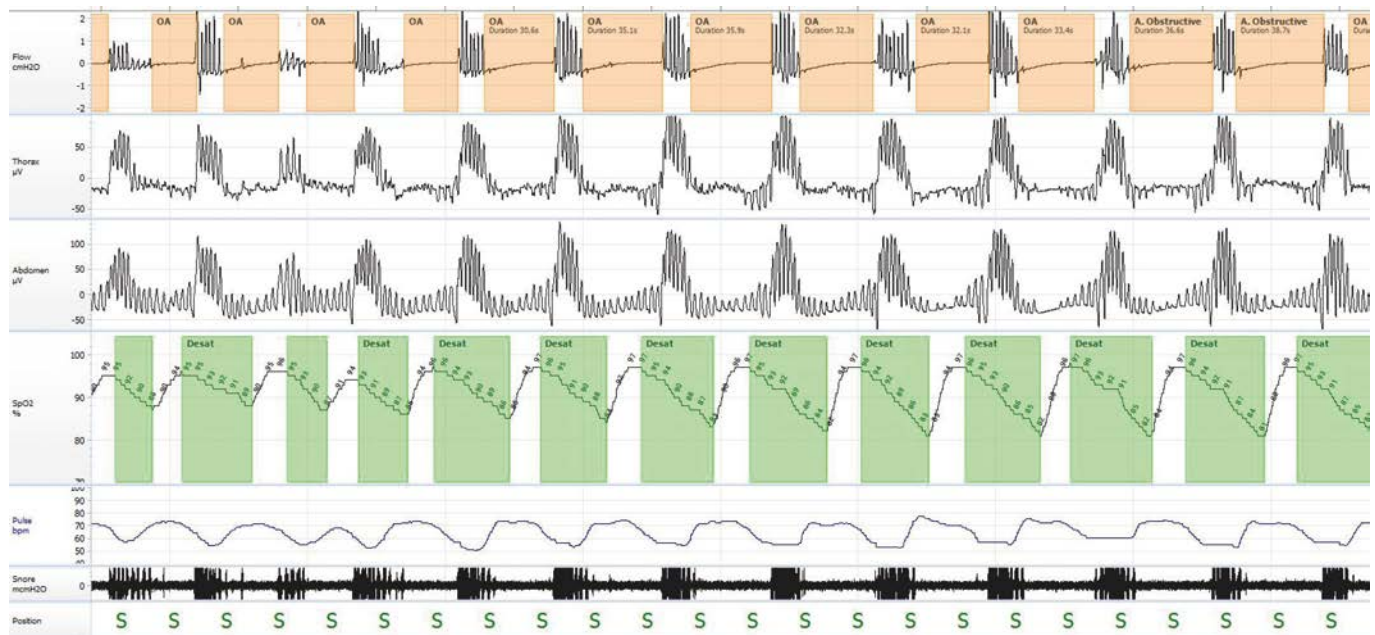
Vývoj hodnot lipidogramu po zahájení hypolipidemické terapie statinem. LDL-cholesterol poklesl o více než 50 % výchozí hodnoty a jeho hodnota splnila doporučený cílový limit pod 1,4 mmol/l; přetrvává však aterogenní dyslipidemie

zjišťována lačná glykemie ≥ 7 mmol/l, a tak byla stanovena diagnóza DM 2. typu.

Byla zahájena intenzivní statinová terapie (atorvastatin v denní dávce 80 mg), zavedeno antihypertenzivum ze skupiny inhibitorů ACE (perindopril arginin v denní dávce 5 mg).

V dalším průběhu hospitalizace byl pacient oběhově stabilní, bez převodních poruch rytmu či komorových arytmií, nicméně kontinuální EKG monitorace prokázala opakované bradykardie v nočních hodinách s poklesem tepové frekvence až ke 40 tepům za minutu. Vzhledem k suspektní souvislosti nočních bradykardií s apnoickým pauzami ve spánku byla doplněna limitovaná polygrafie, která prokázala těžkou formou syndromu OSA s AHI (apnoe-hypopnoe index udávající počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku) 39,4/h (Obr. 2). V Epworthské škále spavosti (ESS) dosáhl pacient skóre 3 z 24 bodů. Pro poruchy dýchání ve spánku byla pacientovi navržena další vyšetření a event. léčba syndromu spánkové apnoe přetlakovým dýcháním (PAP). Pacient však další vyšetřování odmítl. Devátý den hospitalizace byl pacient propuštěn do ambulantní péče.

V ambulantním režimu byla s krátkým odstupem od hospitalizace doplněna kontrolní 24hodinová EKG monitorace. Byly nalezeny noční asystolické pauzy s maximem 7,8 sekundy a pokles tepové frekvence na 18 tepů za minutu, a proto byl pacientovi posléze implantován dvoudutinový trvalý kardiostimulátor (TKS). Léčbu syndromu spánkové apnoe si, ani po opakovaném vysvětlení jeho významu, pacient nadále nepřál.

Obr. 2. Záznam z limitované polygrafie

Obraz typických obstrukčních apnoí (řádek 1) se zachovanými pohyby hrudníku a břicha (řádky 2–3). Dále jsou patry významné desaturace a výkyvy tepové frekvence ve vazbě na poruchy dýchání (řádky 4–5). Řádek 6 záznamu prokazuje intermitentní ronchopatii (chrápání). Poslední řádek informuje o vazbě poruchy dýchání na polohu na zádech

Lipidogram se po léčbě atorvastatinem 80 mg denně zlepšil (Tab. 1), LDL-cholesterol poklesl o více než 50 % výchozí hodnoty a jeho hodnota splnila doporučený cílový limit pod 1,4 mmol/l; přetrvávala však aterogenní dyslipidemie (TG 3,63 mmol/l, HDL-cholesterol 0,92 mmol/l) typická pro DM 2. typu, a proto byl nasazen do kombinace se statinem fenofibrát. Sekundárním cílem pro léčbu této dyslipidemie je u pacienta v sekundární prevenci ASKVO non-HDL-cholesterol pod 2,2 mmol/l nebo apolipoprotein B pod 0,65 g/l (4).

Diskuze

Dosud ničím neléčený 50letý obézní muž, silný dlouholetý kuřák, kterému již v jeho 32 letech byl prokázán syndrom OSA, dostal akutní infarkt myokardu spodní stěny. Bohužel po provedení uvuloplastiky v jeho 32 letech pro syndrom OSA již dále nedocházel do spánkové laboratoře a nikdy se u něho údajně neprovedla žádná preventivní vyšetření. Přitom se jednalo o velmi vysoce rizikového pacienta již před náhlou srdeční příhodou. Pacientovi byl zjištěn během hospitalizace DM i arteriální hypertenze a také splňoval všechna kritéria MS. Tento pacient by jistě profitoval z pravidelné a včasné léčby dyslipidemie, hypertenze i DM 2. typu. V případě dyslipidemie měla být terapie (podle aktuálních ESC/EAS doporučení z roku 2019) vedena k identickým cílovým hodnotám jako u pacientů v sekundární prevenci ASKVO; tedy jeho koncentrace LDL-cholesterolu měla dosahovat cílové hodnoty pod < 1,4 mmol/l, což by splňovalo podmínky redukce LDL-cholesterolu o minimálně 50 %. Zanechání kouření, léčba hypertenze a redukce hmotnosti jsou změny, o kterých bylo opakovaně prokázáno, že snižují nejen KV riziko, ale i riziko vzniku DM 2. typu. Dalším tzv. faktorem modifikujícím KV riziko je u pacienta právě přítomnost MS a syndromu OSA. Kumulace všech těchto rizikových faktorů a chorob bez preventivního zásahu vedla

k předčasnému vzniku náhlé kardiovaskulární příhody, k infarktu myokardu. Právě preventivní prohlídky u praktických lékařů by měly zajistit identifikaci vysoce rizikových pacientů pro ASKVO i pro DM. Také dispenzarizace ve spánkové laboratoři, která byla pacientovi nabídnuta, ale kterou odmítl, mohla pomoci ke včasnému odhalení dalších rizikových faktorů.

Syndrom OSA byl diagnostikován pacientovi již před 18 lety. Je to nejčastější forma poruchy dýchání ve spánku a v literatuře je často spojována s celou řadou KVO zahrnujících arteriální hypertenzi, cévní mozkovou příhodu, ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání či fibrilaci síní. Dospělí pacienti s OSA mají jednak zvýšené riziko rozvoje KVO, jednak přítomnost OSA zhoršuje průběh KVO již přítomných (5). Podle nejnovějších dat o prevalenci spánkové apnoe se může středně těžká až těžká porucha dýchání ve spánku objevit až u poloviny mužů a čtvrtiny žen. Mezi hlavní rizikové faktory spojené s výskytem poruch dýchání ve spánku patří věk, mužské pohlaví, obvod krku, chrápání, hodnota indexu BMI, hodnota waist-hip ratio (poměr pas/boky) především u žen, deprese a užívání antidepresiv, benzodiazepinů a alkoholu (6). Patofyziologickým podkladem OSA je kolaps horních dýchacích cest (HCD) ve spánku. Reflexně sice dojde k obnovení tonu svalstva HCD s obnovením dýchání, nicméně toto je provázáno probuzením, a tak je spánek fragmentován. Důsledkem tohoto cyklicky se opakujícího děje jsou opakované hypoxie a hyperkapnie, aktivace sympatického nervového systému a stresové osy, zvýšení nitrohruďního tlaku, oxidační stres a aktivace zánětlivé odpovědi. Spánek není pro pacienta osvěžující, vstává unavený, je nadměrně ospalý, a proto usíná během dne.

Řada observačních studií prokazuje asociaci mezi OSA a rizikem výskytu arteriální hypertenze, jež byla ostatně jednou z pacientových komorbidit. Zavedením léčby přetlakovým dýcháním se může toto riziko snížit. Na přítomnost OSA je vhodné pomýšlet zvláště u rezis-

tentních hypertoniků, tj. u pacientů s přetrvávajícími hodnotami tlaku krve $\geq 140/90$ mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretika v maximálních tolerovaných dávkách. Podle některých studií je prevalence OSA u pacientů s rezistentní hypertenzí velmi vysoká (kolem 70 %). Zavedení léčby OSA kontinuálním přetlakovým dýcháním (CPAP) je spojováno s relativně skromným, ale přesto pozitivním vlivem na redukci krevního tlaku při ambulantním 24hodinovém monitorování (7). U rezistentních hypertoniků s OSA se prokazuje po zavedení léčby CPAP statisticky poměrně významný pokles diastolického, respektive i středního tlaku krve, především ale může zavedení léčby CPAP vést k nočnímu poklesu tlaku (dippingu) (8). Je známo, že nepřítomnost dippingu je významným nezávislým rizikovým faktorem ASKVO. Nutno ovšem podotknout, že data pocházejí ze studií poměrně malého rozsahu a většinou s neověřenou adherencí k léčbě CPAP. Výše uvedené teorie bude vhodné ověřit dalším výzkumem.

Ve vztahu k výše popsané pacientově bradykardii s vazbou na poruchy spánku je vhodné zmínit, že kromě často diskutované asociace OSA se vznikem (9) či rekurencí fibrilace síní (10) se tento syndrom může spojit i s dalšími arytmiemi. Je však nutno podotknout, že OSA a fibrilace síní společně sdílejí mnoho rizikových faktorů (11). Simantirakis et al. publikovali malou studii zahrnující pacienty se středně těžkou a těžkou OSA, u kterých byly noční bradykardické epizody a srdeční pauzy příznivě ovlivněny zavedením terapie CPAP (12). Přítomnost OSA je ostatně považována za rizikový faktor náhlé srdeční smrti (13).

Syndrom OSA je spolu s obezitou řazen mezi tzv. faktory modifikující KV riziko. Prospektivní kohortová studie z roku 2002 popisuje vzájemný vztah mezi obezitou a OSA, kdy byl 10% nárůst hmotnosti pacienta spojen s šestinásobně vyšší pravděpodobností rozvoje středně těžké až těžké OSA (14). Taktéž u diabetiků 2. typu je uváděna vysoká prevalence poruch dýchání ve spánku. Foster et al. ve studii publikované v roce 2009 udává u obézních diabetiků 2. typu více než 86% prevalenci dosud nedagnostikovaného OSA (15). Diskutuje se řada potenciálních mechanismů, kterými přítomnost OSA, respektive fyziologický stres vyvolaný spánkovou fragmentací a intermitentní hypoxemií, může vést k rozvoji inzulinové rezistence. Uvažuje se o vlivu oxidativního stresu, aktivace sympatického nervového systému, stresové osy a aktivace zánětlivých drah s uplatněním interleukinu 6 a tumor nekrotického faktoru alfa (IL-6 a TNF- α), dále pak změn v profilu adipokinů (leptin, adiponectin) (16). Bude nutno ověřit, zda je OSA opravdu nezávislým rizikovým faktorem

pro rozvoj inzulinové rezistence, respektive DM 2. typu, či zda jsou obě choroby vzájemně propojeny prostřednictvím jednotícího prvku, jímž je obezita.

Studie SAVE (The Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints study) je doposud nejdůležitější studií, která se zabývala účinkem terapie OSA pomocí CPAP na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů trpících OSA (17). Studie sledovala po průměrnou dobu 3,7 roku 2 717 pacientů s prokázaným KVO či cerebrovaskulárním onemocněním. Primární složený cíl studie (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání či tranzitorní ischemická ataka) nebyl ovlivněn pomocí CPAP. Výsledky studie jsou do jisté míry překvapivé a v mnohém působí zklamání nad předpokládaným benefitem ze zavedení léčby CPAP na ASKVO. Nutno ovšem uvést, že pacienti v CPAP rameni studie používali CPAP průměrně pouze 3,3 hodiny/noc, navíc byli zahrnuti i pacienti, kteří předčasně ukončili léčbu pomocí CPAP. Některé předchozí studie podstatně menšího rozsahu přinášely ve srovnání se studií SAVE výsledky zcela opačné. Nabízí se tak otázka, zda zavedení terapie CPAP u OSA ve fázi již rozvinutých strukturálních změn na myokardu i cévní stěně není již bez potenciálu tyto změny a jejich důsledky účinně zvrátit.

Závěr

Nediagnostikované a neléčené choroby: smíšená dyslipidemie, arteriální hypertenze, kouření, obezita a DM byly příčinami předčasné aterosklerózy a dovedly 50letého pacienta k předčasné a život ohrožující náhlé srdeční příhodě. Přítomný MS a syndrom OSA jistě přispěly k dalšímu navýšení rizika vzniku této příhody. Z této kazuistiky vyplývá, že u pacientů s prokázaným syndromem OSA má být provedeno preventivní vyšetření základních rizikových faktorů pro ASKVO a DM. Na druhé straně u pacientů s prokázaným ASKVO, MS nebo DM 2. typu by se mělo uvažovat o možném syndromu OSA jako časté komorbiditě, a to přestože není zatím dostatek důkazů, že OSA je samostatným nezávislým rizikovým faktorem pro tyto choroby. Snížení denní spavosti a únavy po zavedení terapie OSA vede nejen k pozitivnímu ovlivnění kvality života pacientů s OSA, ale i k redukci rizika dopravních nehod a jiných úrazů způsobených následky OSA. Zda včasná a dostatečná léčba pacientů s OSA pomocí CPAP sníží i kardiometabolické riziko těchto pacientů, je třeba dále zkoumat.

LITERATURA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
2. Rosolová H. Metabolický syndrom a jeho význam v primární prevenci nemocí s častým výskytem v populaci. *CorVasa* 2011; 53: 249–252.
3. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010; 122: 352–360.
4. Mach E, Baigent C, Catapano AL et al. TaskForceMembers: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2019): 1–78.
5. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(1): e010440.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310–318
7. Mansukhani MP, Covassin N, Somers VK. Apneic Sleep, Insufficient Sleep, and Hypertension. *Hypertension.* 2019; 73: 744–756
8. Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013; 310(22): 2407–2415.
9. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565–571.
10. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 107: 2589–2594.

11. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015; 4(1): 14–18.
12. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1070–1076.
13. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(7): 610–616.
14. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284(23): 3015–3021.

15. Foster GD, Sanders MH, Millman R et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1017–1019.
16. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Statement on Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW/https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/62-idf-consensus-statement-on-sleep-apnoea-and-type-2-diabetes.html
17. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–931.

PŘEDPLAŤTE SI TIŠTĚNOU VERZI INOVOVANÉHO ČASOPISU

tradice
od roku 1955

orientace na lékaře
v ambulancích nemocnic i v terénu

nejnovější poznatky zpracované renomovanými autory
a zacílené na využitelnost pro praxi



NOVÉ RUBRIKY / NOVÝ VZHLED

2 internistické
časopisy nyní
pod jednou
hlavičkou



vychází
8x
ročně

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplementu na rok 2020 je 1040 Kč.

ČASOPIS MŮŽETE OBJEDNAT: e-mailem předplatne@solen.cz telefonem 734 254 064

K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

Vladimír Soška

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, II. interní klinika, LF MU Brno

Vyšetření koncentrace celkového cholesterolu patří k základním a poměrně frekventně stanovovaným analytům v krvi. Výpovědní hodnota tohoto vyšetření je ale omezena jen na několik oblastí: hlavním využitím je odhad desetiletého kumulativního rizika první fatální aterosklerotické příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo jiná okluzivní cévní onemocnění včetně náhlé srdeční smrti) podle tabulek SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), kde se bez znalosti koncentrace celkového cholesterolu nelze obejít. Takto zjištěnou hodnotu rizika lze dále použít pro odhad vaskulárního věku pacienta. Dalšími hlavními oblastmi využití je: orientační posouzení metabolismu lipidů při preventivních prohlídkách; spolu s dalšími ostatními parametry krevních lipidů k diferenciální diagnostice dyslipidemií; v laboratořích pak k výpočtu koncentrace LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu. Pro správnou interpretaci výsledku hladiny celkového cholesterolu je ale většinou nutné zohlednit také přinejmenším hladinu triglyceridů a vzhled séra.

Klíčová slova: cholesterol, chylomikra, triglyceridy, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol.

What is the clinical use of total cholesterol results measurement?

Assessment of total cholesterol concentration is one of the basic and relatively frequently determined blood analytes. However, significance of this parameter is limited to only a few areas: the main one is the estimation of the 10-year cumulative risk of the first fatal atherosclerotic event (myocardial infarction, stroke or other occlusive vascular disease including sudden cardiac death) according to the SCORE tables (Systematic Coronary Risk Estimation), where the knowledge of total cholesterol concentration cannot be dispensed with. This risk value can be also used to estimate the vascular age of the patient. Other main areas of application are: indicative evaluation of lipid metabolism at patient's preventive examinations; along with other blood lipid parameters for differential diagnosis of dyslipidemias; in laboratories to calculate LDL-cholesterol and non HDL-cholesterol concentrations. However, at least triglyceride levels and serum appearance have to be taken into account to correctly interpret the total cholesterol result.

Key words: cholesterol, chylomicrons, triglycerides, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol.

Úvod

Cholesterol je jednou ze základních strukturálních substancí membrán všech živočišných buněk a je také zdrojem pro syntézu dalších sloučenin. Všechny buňky všech tkání a orgánů (s výjimkou bezjaderných erytrocytů) proto dokáží cholesterol pro svoji potřebu syntetizovat a nejsou odkázány na jeho dodávku cestou krevních lipoproteinů.

Protože je molekula cholesterolu ve vodě jen minimálně rozpustná, je cholesterol transportován v krvi jako součást lipoproteinových částic. Všechny typy lipoproteinů (LP) nesou cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy

a bílkoviny (apolipoproteiny) v různém vzájemném poměru a v různé kvantitě, jednotlivé LP se ale od sebe liší z hlediska složení, fyziologických funkcí, vlastností a aterogenity (1). Při stanovení koncentrace celkového cholesterolu (T-CH) v krvi je změřeno množství cholesterolu ve všech krevních LP bez ohledu na jejich složení, vlastnosti a aterogenitu. Výpovědní informace o výsledku měření T-CH proto může být u různých pacientů odlišná, i když mají koncentraci T-CH stejnou. Pro interpretaci výsledku T-CH a pro další postup v terapii pacientů je proto nutné zohlednit i další parametry, především hladinu triglyceridů (TG) a informaci o ev. chylositě séra.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, II. interní klinika, LF MU Brno, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 49–51

Článek přijat redakcí: 11. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 16. 12. 2019

Metabolismus lipoproteinů v krvi

Vstupní branou do organismu pro cholesterol jsou enterocyty, které syntetizují chylomikra (CL). Ta obsahují velmi výraznou převahu TG nad cholesterolem. V krevních kapilárách tukové a svalové tkáně je z nich odštěpena většina TG a zbytky chylomiker, neboli CL remnanta, nesoucích převahu cholesterolu nad TG, jsou vychytány v hepatocytech. V hepatocytech jsou syntetizovány LP o velmi nízké hustotě (VLDL), které obsahují (podobně jako CL) výrazně více TG než cholesterolu. V kapilárách především tukové a svalové tkáně je z nich odštěpena velká část TG a vznikají z nich LP o střední hustotě (IDL), ve kterých je molární poměr mezi TG a cholesterolem přibližně 1 : 1. IDL jsou poté buď vychytány v hepatocytech, nebo jsou z nich účinkem jaterní lipázy odštěpeny další TG a vznikají z nich LP o nízké hustotě (LDL), nesoucí prakticky výlučně cholesterol a jen zanedbatelné množství TG. LP o vysoké hustotě (HDL) mají původ především v hepatocytech a po akvizici cholesterolu z periferních tkání a z ostatních krevních LP jsou vychytány v hepatocytech (2).

Základní pojmy, související se stanovením koncentrace cholesterolu

Z hlediska fyziologie je zavádějící hovořit o více typech cholesterolu, jako je LDL-cholesterol (LDL-CH) nebo HDL-cholesterol (HDL-CH): jde o stále tutéž molekulu cholesterolu, která může být nesena v průběhu času postupně v CL, VLDL, IDL, LDL a HDL a která je navíc průběžně přenášena v krevním řečišti i navzájem mezi jednotlivými typy LP. „LDL-CH“ je z hlediska formálního cholesterolem, který je právě v okamžiku odběru krve nesen v částicích LDL; „HDL-CH“ je cholesterol, nesený v momentě odběru krve v částicích HDL. Současně je v krvi vždy přítomen „VLDL-cholesterol“ (VLDL-CH), nesený v částicích VLDL. Přítomen může být dále „IDL-cholesterol“ (IDL-CH) v částicích IDL a poměrně často je přítomen také „CL-cholesterol“ (CL-CH) nesený v CL nebo jejich remnantech. Protože jsou ale formulace „LDL-cholesterol“ a „HDL-cholesterol“ v klinické praxi zažitá pojmy, budou tak používány i tomto textu.

Zastoupení cholesterolu v lipoproteinových frakcích v krvi

V krvi jsou přítomny ve významném množství vždy nejméně tři třídy LP současně: VLDL, LDL a HDL. Je-li odběr krve proveden po 10–12 hodinách lačnění a není-li přítomna žádná porucha metabolismu lipidů, bývá množství IDL a CL v krvi zanedbatelné. Za této fyziologické situace je v krvi nesen asi 60–70 % cholesterolu v LDL, zbytek pak ve VLDL a HDL. Koncentrace T-CH za této fyziologické situace koreluje velmi dobře s koncentrací LDL-CH (1). A protože v krvi jsou přítomny současně vždy VLDL, platí že: celkový cholesterol = VLDL-CH + LDL-CH + HDL-CH (3).

Koncentrace T-CH proto nikdy nemůže být pouhým součtem koncentrace LDL-CH a HDL-CH, jak často předpokládá laická veřejnost.

Výše uvedené vztahy ale neplatí u pacientů s některými typy dyslipoproteinemií a/nebo pokud není proveden odběr krve po standardní době lačnění. Je-li sérum chylózní (a je vysoká koncentrace TG), bývá množství částic CL a jejich remnant v krvi velmi významně zvýše-

no a množství CL-CH může významně převyšovat množství LDL-CH. Nebude proto spolu korelovat koncentrace T-CH a koncentrace LDL-CH, ani nebude platit, že $T-CH = VLDL-CH + LDL-CH + HDL-CH$, protože je nutné přičíst ještě CL-CH. A protože CL nemají aterogenní potenciál, nemívá v tomto případě ani velmi vysoká hladina T-CH výpovědní hodnotu o riziku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

U osob se zvýšenými TG ale bývá častěji velmi významná část (někdy i většina) cholesterolu nesena ve VLDL (velmi vzácně v IDL u tzv. dysbetalipoproteinemie), takže ani v tomto případě nebude koncentrace LDL-CH korelovat s koncentrací T-CH. Vysoká hladina T-C v tomto případě může (ale nemusí) mít výpovědní hodnotu o riziku ASKVO (viz dále).

Interpretace výsledku měření celkového cholesterolu

Z výše uvedeného je zřejmé, že pro správné zhodnocení významu výsledku koncentrace T-CH je vždy nutné znát přinejmenším 2 další informace: jaká je hladina TG, a jaký je vzhled séra (plazmy). Zvýšená hladina TG přináší informaci o tom, že v krvi je zvýšené množství LP nesoucích nejen TG (většinou jde o VLDL, nebo CL), ale také cholesterol, přičemž významná část cholesterolu může být nesena v jiných LP, než jsou LDL. Nejčastější varianty se zvýšenou hladinou T-CH jsou následující:

a) Je-li sérum chylózní a TG velmi vysoké (nad 9–10 mmol/l), je velmi pravděpodobné, že příčinou je vysoké množství CL. Tento fenotyp ale může být ale způsoben i tím, že hepatocyty vytváří velmi velké a atypické částice VLDL, které se podobají CL a mají i podobné vlastnosti. Typicky je to např. při abúzu alkoholu, resp. alkoholovém excessu, nebo při závažné dekompenzaci diabetu. Velmi vzácně může jít o geneticky dané onemocnění s neschopností lipolýzy CL a VLDL v kapilárách periferních tkání. Ve všech těchto případech je většina cholesterolu v krvi nesena v LP, které nemají aterogenní potenciál a ani velmi vysoká hladina T-CH nemá výpovědní hodnotu o riziku ASKVO. Koncentrace LDL-CH zde nebývá významně zvýšena a pacienti s tímto typem dyslipidemie jsou ohroženi především akutní pankreatitidou (4).

b) Pokud je koncentrace TG zvýšena v rozmezí 1,8–9,0 mmol/l (sérum může někdy být zkalené), bývá to způsobeno obvykle zvýšeným množstvím částic VLDL, které nesou významné množství cholesterolu, které se ale svoji velikostí, složením a vlastnostmi nemusí zásadně lišit od fyziologických VLDL. Menší částice VLDL mohou pronikat do cévního endotelu a potencovat rozvoj aterosklerózy, i když výrazně méně, než částice LDL. Zvýšená koncentrace T-CH u těchto pacientů sice nemusí korelovat s LDL-CH, ale přináší většinou informaci o zvýšeném riziku ASKVO (5).

c) Pokud je koncentrace TG fyziologická (do 1,7 mmol/l), znamená to, že TG jsou v krvi nesené pouze v částicích VLDL, které mají fyziologickou velikost i složení a je jejich fyziologické množství. V tomto případě je většina krevního cholesterolu nesena v LDL a zvýšená hladina T-CH proto velmi dobře koreluje s LDL-CH. Hladina T-CH v tomto případě má prakticky stejnou výpovědní hodnotu stran rizika ASKVO jako koncentrace LDL-CH.

d) U osob s velmi vysokou hladinou HDL-CH (nad asi 2,0–2,5 mmol/l) je vhodné při interpretaci výsledku T-CH vzít v úvahu, že významná část cholesterolu v krvi je nesena v částicích HDL. Ty nemusí, ale

mohou zvyšovat riziko ASKVO (4). Koncentrace T-CH proto ani zde nebude dobře korelovat s koncentrací LDL-CH a při posuzování rizika pacienta je lépe se řídit hladinou LDL-CH, ať již vypočtenou, nebo změřenou.

K čemu lze využít koncentraci T-CH v běžné klinické praxi

1. Hlavním využitím je odhad desetiletého rizika první fatální ASKVO dle tabulek SCORE, které není možné bez znalosti koncentrace T-CH provést (4). Zjištěnou hodnotu rizika lze následně použít i pro odhad vaskulárního věku pacienta.

2. K orientačnímu posouzení metabolismu lipidů při preventivních prohlídkách nebo screeningových akcích.

3. Společně s ostatními parametry krevních lipidů a dalšími vyšetřeními k diferenciální diagnostice dyslipidemií.

4. V laboratořích k výpočtu koncentrace LDL-CH a non HDL-CH (ev. i jiných vypočtených parametrů) (4).

Proč tabulky SCORE používají k odhadu rizika pouze celkový cholesterol?

Důvodem, proč systém SCORE pracuje pouze s koncentrací T-CH a nikoliv s LDL-CH, jsou 2 skutečnosti:

a) V epidemiologických studiích, ze kterých se vychází při konstrukci rizika fatální ASKVO pro tabulky SCORE, byl vždy měřen T-CH. Koncentrace LDL-CH nebyly v těchto studiích vždy měřeny a nelze s nimi proto v tabulkách SCORE pracovat.

b) V běžné klinické (i laboratorní) praxi lze koncentraci T-CH (na rozdíl od LDL-CH) změřit vždy u všech osob. Metoda měření T-CH je specifická, mezinárodně standardizovaná a chyba měření je velmi malá.

Některé aspekty stanovení LDL-CH

Měření LDL-CH není mezinárodně standardizováno, používá se několik principů měření, a chyba měření je větší než u T-CH. Relativně

spolehlivý výsledek lze získat (výpočtem nebo měřením) při hladině TG do 4,5 mmol/l. Měření pak je možné získat koncentraci LDL-CH i při hladině TG do cca 12–14 mmol/l, ale výsledek již nemusí být spolehlivý. Při velmi vysokých hladinách TG (nad asi 12–14 mmol/l) by ani „přímé měření“ LDL-CH nemělo být prováděno, protože výsledek nemusí vůbec odpovídat skutečné koncentraci LDL-CH. Platí, že čím je hladina TG vyšší (jinými slovy čím více je v krvi atypických LP nesoucích významné množství cholesterolu), tím je výsledek výpočtu i měření LDL-CH méně spolehlivý (6). Navíc u osob s TG nad 9–10 mmol/l koncentraci LDL-CH znát nepotřebujeme, protože jejich terapie musí být zaměřena v prvé řadě na snížení TG s cílem snížit jejich riziko akutní pankreatitidy. Teprve po poklesu Tg pod 9–10 mmol/l má smysl měřit LDL-CH.

Lze podle koncentrace T-CH nasazovat hypolipidemika?

Základním terapeutickým cílem je snížení LDL-cholesterolu pod cílovou hodnotu dle kategorie rizika konkrétního pacienta, základními léky jsou proto statiny. Kategorizace rizika, volba hypolipidemika a postup v terapii není obsahem tohoto článku, zde proto odkazují na nejnovější Evropská doporučení pro management dyslipidemií (4). V obecné rovině ale platí, že znalost koncentrace T-CH sice stačí k odhadu rizika ASKVO dle tabulek SCORE, nestačí ale k rozhodnutí o dalším postupu v léčbě.

Závěr

Koncentrace T-CH by měla být interpretována vždy v kontextu výsledků měření dalších parametrů, především hladiny TG a informací o chylositě séra. Nesprávná interpretace výsledku by mohla vést k chybnému terapeutickému postupu, ať již z hlediska doporučení vhodných režimových opatření, nebo z hlediska doporučení konkrétní farmakoterapie.

LITERATURA

1. Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepperd J. Lipoproteins in health and disease: Arnold, London; 1999. 1302 p.
2. Soška V. Poruchy metabolismu lipidů - diagnostika a léčba. Praha: Grada Publishing; 2001. 180 p.
3. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019.
5. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 2292–2333.
6. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. Clin Chem 2010; 56: 977–986.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

Michal Vrablík

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V září 2019 prezentovaly evropské společnosti nová doporučení pro management dyslipidemií. V říjnu na ně navázalo stručné Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu, které se k principům nových guidelines hlásí a komentuje je. Doporučené postupy shrnuly komplexně rychle hromadící se poznatky o významu dyslipidemií z hlediska aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Sumarizovala doporučení pro diagnostiku poruch metabolismu plazmatických lipidů. Doplněna a zpřesněna byla stratifikace rizikových kategorií, k nimž přibyla kategorie extrémního rizika. Nově byly upraveny (sníženy) cílové hodnoty pro všechny rizikové kategorie kromě nízké rizikové. Požadavkem nových doporučení je redukce koncentrací aterogenních lipidů vedená intenzivní hypolipidemickou farmakoterapií, jejíž přehled doporučení přináší. Hlavním požadavkem pro klinickou praxi nyní bude implementace guidelines do praxe. Tomuto cíli má sloužit i tento stručný komentář prvních postřehů s prací s novými doporučeními.

Klíčová slova: guidelines, dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, hypolipidemika.

A few notes from reading of the 2019 dyslipidemia guidelines

In September 2019, European companies presented new recommendations for dyslipidemia management. In October they were followed by a brief Statement of the Committee of the Czech Society for Atherosclerosis, which adheres to the principles of the new guidelines and brings comments to these. The recommended procedures summarized the rapidly accumulating knowledge of the importance of dyslipidemia in the field of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVO). It summarized recommendations for the diagnosis of disorders of plasma lipid metabolism. The stratification of risk categories was added and refined, to which the extreme risk category was added. Newly adjusted (reduced) target values for all risk categories except low risk. A new recommendation is the reduction of atherogenic lipid concentrations, led by intensive hypolipidemic pharmacotherapy, the review of which provides recommendations. The main requirement for clinical practice will now be the implementation of guidelines into practice. This objective should also serve this brief commentary on the first observations with the work with new recommendations.

Key words: guidelines, dyslipidemia, cardiovascular risk, atherosclerosis, hypolipidemics.

Nejnovější verze doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií vypracovaná zástupci evropských společností byla představena v září 2019 a dočkala rychle i svého českého souhrnu v podobě Stanoviska výboru ČSAT (1, 2). Materiály bychom tedy měli, nyní je nejdůležitější je uvést do praxe. Co by nám tedy nemělo z tohoto obsáhlého dokumentu uniknout a které novinky mohou být z praktického hlediska nejdůležitější?

KVO NEBO ASKVO?

Doporučení poprvé zavádějí **termín kardiovaskulární onemocnění aterotrombotické etiologie** nebo kratší verzi aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) místo obecnějšího termínu kardiovaskulární onemocnění (KVO).

KORSPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., michal.vrablik@athero.cz

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, U Nemocnice 504/1, 128 00 Praha

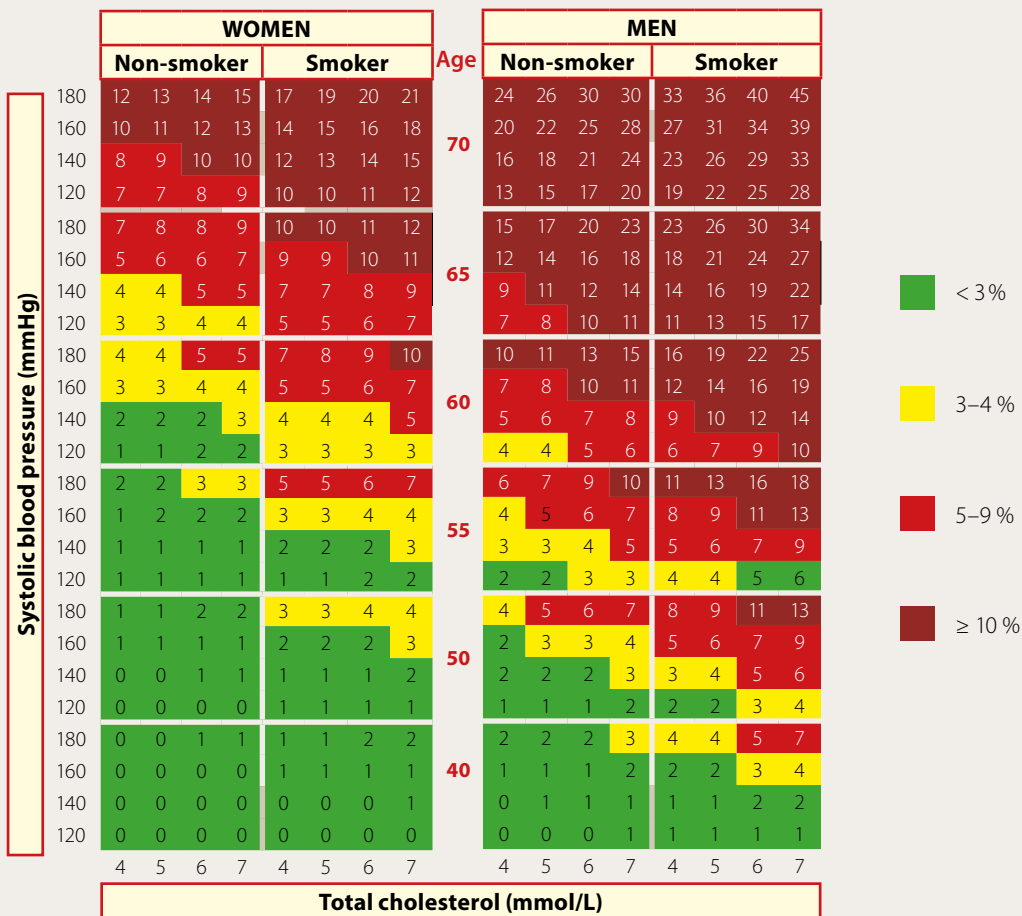
Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(1): 52–59

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2020

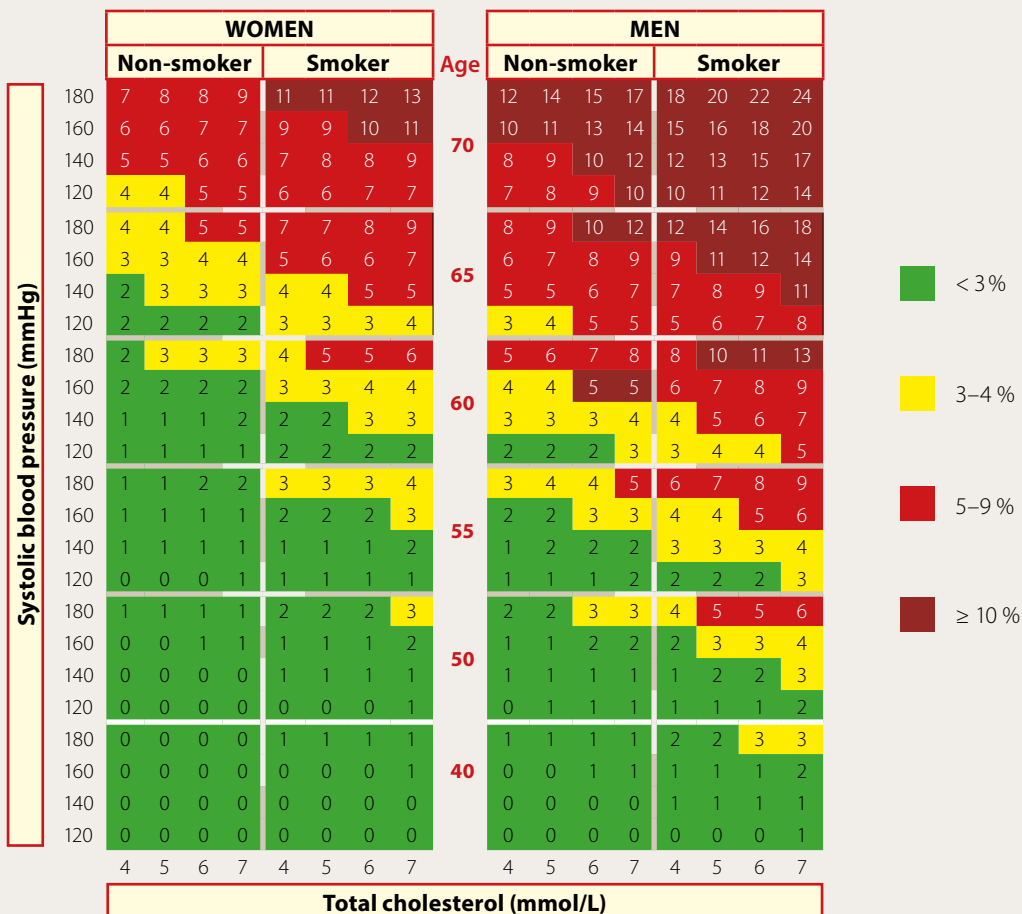
Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2020

Obr. 1. Tabulky SCORE pro regiony s vysokým a nízkým rizikem úmrtí z KV příčin

SCORE Cardiovascular Risk Chart
10-year risk of fatal CVD
High-risk regions of Europe

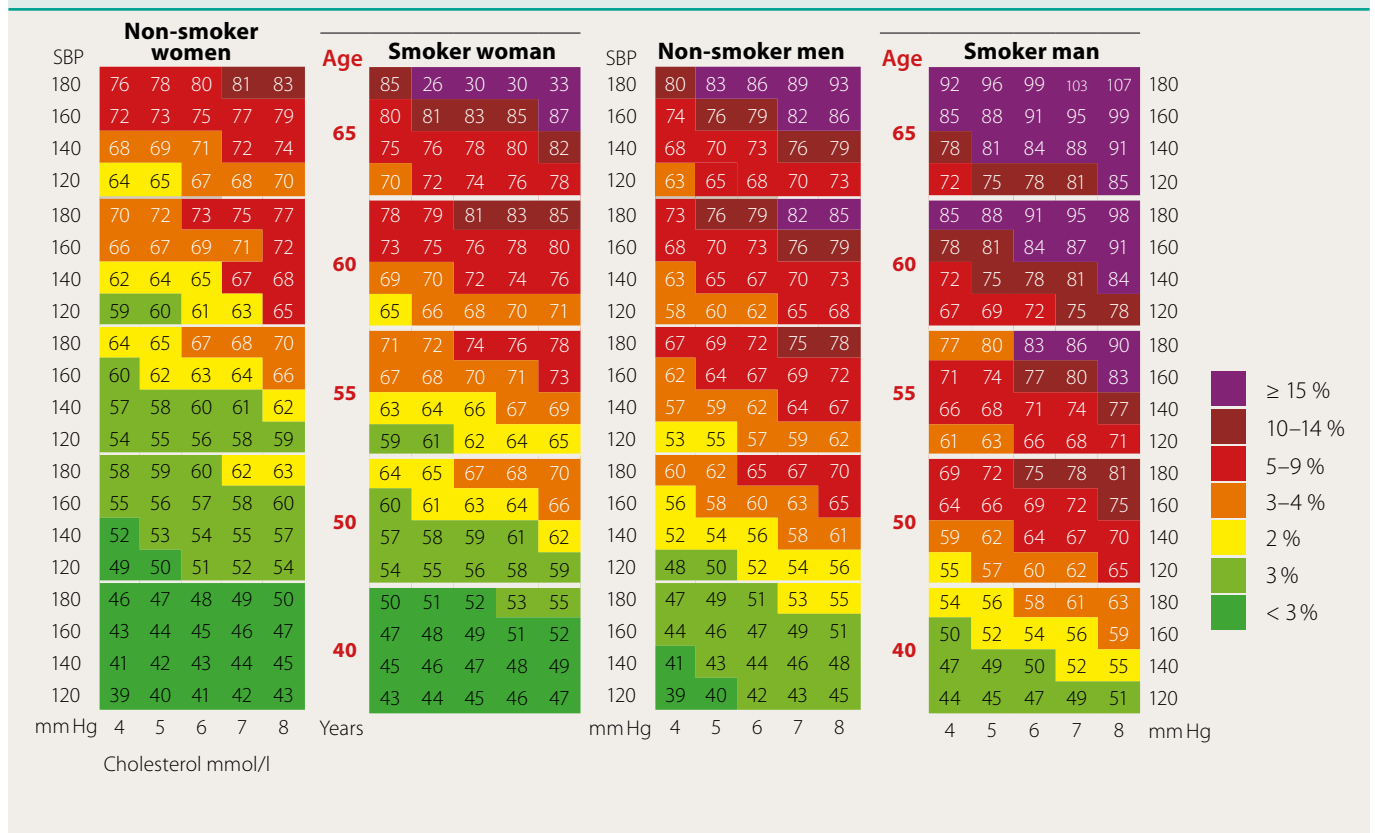


SCORE Cardiovascular Risk Chart
10-year risk of fatal CVD
Low-risk regions of Europe



Nová doporučení se také vrací k limitaci využitelnosti systému SCORE pro komunikaci rizika u mladších osob. Připomínají delší dobu známý koncept vaskulárního věku. Ten lze odečíst z tabulky SCORE. Nejprve stanovíme riziko vyšetřované osoby podle SCORE a pak vyhledáme stejně rizikového jedince s optimální konstelací rizikových faktorů ve vyšší věkové kategorii. Kromě tohoto systému existují i tabulky, které přímo uvádějí vaskulární věk (Obr. 2). Koncept vaskulárního věku může být velmi praktickou pomůckou při komunikaci o KV riziku a nutnosti intervence s mladšími pacienty, jimž zjištění, že jejich SCORE riziko je nízké, může falešně poskytnout důvod pro setrvání u nezdravého životního stylu, případně k odmítání farmakoterapie.

Obr. 2. Tabulka SCORE přepočtená na vaskulární věk



KVO NEBO ASKVO?

Jde o zdánlivě minimální změnu, ale má zásadní význam. Jednoznačně tak vymezuje skupinu chorob, které souvisí s a jsou podmíněna aterosklerózou. A s ohledem na fakt, že dodávka cholesterolu zprostředkovaná aterogenními lipoproteiny nadále představuje zásadní podmínku pro vznik a rozvoj aterosklerózy, jednoznačné vymezení podskupiny oběhových chorob, které jsou s ní příčinně spojeny, zjednodušuje formulaci jednotlivých tvrzení a zpřesňuje je (3). Přesnější definice také limituje opakované argumenty, že některé choroby oběhu intervencí dyslipidemie ovlivnit nelze, což „cholesteroloví skeptici“ občas používají jako důkaz nesprávnosti cholesterolového principu.

STANOVENÍ RIZIKA

Nová doporučení přinesla mírnou inovaci tabulek SCORE. Nadále pro výpočet rizika používáme známou sadu základních rizikových faktorů, ale koncentrace celkového cholesterolu v aktualizované verzi dosahuje „pouze“ 7 mmol/l, tedy o jeden milimol méně, než jsme byli zvyklí dosud. Důvodem je, že hladina LDL-C 8 mmol/l musí vést k podezření na možnost familiární hypercholesterolemie (FH), jejíž přítomnost automaticky staví pacienta do kategorie vysokého nebo velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Navíc tato změna může být další možností, jak připomenout možnost FH při příležitostech stanovení KV rizika v praxi. Připomeňme, že každá taková příležitost k časnému stanovení diagnózy FH je vítaná, neboť časnou diagnózou a léčbou můžeme předejít manifestaci aterosklerotických příhod a KV úmrtí v této populaci (4). Druhou podstatnou změnou při stanovení rizika úmrtí z KV příčiny pomocí modelu SCORE představuje extenze tabulek do 70 let věku. Tu umožnila rekaliibrace dat z modelu SCORE. Při pohledu na tabulku pro populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kterou máme používat i v Česku, se ale musíme zamyslet nad praktickým dopadem této změny. Jen velmi malé procento osob ve věku 65–70 let totiž má jiné než nejvyšší cévní riziko. Tuto změnu můžeme považovat za významnou zvláště pro země s nízkou mírou populačního kardiovaskulárního rizika (Obr. 1).

RIZIKOVÉ KATEGORIE

Nové doporučené postupy setrvaly u čtyř základních kategorií kardiovaskulárního rizika, které zavedla předchozí guidelines z roku 2016 (5). Přesněji však vymezují situace řadící pacienty do jednotlivých skupin. Do kategorie velmi vysokého rizika nově řadí pouze nemocné s ICHS dokumentovanou pomocí zobrazovacích metod se stenózou minimálně dvou epikardiálních věnčitých tepen nad 50 % průsvitu. Tento požadavek vyplývá z pozorování rozdílné prognózy nemocných s různým stupněm koronárního postižení a toto „zprůsnění“ zobrazovacích kritérií tedy podporují data (6). Na druhou stranu, přítomnost aterosklerotického tepenného postižení jakéhokoli stupně (i bez hemodynamicky významného zúžení), lze považovat za důležitou informaci (spolu)určující riziko. Navíc, s ohledem na obtížnost kvantifikace zobrazovacích nálezů, se tento nově postulovaný požadavek jeví jako příliš omezující. Jistě by nebylo dobré, aby nález aterosklerotických změn se stenózami 30–40 % na více koronárních tepnách vedl k představě, že jde o nezávažný nález, který nezasluhuje maximální možnou intervenci. Doporučení tento přístup zmírňují ponecháním benevolentního přístupu k hodnocení aterosklerotických změn zjištěných při duplexním ultrazvukovém vyšetření periferních tepen. Podobně jako ve verzi guidelines z roku 2016 se za ekvivalent velmi vysokého rizika považuje nález významných aterosklerotických změn. Doporučení záměrně neurčují blíže, co má být považováno za významnou změnu, protože ta musí být vztažena k věku a dalším charakteristikám vyšetřovaného. Přítomnost aterosklerotického plátu bez hemodynamické významnosti u 40letého pacienta představuje významnou změnu, tentýž nález ve věku 80 let bude mít zcela jiný význam pro prognózu nemocného i kategorizaci jeho rizika.

Kromě známých čtyř kategorií rizika zavádějí guidelines ve své verzi 2019 také novinku: **kategorii nejvyššího nebo extrémního rizika**. Definiují ji jako opakování atherotrombotické cévní příhody do dvou let od první události při již zavedené léčbě. U těchto pacientů doporučují autoři guidelines maximální intenzitu hypolipidemické terapie se snahou o dosažení velmi nízkých lipidových koncentrací.

Tab. 1. Kategorie kardiovaskulárního rizika podle doporučení ESC/EAS 2019

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Klinicky nebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO). ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK. Za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově	Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥180/110 mm Hg	Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1%
DM s orgánovým postižením, anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let	Pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5	
CKD 4. a 5. stupně (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥10 let nebo s dalším rizikovým faktorem		
Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10%	CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m ²)		
FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10%		

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; AKS – akutní koronární syndrom; TK – krevní tlak; CABG – coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass); CKD – chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin); CT – počítačová tomografie; KVO – kardiovaskulární onemocnění; DM – diabetes mellitus; eGFR – estimated glomerular filtration rate (odhadovaná glomerulární filtrace); FH – familiární hypercholesterolemie; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; IM – infarkt myokardu; PCI – perkutánní koronární intervence; SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation; TC – celkový cholesterol; TIA – tranzitorní ischemická ataka.
Podle: Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Epub ahead of print.

CÍLOVÉ HODNOTY

Jako vždy nejvíce očekávanou, kritizovanou i diskutovanou částí lipidových doporučených postupů jsou cílové hodnoty stanovené pro koncentrace aterogenních lipidů. V aktuální verzi guidelines najdeme tři parametry s uváděnou cílovou hodnotou: tradiční LDL-cholesterol zůstává primárním léčebným cílem, non-HDL-cholesterol a nově též koncentrace apolipoproteinu B. Posledně jmenovaný ukazatel představuje nejcitlivější marker rizika souvisejícího s plazmatickými lipidy a lipoproteiny, neboť jeho koncentrace dokumentuje celkové množství všech aterogenních lipoproteinů v séru. Doporučení poprvé uvádějí apoB jako možnou alternativu LDL-cholesterolu ve zdravotních systémech, které si stanovení koncentrace tohoto apoproteinu mohou ekonomicky dovolit (pozn. cena vyšetření účtovaná zdravotní pojišťovně v ČR je kolem 100 Kč). Navíc apoB je stanovováno dobře standardizovanými metodikami a, na rozdíl od LDL-C, dobře predikuje riziko i u pacienta léčeného statinem. Nevýhodou může být kromě ceny také nutnost zavedení této novinky do klinické praxe včetně pečlivého vysvětlení významu apoB a způsobu jeho použití při terapeutických rozhodnutích. Přehled cílových hodnot podle aktualizovaných doporučených postupů uvádí tabulka 2.

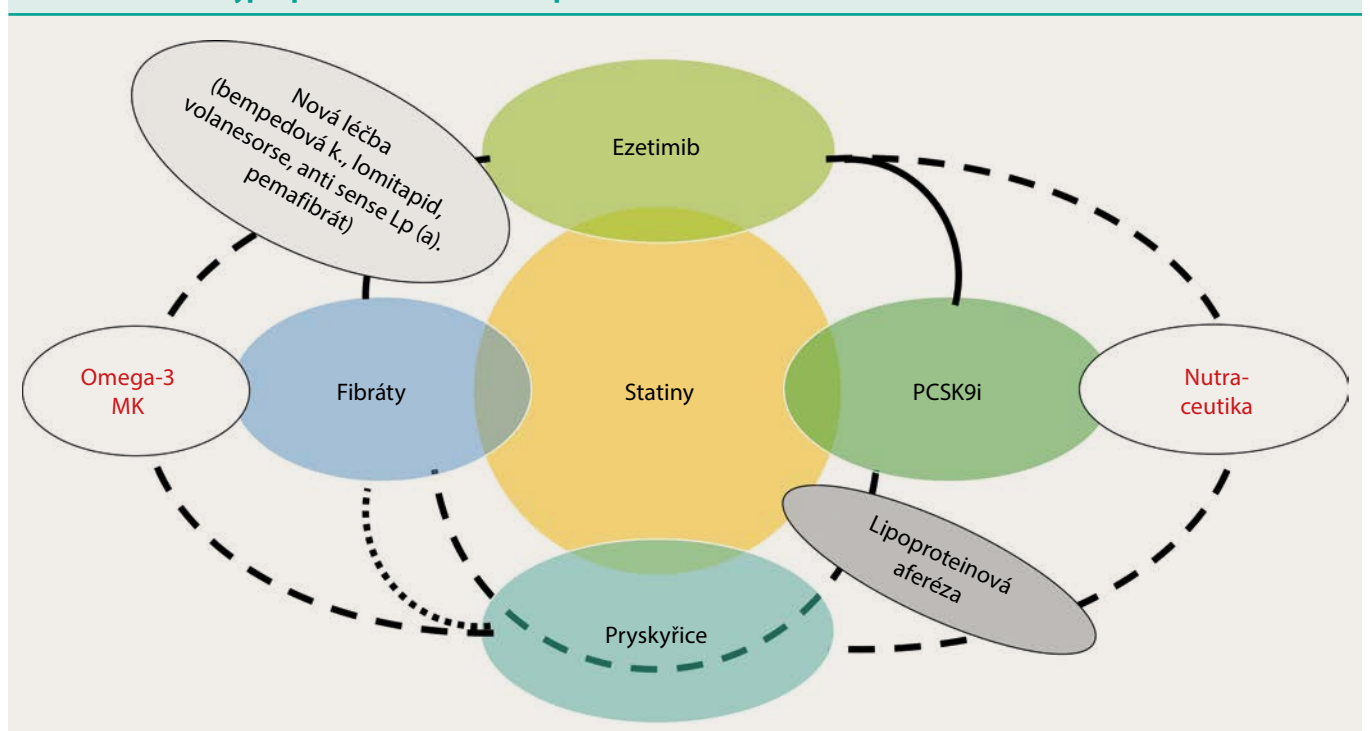
Pohled na v tabulce 2 prezentovaná čísla nás ujistí, že trend snižování doporučených léčebných cílů pokračuje. Důležitou změnu představuje změna spojky v textu doporučení. Místo v minulosti doporučovaného dosažení cílové hodnoty podle rizikové kategorie nebo alespoň snížení LDL-C o 50 %, nelze-li cíle dosáhnout, nová verze guidelines požaduje dosažení cílové hodnoty a současně minimálně 50% pokles hladin LDL-C. Tento požadavek vychází ze známého faktu, že benefit z hypolipidemické intervence je vázaný na absolutní míru snížení LDL-C. Obrazem tohoto pravidla je, že při srovnání dvou pacientů, u nichž se podaří dosáhnout cílové koncentrace LDL-C, mají větší benefit ti, kteří současně mají snížení LDL-C o více než 50 % (7).

Obecně **snížení cílových hodnot** zdůvodňují výsledky recentních klinických studií, které doložily prohlubující se benefit při dalším poklesu koncentrací aterogenních lipidů. Byly to především projekty s PCSK9 inhibitory umožňující dosažení velmi nízkých koncentrací LDL-C, u nichž sledujeme další potvrzení LDL principu, čím níže, tím lépe. Ani při poklesu hladin LDL-C pod 0,5 mmol/l nepozorujeme zatím žádné nové nebo nečekané nežádoucí účinky léčby (8, 9).

Tab. 2. Cílové hodnoty plazmatických lipidů a lipoproteinů podle doporučení ESC/EAS 2019

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non- HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

Obr. 3. Možnosti hypolipidemické farmakoterapie v roce 2020





LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

DVA RIZIKOVÉ FAKTORY – JEDNO ŘEŠENÍ



**PRVNÍ FIXNÍ TROJKOMBINACE
V LÉČBĚ HYPERTENZE A DYSLIPIDÉMIE**



1× DENNĚ



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

Zkrácená informace o přípravku LIPERTANCE® 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Složení:** Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **INDIKACE:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemí nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** U pacientů současně užívajících elbasvir/grazoprevir, nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení), současné užívání s antivirovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C**, závažná hypertenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce výtokového traktu levé komory (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **UPOZORNĚNÍ: Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významně zvýšené hladiny CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir** atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirových k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. **Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu.** U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzií odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou stenózou v oblasti výtokového traktu levé komory. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací ury a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů na hemodialýze: dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínosu a rizika. **Anafylaktoidní reakce během aferýzy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizační léčby jedem blanokřídých (včely, vosy):** reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). **Duální blokáda RAAS** se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s **primárním hyperaldosteronismem** obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** Lipertance obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **INTERAKCE:** Kontraindikace: Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir**. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolaktol), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≤ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus). **Kombinace vyžadující určitou opatnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, viladagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, cyklosporin, takrolimus, antihypertenziva a vasodilatancia. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **FERTILITA:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozvy. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauceze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, porucha zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyzradování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únavy, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinítida, eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypoestezie, amezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina ury a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné:** trombocytopenie, stavby zmatenosti, periferní neuropatie, cholelitiáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů**, tendonopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, akutní renální selhání, lupus-like syndrom**. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén**. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIAHD (syndrom nepříměné sekrece antidiuretického hormonu). SIAHD lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **PŘEDÁVKOVÁNÍ. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kalciových kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **VELIKOST BALENÍ:** Krabička obsahuje 10 (pouze pro silu 10/5/5 mg), 28, 30, 84 obaly na tablety po 28 tabletách), 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) nebo 100 potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI: LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 1.11.2019. Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier, s. r. o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipertance



DOPORUČENÍ PRO LÉČBU DYSLIPIDEMIE

Z nově postulovaných cílových hodnot vyplývá, že hlavní doporučení pro léčbu se nese **ve znamení vysoké intenzity**. Základem léčby zůstávají statiny, konkrétně neúčinnější molekuly atorva- a rosuvastatin, které v maximálních dávkách samy vedou k poklesu LDL-C o 50 %. K dosažení léčebných cílů budeme však mnohem častěji používat kombinační léčbu s ezetimibem, který dostává v nových doporučeních nejvyšší třídu doporučení při druhé nejvyšší úrovni důkazů. Ani kombinace statinu s ezetimibem nebude dostatečná k dosažení cílových hodnot u velmi vysoce a vysoce rizikových. Logickým směrem eskalace léčby je zařazení inhibitoru PCSK9. Kombinace maximální dávky statinu s ezetimibem a PCSK9 inhibitorem nabízí možnost snížení LDL-C přibližně o 85 %, a dovoluje tak dosažení léčebného cíle u vysokého procenta nemocných. Na tomto místě připomeňme zcela zásadní rozdíl mezi odbornými doporučeními a podmínkami úhrady (10). Doporučené postupy shrnují současný stav poznání a na jeho základě formulují tvrzení pro použití léčebných intervencí v závislosti na klinickém kontextu. Podmínky úhrady stanovuje regulátor. Ten také bere v úvahu „důkazní materiál“ z klinických hodnocení i doporučení odborných společností, ale dalším důležitým kritériem pro formulaci úhradových podmínek jsou ekonomické parametry. V praxi proto podmínky úhrady představují podmnožinu skupin pacientů, pro které jsou dané léčebné intervence považovány za vhodné odbornými doporučeními.

V odstavcích doporučených postupů věnovaných léčbě najdeme i další skupiny léčiv pro **intervenci hypertriglyceridemie**. Fibráty nezměnily svou pozici a jejich místo nadále zůstává převážně v kombinaci se statinem u osob s trvajícím hypertriglyceridemií při zavedené léčbě statinem. S ohledem na nedávno publikovaná data o omega-3 mastných kyselinách ze studie REDUCE-IT guidelines uvádějí i možnost použití vysokých dávek těchto léčiv z indikace hypertriglyceridemie (11). Relativně velká část doporučení se věnuje novinkám v oblasti hypolipidemické farmakoterapie, která se nachází v různých fázích klinického výzkumného programu. Možnosti léčby se tak otevrou i pacientům, kteří v současné době netolerují žádnou dostupnou farmakologickou léčbu. Pro ostatní se rozšíří šance na dosažení ambiciózních léčebných cílů pomocí kombinačních farmakologických režimů. Aktuální možnosti hypolipidemické farmakoterapie schematicky uvádí obrázek 2.

DOPORUČENÍ PRO MANAGEMENT DYSLIPIDEMIÍ V PRAXI

Nejtěžší částí tvorby nových doporučených postupů zůstává jejich implementace do klinické praxe. Nová verze guidelines pro management dyslipidemií nepřinesla revoluci, ale přece jenom obsahuje řadu novinek a změn, s nimiž se budeme muset naučit pracovat. Některé novinky můžeme začít používat snadno a bezodkladně, jiné budou vyžadovat jejich začlenění do softwarových systémů či změnu spektra požadovaných laboratorních vyšetření. V každém případě nová doporučení vždy přivedou pozornost k tématu a shrnou aktuální poznatky z výzkumných laboratoří i klinického výzkumu do přehledu, který lze používat jako referenci. Tyto funkce doporučení ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu poruch metabolismu plazmatických lipidů plní beze zbytku. Na nás tedy zbývá jejich přenesení do klinické praxe.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416.

LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Vrablík M, Piřha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Atheroreview* 2019, 4(3): 126–137.
3. Sořka V, Karásek D, Blaha V et al. Souhrn konsenzu EAS týkajícího se kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními zpracovaný výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lek.* 2019; 64(12): 1124–1128.
4. Vrablík M, Freiburger T, Blaha V, Sořka V, ČEŠKA R. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemí. *Hypertenze a KV prevence*, 2015, 4, p. 44–48.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
6. Townsend N, Lauren Wilson I, Prachi Bhatnagar et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal* (2016) 37, 3232–3245.
7. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL Cholesterol Reduction or Attained LDL Cholesterol Level or Both for Prognosis? *Am J Med.* 2016 Apr; 129(4): 384–391.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
10. Čeřka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lek.* 2019; 64(12): 1131–1136.
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3; 380(1): 11–22.

Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

Vladimír Tuka, jr.¹, Vladimír Tuka²

¹Centrum zátěžové kardiologie, 2. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

²NeuroLeadership, s. r. o., Praha

Zdravý životní styl tvoří základ léčby většiny civilizačních onemocnění. Změnit životní styl, tj. denní návyky, je však pro většinu z nás obtížné. Chceme-li motivovat pacienta ke změně životního stylu, základem je vztah důvěry. Chceme-li si získat důvěru pacienta, klíčovým předpokladem je, že mu věříme. Abychom opravdu věřili, potřebujeme naslouchat světu pacienta, zajímat se o vidění problému – situace ze strany pacienta. V textu jsou stručně nastíněny strategie, jak motivovat pacienta ke změně životního stylu.

Klíčová slova: životní styl, motivace, návyk, civilizační onemocnění.

How to motivate patient to lifestyle change?

A healthy lifestyle forms the basis for the treatment of most civilization diseases. However, changing our lifestyle, i.e. daily habits, is difficult for most of us. If we want to motivate patients to change their lifestyle, then the relationship is trust. If we want to gain the patient's trust, the critical assumption is that we trust him. To honestly believe we need to listen to the patient's world, be interested in seeing the problem – the situation on the part of the patient. The text briefly outlines strategies on how to motivate a patient to change their lifestyle.

Key words: lifestyle, motivation, habit, civilization diseases.

Úvod

Během tisíců let evoluce se člověk vyvinul, aby odolával nepříznivému prostředí. Zdroje energie – potrava, byly vzácné a k jejich získání bylo potřeba vynakládat setrvale velké množství energie. Navíc nebyly žádné průmyslově připravované potraviny s přidanou solí a jednoduchými cukry (1). Udržet si motivaci k pohybu a k tomu, aby se člověk nepřejídal, bylo snadné. Ve hře bylo přežít. V dnešní době máme potravu k dispozici na klik počítačovou myší a do práce nás doveze vlak či auto. Rozhodovat se k životnímu stylu, na který je naše tělo adaptováno, již není tak jednoduché a přímočaré.

Nicméně zdravý životní styl tvoří základ léčby většiny civilizačních onemocnění. Pokud jedinci dodržují pravidla zdravého životního stylu, dožívají se vyššího věku, mají nižší riziko, že se u nich rozvine nádorové onemocnění (2). Režimovými opatřeními je možno předejít až 80 % všech akutních infarktů myokardu (3).

Změnit životní styl, tj. denní návyky, je však pro většinu z nás obtížné. V následujícím textu se pokusíme nastínit možnosti, jak pacientům ve změně životního stylu pomoci.

Základem je vztah důvěry

Tak jako pro své přežití člověk vždy potřeboval dostatek potravy, tekutin, tepla, úkrytu před nepohodou a strategie, jak uniknout krvežíznivým šelmám či jedovatým plazům, tak se potřeboval velmi dobře orientovat ve složitých vztazích s příslušníky své tlupy. K tomu sloužily a slouží primární, univerzální sociální a psychologické potřeby, které nás ženou ode všeho, co brání jejich naplňování, ke všemu, co naopak jejich rozkvětu prospívá. Není divu, že k těmto primárním sociálním potřebám patří **důvěra**: pocit, že k sobě patříme, že máme něco společného, že si navzájem věříme a respektujeme se. Ve vztazích důvěry náš mozek zpracovává informace podávané tím, komu věříme, jako by se jednalo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D., e-mail: vladimir.tuka@vfn.cz

2. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(1): 60–61

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2019

o naše vlastní: jsme ochotni se nad nimi zamyslet do větší hloubky. Naopak, pokud nám podává informace, byť zásadní pro naše přežití, někdo, komu nevěříme, máš mozek se jimi zabývá povrchně a stejně tak povrchně je ukládá do paměti. Nedivme se, že i ty nejlepší rady některých lékařů nedostávají sluchu a následování pacienti.

Chceme-li si získat důvěru pacienta, **klíčovým předpokladem** je, že mu věříme. Věříme, že je (sám) schopen zvládnout, co před ním stojí a co po něm vyžaduje léčebná kúra. Když říkáme věřit, tak to znamená **opravdu věřit**, nejen jen tak, slovně. Pacient okamžitě pozná, jak je to doopravdy.

Abychom **opravdu věřili** potřebujeme **naslouchat** světu pacienta, být všímaví k tomu, co nám sděluje o sobě a svém světě. Pacientův svět je zcela originální, do značné míry odlišný od našeho. Byl vytvořen v průběhu života zejména zkušenostmi, poznáváním, ovlivňováním ze strany okolí i vlastního prožívání. Pacient vždy bude jednat pouze ve svém vlastním světě, protože jiný nezná. Naše názory, rady mu pak připadají často jako „knížecí rady“: „Vám se to říká!“

Když se zajímáme o vidění problému, situace ze strany pacienta, leccos můžeme pochopit, získáváme jeho důvěru a také hlubší chápání toho, co mu navrhujeme. Pak se může nad našimi radami zamyslet a najít si vlastní způsob, jak je vnést do svého života a řídit se jimi. Proto je tak důležité, abychom byli méně imperativní a více kooperativní. Snažili se co nejvíce vtáhnout do změny jeho života samotného pacienta. Jak? **Vhodné otázky** na to, jak on sám uvažuje nad svým léčením, nad dodržováním léčebných postupů, kúry, co on sám a jak chce dělat pro své zdraví. Jeho představy jsou pro něj obvykle důležitější než naše, byť vědou podložené rady. Větší a dlouhodobější dopad na zdraví pacienta bude mít zvýšení denního počtu kroků o 100/den než to, že se pacient bude snažit 1–2 týdny denně ujit 10 000 kroků a pak zjistí, že na to nemá čas, že ho to vlastně nebaví a že to vše dělal „pro lékaře“.

Je užitečné po diskusi získat vlastní **konkrétní závazek** pacienta plnit to, na co sám přistoupil, přišel (a je v souladu s léčebnými procesy, kúrou). Během příštího setkání se k plnění tohoto závazku vracíme a zjišťujeme, jak si vedl. V případě, že se s pacientem dohodneme na, byť dílčí, změně životního stylu, je dobré naplánovat další kontrolu (třebas i telefonickou) časněji, stejně jako když titrujeme medikaci na srdeční selhání. Ptáme se na fakta, co se mu dařilo, kde už je pokrok. Užijte si hodně ocenění: **chválit, chválit, chválit, chválit**.

Nemusíme se tolik (pokud vůbec) věnovat tomu, kde a proč neuspěl. To je minulost a ta se nebude už nikdy opakovat. Naopak bývá smysluplné, aby se pacient zamyslel nad sebou, nad tím, co se o sobě, o svém přístupu ke svému zdraví a zvládnání nových denních rutin, naučil, dozvěděl. Mnohdy je taková diskuse zdrojem cenných poznání a posílení motivace pokračovat. Zjišťuj, že jejich „boj“ nemusí být až tak marný a beznadějný. Zdůrazňujeme **úspěchy pacientů. Zaměření na úspěch vede v mozku k vyplavení dopaminu a k libým pocitům**.

LITERATURA

1. Lieberman DE. The Story of the Human Body: Evolution, Health, and Disease 2013, New York, NY: Pantheon Books.
2. Kerschbaum E, Nussler V. Cancer Prevention with Nutrition and Lifestyle. *Visc Med*, 2019; 35(4): p. 204–209.

Takto bude mít pacient dvojí radost z toho, co dosáhl. A příjemné prožitky bude chtít zopakovat.

Při poskytování zpětné vazby můžeme pomoci pacientům také změnit úhel pohledu na to, co (ne)dosáhli (tzv. reframing). Např. obézní pacient, který se po prodělaném infarktu myokardu rozhodne kromě zhubnutí přestat kouřit. Přichází po měsíci na kontrolu a stěžuje si, že i když na sobě intenzivně zapracoval, píše si jídelníček, snížil denní příjem kalorií, pravidelně chodí (denně ujde 12 000 kroků), ale hmotnost se ne a ne hnout. Ujistění, že už jen fakt, že vydržel nekouřit, je úžasný a pro pacienta „strašně moc“ pozitivní. A to, že nepřibral (jak by se dalo při zanechání kouření očekávat), je také velký úspěch. Pomůžeme tím pacientovi odvrátit pozornost od domnělého neúspěchu (nezhubl jsem) k pohledu na jeho úspěchy (nekouřím a nepřibírám na váze).

V případě, že se pacientovi až tak nedařilo plnit své vlastní závazky, stačí takovou situaci „**normalizovat**“ – je normální, že se nám všechna předsevzetí nedaří plnit. Zejména pokud jde o změnu životního stylu, máme před sebou náročný úkol. K jeho zvládnutí potřebujeme hodně pozornosti a plnou kapacitu našeho mozku. Když jsme unaveni nebo pod vlivem negativních emocí, snadno selžeme. Nikdo není 100% a náš mozek má své vrtochy. Jedno selhání zdaleka neznamená marný boj.

Změna životního stylu je běh na dlouhou trať v délce měsíců, ba i roků. Pokud se zaměříme pouze na konečný výsledek, lehce spadneme do beznaděje, pocitu marnosti. Abychom si udrželi hlavu vztyčenou, dostatečnou motivaci a víru v úspěch, je vhodné odměňovat se **krátkodobými odměnami**, které však samozřejmě nejdou proti dlouhodobým cílům. Dovolit si dopřát něco, co máme rádi, těšit nás, dokáže zpestřit a prosvětlit náš život. K tomu, abychom změnili svůj životní styl, se nemusíme oddávat asketismu, ale žít plný život (pouze bez toho, co nám tolik škodí).

V každodenní praxi se můžeme setkat i s pacienty, u kterých kromě našeho doporučení ke změně životního stylu je nutné přizvat psychologa či psychiatra. Např. mezi pacienty po akutním infarktu myokardu má až polovina pacientů mírné až středně významné známky deprese. I když jim výše zmíněnými přístupy poskytujeme podporu, tak zaléčení deprese včetně odborně vedené psychoterapie již patří do rukou specialistů.

Závěr

Ovlivnění životního stylu představuje základní kámen v léčbě mnoha metabolických onemocnění. Pomoci pacientům s dosažením kýžených změn je v moci každého zdravotníka. Výsledky sice nejsou okamžité, nicméně jsou komplexní a dlouhodobé. Pro detailnější informace o motivaci při změně životního stylu odkazujeme čtenáře např. na knihu **Bez potu** (4). Věřme našim pacientům, že se dokáží změnit, možná že ne dnes, možná ne zítra, třeba až časem, ale potenciál v nich je – ve všech.

3. Åkesson A et al. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014; 64(13): 1299–1306.

4. Segar ML. No sweat: how simple science of motivation can bring you a lifetime of fitness 2015, New York: AMACOM.

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 1

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapátková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
tel.: +420734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
je 1040 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Zkrácená informace o přípravku EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:

Složení: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžně podávaní s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den^{***}. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení), současné užívání s antiviroty gilekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C^{***}, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce^{***}), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění^{***} a Interakce^{***}), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce^{***}), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění^{***}). **Upozornění:**

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormálnízují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo: Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, tipranavir/ritonavir^{***} atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antiviroty k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru^{***}), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM).

Intersticiální plicní onemocnění: Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenze odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile to doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací ury a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. **U pacientů na hemodialýze:** U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užítí poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodennitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jadem blanokřídých), reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelně monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharosa-isomaltasy by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Interakce: **Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir^{***}. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitační, vaskulitida, bronchospasmus, suchý v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šíje, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina ury a kreatininu v krvi, zvýšené tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršené psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů^{***}, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom^{***}, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén^{***}.

Předávkování*: **Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 1. 11. 2019. **Výdej:** Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici u lékárnách na lékařský předpis, od 10/2019. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier, s. r. o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

***pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku**
****všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku**

EUVASCOR
atorvastatin / perindopril arginin



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



Vnitřní lékařství

E-1

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Prevalence and risk factors of T-cell mediated rejection in patients after liver transplantation from deceased donors: a retrospective study over 10 years

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Autoimunitní hepatitida

20 let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu

Monitorovanie a individualizácia liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Úskalí v diagnostice srdeční amyloidózy a možnosti terapie

Bolesti a deformace dolní čelisti – projev fibrózní dysplazie čelisti

RECENZE / REVIEW

Recenzia monografie „Obecná onkológia“

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Založení profesního spolku SAI – sdružení ambulantních internistů, z. s.

NEKROLOG / NECROLOG

Odešel velký člověk a lékař prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Vážení a milí čtenáři Vnitřního lékařství,

vzhledem ke změnám v periodicitě i koncepci tohoto časopisu jsme pro vás navíc připravili elektronickou verzi, která bude součástí každého čísla.

Doplňuje tištěný časopis – nabízí vám další články. Ty prošly stejným recenzním řízením a jsou stejně kvalitní jako texty ve verzi tištěné, která ovšem neumožňuje umístit takové množství článků, které v rámci interní medicíny stojí za publikaci.

E-verze naopak umožňuje publikovat texty rozsáhlejší, s větším množstvím velkých obrázků či grafů; v dalších číslech se v ní můžete těšit i na videa a prezentace z kongresů a výhledově třeba na videokazuistiku...

Pěkné čtení vám přeje

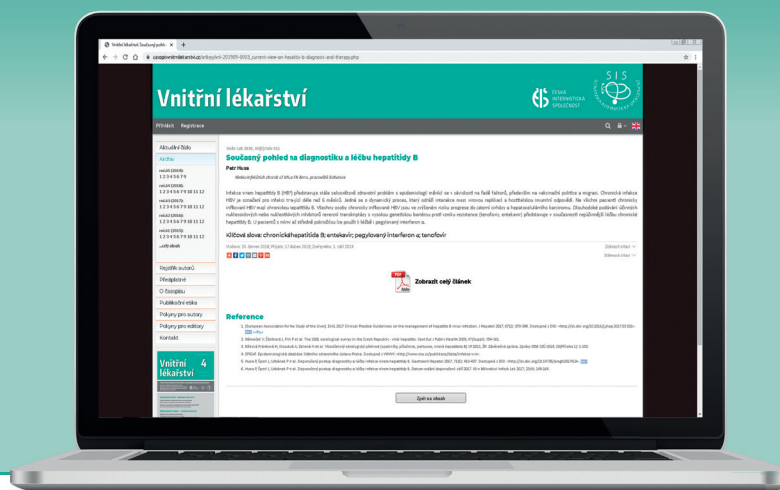
redakce

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Prevalence and risk factors of T-cell mediated rejection in patients after liver transplantation from deceased donors: a retrospective study over 10 years

Prevalence a rizikové faktory T buňkami zprostředkované rejekce u pacientů po transplantaci jater od zemřelého dárce – retrospektivní studie v desetiletém období

Svetlana Adamcová-Selčanová, Lubomír Skladaný, Tomáš Koller - - - - -4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Autoimunitní hepatitida

Autoimmune hepatitis

Petr Urbánek - - - - - 11

Dvacet let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu

20 years of nephrologist's journey into the depths of phosphorus toxicity

Sylvie Dusilová Sulková - - - - - 19

Monitorovanie a individualizácia liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov

Monitoring and tailoring the P2Y12 ADP receptor blocker therapy

Tomáš Bolek, Barbora Korpallová, Lukáš Urban, Jakub Marko, Jakub Benko, Dana Prídavková - - - - - 26

KAZUISTIKY / CASE REPORT

Úskalí v diagnostice srdeční amyloidózy a možnosti terapie

Difficulties in the diagnosis of cardiac amyloidosis and treatment options

Renáta Závodná, Kamil Zeman, Martin Pleva, Milan Kamínek - - - - - 34

Bolesti a deformace dolní čelisti – projev fibrózní dysplazie čelisti

Mandibular pain and deformation as a presentation of fibrous dysplasia of the mandible

Tomáš Křiva, Zdeněk Adam, Marek Brumla, Ctirad Macháček, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák, Luděk Pour, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Zdeněk Král - - - - - 41

RECENZE / REVIEW

Recenzia monografie „Obecná onkológia“

Mária Wagnerová - - - - - 50

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Založení profesního spolku SAI – sdružení ambulantních internistů, z. s.

Miroslava Aszalayová - - - - - 51

NEKROLOG / NECROLOG

Odešel velký člověk a lékař prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

Petr Jakubec - - - - - 52

Prevalence and risk factors of T-cell mediated rejection in patients after liver transplantation from deceased donors: a retrospective study over 10 years

Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Ľubomír Skladaný¹, Tomáš Koller²

¹HEGITO (Division Hepatology, gastroenterology and liver transplantation) of Department Internal medicine II, Faculty of Medicine, Slovak Medical University, FD Roosevelt Hospital, Banská Bystrica, Slovakia

²5th Department Internal Medicine, Comenius University Faculty of Medicine, University Hospital Bratislava Ruzinov, Bratislava, Slovakia

Introduction: T-cell mediated rejection (TCMR) is still one of the most common non-surgical complications following liver transplantation (LTx). **Aims:** To determine the prevalence, risk factors and outcome of TCMR after LTx from deceased donors (DDLT) in a single center. **Methods:** Retrospective analysis; Study interval: May 2008–December 2017. Inclusion criteria: DDLT at this TC; exclusion criteria: patients treated with CyA or basiliximab. Recorded variables: demographics, MELD score, Child-Pugh, etiology, CIT (Cold Ischemia Time), BG (blood groups), tacrolimus (TAC) on 5th day post LTx and at discharge, length of hospital stay (LOS), survival. TCMR was defined histologically, liver biopsy was performed only in patients having an increase in liver function tests or unexplained liver dysfunction. **Results:** 193 patients were included, median age was 53.6, 41.3 % were females, median MELD score 16.0; Child-Pugh score 10. TCMR was diagnosed in 21 patients (11.4 %). The comparison between groups (TCMR and no-TCMR) showed the following differences: age: 54.3 vs 42.3 years ($p = 0.073$); etiology of autoimmune hepatitis (AIH) 33.3 vs 6.7 %, ($p = 0.001$), PSC (Primary Sclerosing Cholangitis) 19.0 vs 6.7 %, ($p = 0.13$). We observed no significant differences among other etiologies, CIT and BG. Level of TAC on the 5th day post LTx was 5.90 [4.00-9.30] vs 4.80 [2.60-7.00] ng/ml ($p = 0.097$); TAC at discharge was 9.00 [6.80-11.3] vs 8.9 [7.50-10.6] ng/ml ($p = \text{NS}$); LOS was 35.0 vs 24.5 ($p = 0.001$). We observed no difference in overall survival between the groups. Multivariate analysis identified independently associated factors with TCMR: AIH (OR = 4.76, 95% CI 1.37-16.46; $p = 0.014$), absence of significant ascites before LTx (OR = 3.15; 95% CI 1.11-8.95, $p = 0.024$) and 5th day TAC level (OR = 0.85, 95% CI 0.73-0.997, $p = 0.045$). **Conclusion:** T-cell mediated rejection diagnosed clinically and confirmed histologically occurred in 21 patients (11.4 %). Etiology of AIH, absence of ascites and lower TAC were independent risk factors for TCMR. TCMR had no impact on overall survival.

Key words: deceased donors liver transplantation, diagnosis, outcome, risk factors, T-cell mediated rejection.

Prevalence a rizikové faktory T buňkami zprostředkované rejekce u pacientů po transplantaci jater od zemřelého dárce – retrospektivní studie v desetiletém období

Úvod: T buňkami zprostředkovaná rejekce (TCMR) je stále jednou z nejčastějších nechirurgických komplikací po transplantaci jater (LTx).

Cíl: Určit prevalenci, rizikové faktory a výsledek TCMR po LTx od zemřelého dárce (DDLT) na jednom pracovišti.

Metodika: Retrospektivní analýza; Interval studie: květen 2008 – prosinec 2017. Kritéria pro zařazení: DDLT v našem transplantčním centru; Kritéria vylučující zařazení: pacienti léčení CyA nebo basiliximabem. Zaznamenané proměnné: demografické

údaje, MELD skóre, Child-Pugh skóre, etiologie, CIT (čas studené ischemie), KS (krevní skupiny), tacrolimus (TAC) 5. den po LTx a při propuštění, délka hospitalizace, přežití. TCMR byla definována histologicky, biopsie jater byla provedena pouze u pacientů se zvýšenou hodnotou jaterních testů nebo neobjasněnou dysfunkcí jater.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 193 pacientů, jejich medián věku byl 53,6; 41,3 % byly ženy; medián MELD skóre byl 16,0; Child-Pugh skóre 10. TCMR byla diagnostikována u 21 pacientů (11,4%). Srovnání mezi skupinami (s TCMR a bez TCMR) ukázalo následující rozdíly: věk: 54,3 vs. 42,3 let ($p = 0,073$); etiologie autoimunitní hepatitidy (AIH) 33,3 vs. 6,7 %, ($p = 0,001$), PSC (primární sklerozující cholangitida) 19,0 vs. 6,7 %, ($p = 0,13$). Co se týká jiných etiologií, CIT a KS, žádné významné rozdíly jsme nezaznamenali. Hladina TAC 5. den po LTx byla 5,90 [4,00–9,30] vs. 4,80 [2,60–7,00] ng/ml ($p = 0,097$); hladina TAC při propuštění byla 9,00 [6,80–11,3] vs. 8,9 [7,50–10,6] ng/ml ($p = \text{NS}$); délka hospitalizace byla 35,0 vs. 24,5 ($p = 0,001$). Mezi skupinami jsme nepozorovali žádný rozdíl v celkovém přežití. Multivariátní analýza odhalila faktory nezávisle asociované s TCMR: AIH (OR = 4,76; 95% CI 1,37–16,46; $p = 0,014$), nepřítomnost významného ascitu před LTx (OR = 3,15; 95% CI 1,11–8,95, $p = 0,024$) a hladina TAC 5. den (OR = 0,85; 95% CI 0,73–0,997; $p = 0,045$).

Závěr: Klinicky diagnostikovaná a histologicky potvrzená T buňkami zprostředkovaná rejekce nastala u 21 pacientů (11,4%). Etiologie AIH, nepřítomnost ascitu a nízká hladina TAC byly nezávislými rizikovými faktory TCMR. TCMR neměla vliv na celkové přežití pacientů.

Klíčová slova: transplantace jater od zemřelého dárce, diagnóza, výsledek, rizikové faktory, T buňkami zprostředkovaná rejekce.

Introduction

Despite significant improvements in immunosuppressive therapy, rejection is still one of the most common non-surgical complications following liver transplantation (LTx) both in the early and later the post-transplant period. T-cell mediated rejection (TCMR) as a complication following LTx was defined in 1995 (1, 2). The prevalence of TCMR has varied between 20 %, and 40 %. More than 60 % of rejection episodes are manifested in the first 3 months after LTx, usually from the 5th to 30th post-transplant day (3, 4). Risk factors for TCMR include a low level of immunosuppression, infancy and younger age, female gender, positive lymphotoxic cross-matching, and autoimmune etiology of underlying liver disease (3–5). Rejection is mediated by antigen-presenting cells (APC), T-lymphocytes, and allogeneic MHC (Major Histocompatibility Complex) peptide complex. There are two well described pathophysiological pathways: the so-called direct activation pathway and indirect pathway (3, 6–9). In TCMR, the direct pathway prevails in the immediate post-transplant period, while the indirect one is more frequent at later stages (6–8). Clinical presentation is non-specific and often vague – patients may present with fever, fatigue, abdominal pain, icterus, progression of ascites and/or liver dysfunction. Often, the only manifestation is the increased activity of liver enzymes and serum bilirubin.

Liver biopsy (LB) remains the gold standard for diagnosing TCMR, where the diagnostic triad is:

- A. inflammatory cellular infiltrate in portal fields,
- B. inflammation beneath the endothelium of the portal and central veins (endothelitis), and
- C. damage to the interlobular bile ducts.

Banff Classification stratifies TCMR histological findings according to Rejection Activity Index (RAI) into mild, moderate and severe (9, 10). There is still a controversy concerning indication strategy for LB, with some centers performing protocol biopsies and some performing LB only in patients with clinical evidence of graft dysfunction (4). Prevention of TCMR is based on the timely initiation of immunosuppressive tre-

atment. Immunosuppressive agents used to treat TCMR are corticosteroid pulses (11, 12), the most common treatment of steroid-resistant TCMR is anti-lymphocyte thymoglobulin (ATG) – a polyclonal lymphocyte preparation (13–17), than antibody-based agents including anti-CD3 muromonab (OKT3), anti-CD20 antibody rituximab, basiliximab and daclizumab (18–21).

Aims

To determine the prevalence, risk factors and outcome of TCMR in patients undergoing liver transplantation from deceased donors (DDLT) in a small-volume transplant center (TC) over the last ten years.

Patient and methods

We conducted a retrospective study at the liver unit in teaching hospital in Central Slovakia. We extracted data from the hospital information center – Care Center® (NIS-CC). Study interval: May 2008 – December 2017. Inclusion criteria: DDLT at this TC; exclusion criteria – patients treated with CyA and basiliximab.

At the moment of listing, we recorded the following variables: age, sex, MELD score (Model for End-Stage Liver Disease), Child-Pugh score, etiology of liver disease, and its cirrhosis complications. Also, we recorded parameters immediately related to the liver transplantation: CIT – Cold Ischemia Time, recipient BT – blood type, tacrolimus (TAC) levels on day five following LTx and at the time of hospital discharge, length of hospital stay (LOS), and overall survival post liver transplantation.

We did not evaluate the donor-recipient matching (mismatches in HLA loci) and cross-matching.

Immunosuppression protocol in our TC includes a triple combination of intravenous methylprednisolone 500 mg in the anhepatic phase followed by a daily intravenous dose of 20 mg, tacrolimus 0.1 mg/kg/day and mycophenolate mofetil 2 000 mg/day. We excluded patients receiving immunosuppressive induction therapy with basiliximab.

We suspected TCMR in patients having an increase in serum levels of AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), GGT (gamma-glutamyltransferase), ALP (alkaline phosphatase) and or

Tab. 1. Summary statistics and baseline characteristics of the study group of 184 patients after liver transplantation from deceased donors

	N = 184	Median/%	Inter-quartile range
Demography	age	53.6	43.4–59.4
	% of women	41.3	
	BMI (kg/m ²)	26.1	23.3–29.0
Etiology of cirrhosis	% alcohol	47.8	
	% viral etiology	12	
	% NAFLD	10.3	
	% AIH	9.8	
	% PBC	8.7	
	% PSC	8.2	
	% Wilson disease	2.2	
	% HCC	10.3	
ESLD characteristic	Child Pugh score	10	8–11
	MELD score	16	13.5–18.8
	INR	1.49	1.4–1.6
	Serum creatinine (μmol/l)	72	60.0–88.5
	Serum bilirubin (μmol/l)	51.3	35.3–96.6
	Serum albumin (g/l)	30.0	26.0–34.3
	Clinical ascites (%)	75.4	
	PSE (%)	59.9	
Blood group (BG)	% BG_0	23.9	
	% BG_A	48.9	
	% BG_AB	12.0	
	% BG_B	15.2	
	% Rh_posit	83.7	
Transplantation	Tacrolimus level Day 5	5.80	3.7–9.1
	Tacrolimus level on discharge	8.9	6.90–11.3
	Cold ischemia time (min.)	377.5	355.0–415.0
	% Acute cellular rejection	11.4	
	Follow-up time – months after LTx	37.4	15.2–71.5

NAFLD – non alcoholic fatty liver disease, AIH – autoimmune hepatitis, PBC – primary biliary cholangitis, PSC – primary sclerosing cholangitis, HCC – hepatocellular carcinoma, PSE – portosystemic encephalopathy

serum bilirubin following liver transplantation or evidence of worsening liver function. To confirm the diagnosis of TCMR, patients underwent percutaneous liver biopsy under ultrasound guidance using a true-cut needle (n = 12). In cases having contraindications to percutaneous liver biopsy (platelet count lower than $50\,000 \times 10^9/l$), trans-jugular liver biopsy (n = 9) was carried out. All patients reported an early form of TCMR histologically diagnosed at an interval of up to three months after LTx. Once TCMR was histologically confirmed, we treated patients with intravenous pulses of methylprednisolone with a cumulative dose of 3 grams (1 000 mg/day/3 days). In cases with inadequate response to steroids (a mild form of TCMR), we labeled TCMR as cortico-resistant, and patients received intravenous anti-thymocyte globulin (ATG) at a dose of 2.5–5 mg/kg/day for 14 days (a moderate and severe form of TCMR).

Statistical analysis was performed using a software package MedCalc v.18, Ostende, Belgium. We present all the numerical parameters as mean and standard deviation, categorical variables as percentages. Comparison of TCMR and no-TCMR groups was performed using T-test in normally distributed variables, Mann-Whitney-test in non-normally distributed variables and chi-square test in comparing proportions. To identify factors independently associated with TCMR, we entered all parameters appearing statistically associated with TCMR ($p < 0.12$) into a backward multivariate logistic regression. We analyzed the overall survival between sexes and TCMR and no-TCMR groups with

Kaplan-Meier survival curves. Statistical significance was defined by the probability of null-hypothesis inferior to 0.05.

The study has been carried out following the proceedings of the Helsinki declaration. All the patients have signed an informed consent before any procedure, and separately for liver transplantation. The study has a retrospective design; data were anonymized in the database and patients did not undergo any intervention apart from the usual procedures prior and post liver transplantation. All authors declare having no conflicts of interest. Dataset for this observational study is available on request from authors.

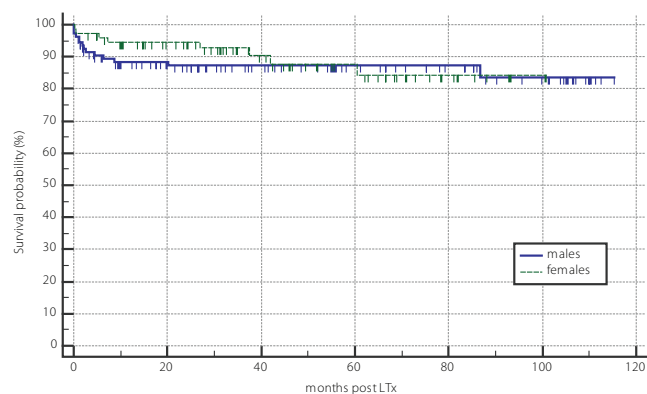
Results

During the reporting period, 196 consecutive DDLT were performed including 3 re-transplantations. The final analysis included 184 patients. Summary statistics and study group characteristics are displayed in table 1. Mean age was 53.6 (43.4–59.4), 41.3 % were females, with average MELD score 16.0 (13.5–18.8) points, mean Child-Pugh score 10.0 (8–11) points.

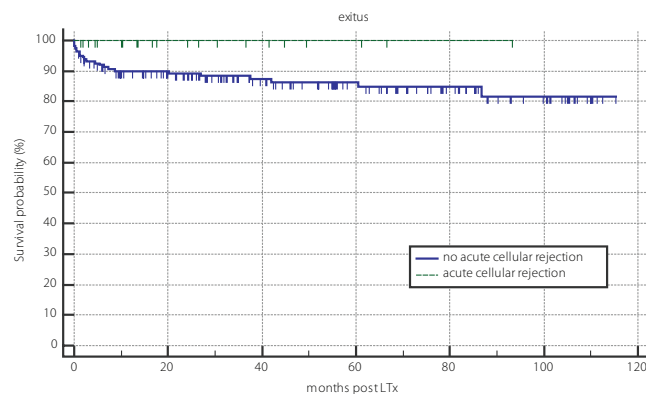
TCMR was diagnosed in 21 patients (11.4 %). Each of the patients had only one episode of TCMR. Six patients adequately responded to steroid pulse therapy, histologically, this was a mild form of TCMR. In 15 patients, the response was not adequate and they received second-line therapy with ATG, histologically, these were a mild and severe form of

Tab. 2. Comparison of selected parameters between groups according to T cell mediated rejection occurring among 184 patients after liver transplantation (LTx) from deceased donor

	no rejection n = 163		T cell mediated rejection n = 21		P
	Median	IQR	Median	IQR	
Age	54.3 [46.3, 59.8]		42.3 [37.6, 57.7]		0.073
Females (%)	41,1		42,9		1.000
Body mass index	26.06 [23.20, 29.00]		26.17 [23.74, 29.86]		0.708
Aetiology of liver disease:					
Alcohol (%)	50.9		23.8		0.035
Viral hepatitis (%)	12.9		4.8		0.470
Non-alcoholic fatty liver (%)	11.0		4.8		0.611
Autoimmune hepatitis (%)	6.7		33.3		< 0.001
Primary biliary cholangitis (%)	8.0		14.3		0.579
Primary sclerosing cholangitis (%)	6.7		19.0		0.13
Wilson's disease (%)	1.8		4.8		0.945
Hepatocellular carcinoma (%)	11.7		0.00		0.204
Cirrhosis severity at liver transplantation					
Child Pugh score	10.00 [8.00, 11.00]		9.00 [7.00, 11.00]		0.226
MELD score	16.00 [13.69, 19.00]		16.00 [13.00, 17.00]		0.466
INR	1.50 [1.36, 1.66]		1.43 [1.24, 1.65]		0.384
Serum creatinine (µmol/l)	75.00 [61.00, 94.00]		67.00 [55.00, 72.00]		0.020
Serum bilirubin (µmol/l)	50.30 [35.65, 96.50]		64.80 [34.60, 137.70]		0.604
Serum albumin (g/l)	30.00 [26.00, 34.00]		28.00 [26.00, 39.00]		0.711
Presence of ascites pre-LTx (%)	79,5		47,6		0.016
Encephalopathy stage (1–4) (%)	61,5		47,6		0.690
Blood groups					
O (0)	23.3				28.6
A (%)	49.1				47.60
AB (%)	11.7				14.3
B (%)	16.00				9.50
Rhesus factor positive (%)	82.8		90.5		0.562
Liver transplantation					
Cold ischemia time (minutes)	377 [300, 494]		400 [311-526]		0.649
Day 5 tacrolimus concentration (ng/ml)	5.90 [4.00, 9.30]		4.80 [2.60, 7.00]		0.097
Discharge tacrolimus concentration (ng/ml)	9.00 [6.80, 11.3]		8.9 [7.50, 10.6]		0.670
Length of hospital stay (days)	24.5 [19.0, 33.0]		35.0 [27.8, 47.5]		0.001
Mean follow-up time (months)	41.10 [18.77, 77.03]		17.52 [10.19, 41.56]		0.013

Fig. 1. Overall survival of 193 patients undergoing liver transplantation according to gender. Dotted line: females, full line: males, $P = 0.80$ 

Number at risk	0	20	40	60	80	100	120
Group: males	107	71	53	38	28	18	0
Group: females	76	57	36	24	10	2	0

Fig. 2. Survival probability after liver transplantation according to the occurrence of T cell mediated rejection (TCMR). TCMR – dotted line, no-TCMR – full line, $P = 0.232$ 

Number at risk	0	20	40	60	80	100	120
Group: no acute cellular rejection	162	118	83	59	37	20	0
Group: acute cellular rejection	21	10	6	3	1	0	0

Tab. 3. Multivariate logistic regression in search for independent predictors of T-cell mediated rejection in 184 patients undergoing liver transplantation from deceased donors

Variable	Coefficient	Std. Error	Odds ratio	95% CI	P
Autoimmune hepatitis	1.559	0.634	4.76	1.37 to 16.46	0.014
Absence of ascites	1.146	0.533	3.15	1.11 to 8.95	0.032
Tacrolimus level 5 th day post-LTx	-0.161	0.080	0.85	0.73 to 0.997	0.045
Significance level:	P = 0,0009	Cox & Snell: R ²	= 0,09786	Nagelkerke: R ²	= 0,1891
Variables entered: AIH, ascites, D5 tacrolimus level, age, alcohol, creatinine pre-LTx					
Variables not retained: age, alcohol, serum creatinine pre-LTx					

TCMR (table 2) displays the comparison between TCMR and no-TCMR groups. Average age in the group with TCMR vs. no-TCMR was 54.3 (46.3, 59.8) years and 42.3 (37.6, 57.7) years ($p = 0.073$). Etiology of liver disease was significantly different in AIH 33.3 % vs 6.7 % ($p = 0.001$); ALD (Alcohol-related Liver Disease) 23.8 % vs 50.9 % ($p = 0.035$); PSC (Primary Sclerosing Cholangitis) 19.0 % vs 6.7 % ($p = 0.13$); PBC (Primary Biliary Cholangitis) 14.3 % vs 8.0 % ($p = \text{NS}$); viral hepatitis (HBV, HCV) 4.8 % vs 12.9 % ($p = \text{NS}$); NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) 4.8 % vs 11.0 % ($p = \text{NS}$); MW (Morbus Wilson) 4.8 % vs 1.8 % ($p = \text{NS}$) for both groups respectively. Median cold ischemia time (CIT) was 400.0 vs 377.0 min ($p = \text{NS}$) respectively. Representation of individual blood groups (BG) did not show any difference. Tacrolimus concentration at day 5 post LTx was 5.90 (4.00, 9.30) ng/ml vs 4.80 (2.60, 7.00) ng/ml ($p = 0.097$); tacrolimus concentration at discharge from the hospital was 9.00 (6.80, 11.3) ng/ml vs 8.9 (7.50, 10.6) ng/ml ($p = \text{NS}$) respectively. Length of hospital stay (LOS, group TCMR vs no-TCMR) was 35.0 vs 24.5 days ($p = 0.001$) respectively.

In univariate analysis, recipient age, alcoholic and autoimmune etiology, pre-transplant serum creatinine, ascites and 5th day tacrolimus concentration were identified as factors being associated with the TCMR. Multivariate logistic model displayed in table 3 reveals three independent risk factors of TCMR: autoimmune liver disease (OR = 4.76, 95% CI 1.37-16.46; $p = 0.014$); absence of clinically significant ascites prior to LTx (OR = 3.15; 95% CI 1.11-8.95, $p = 0.024$) and 5th day tacrolimus concentration (OR = 0.85, 95% CI 0.73-0.997, $p = 0.045$).

Analysis of overall survival post LTx and the survival outcome of TCMR are displayed in figures 1 and 2. Kaplan-Meier survival curves reveal no difference in overall survival between genders (fig. 1) and according to TCMR status (fig. 2).

Discussion

In our study, in a single low-volume liver transplant center over past 10 years, TCMR prevalence was 11.4 %. Three independent risk factors were identified: autoimmune liver disease, absence of clinically significant ascites prior to liver transplantation and lower serum tacrolimus level on the 5th post-transplant day.

The prevalence of TCMR following liver transplantation varies greatly among studies (3, 4) and is mostly dependent on the diagnostic strategy that has been used to define TCMR. Newer studies evaluating tacrolimus-based regimen tend to report lower incidence of TCMR compared with older studies using cyclosporin (22). Combination regimen with tacrolimus and mycophenolate has further decreased the risk. Studies with protocol biopsies have also reported a slightly higher prevalence

of TCMR compared with studies when liver biopsies were performed only when clinical or laboratory evidence of graft dysfunction was suspected (23). Our study reports TCMR prevalence in the lower end of the reported intervals. The observation might be explained by lower prevalence of autoimmune liver disease and by our diagnostic strategy based on clinical and biochemical evidence. Per-protocol biopsies at pre-specified intervals after liver transplantation were not performed in our center (2, 3, 5, 23). Liver histology was used only for TCMR confirmation thereby underestimating the true prevalence of histological TCMR. However, possible under-diagnosis of TCMR did not appear to have any adverse impact on patients' prognosis.

As for TCMR risk factors, patients with AIH had a 4.76-times higher likelihood of TCMR than other etiologies. We also tested the hypothesis, that both autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis carry a higher risk of TCMR. However, odds ratio for both diseases in the same multivariate model would be much lower (1.16) compared with odds ratio for solo autoimmune hepatitis (table 3). The absence of clinically significant ascites (stage 2 and 3) prior to LTx, increased the risk 3.15 times. Tacrolimus concentration in TCMR group was lower compared with non-TCMR group, but the difference did not reach statistical significance probably due to different numbers in both groups. However, in multivariate analysis after correction for age, alcohol etiology, autoimmune etiology, creatinine and ascites we found an independent association between lower tacrolimus concentration on day 5 and the higher risk of TCMR. This finding appears consistent with previous reports and also appears plausible. In the end, it is the serum concentration of this immunosuppressive drug as the single modifiable risk factor of TCMR. We did not confirm significant association between TCMR and Child-Pugh, MELD scores, the blood type or the length of cold ischemia time. However, the presence of TCMR, with a need for its adequate treatment, led to a significantly prolonged hospital stay compared with patients without TCMR. In the literature, autoimmune liver disease has been frequently reported as ACR risk factor (4, 23, 24). The impact of liver function prior to LTx on the risk of TCMR has been evaluated in 133 patients by Gomez-Manero et al [25]. The study reports that patients with a Child-Pugh score of A and those without ascites had higher risk of TCMR following LTx. In addition, a multicenter study has also identified a trend for lower pre-transplant MELD score among patients developing post-transplant TCMR (26). In our study, MELD score did not predict TCMR, but it was lower than in the mentioned reports. Different selection criteria and liver allocation protocols between centers might also explain observed differences. More severe liver disease in patients with ascites likely leads to more

profound immune system paralysis, eventually being associated with lower probability of rejection post LTx. Ascites is often associated with bacterial translocation leading to constant interaction of translocated bacteria with antigen presenting cells and toll-like receptors. Our study brings evidence, that the absence of ascites prior to LTx is a single most important clinical predictor for TCMR. However, the number of candidates for LTx without ascites in real-life is probably low. Low serum levels of immunosuppressive medication in the early post-transplant period have been described as a risk factor for TCMR (27–29). To date, the impact of TCMR on patient and graft survival after LTx has been evaluated in a single report by (23), revealing that TCMR had no impact on patients' survival.

It has been previously shown, that agreement among clinicians from multiple liver transplant centers on the clinical criteria for selecting patients for liver biopsy is very poor (26). These data probably reflect differences among protocols which are being followed in liver transplant centers. In the management of liver transplant recipients, there is apparently a clinical challenge. On one side, the diagnosis of TCMR requires liver biopsy with its' non-negligible drawbacks. On the other, currently we are unable to diagnose TCMR without liver histology. Although undiagnosed TCMR in our study did not lead to any significant adverse outcome, there is evidence that some patients with undiagnosed TCMR without biochemical graft dysfunction develop clinically overt TCMR over time. In a meta-analysis of 15 studies including 1 566 patients undergoing per-protocol biopsies, 331 of patients had histological evidence of TCMR with no biochemical graft dysfunction, and 36 of them eventually developed clinically significant TCMR. In the study, 7 patients had steroid-refractory TCMR and 9 patients subsequently developed chronic rejection (30, 31). However, the risk of progressive graft dysfunction in undiagnosed TCMR was very low, and authors did not recommend protocol liver biopsies in all patients. Recently, Rodriguez-Peralvarez et al in their multicenter study have proposed a risk score for non-invasive prediction of histologically

diagnosed TCMR (26). This model has not been used in our transplant center while we are currently awaiting results of validation studies. Meanwhile, even the issue of per-protocol liver biopsies in high-risk patients (lower age, autoimmune etiology of the primary disease and potentially patients with less severe liver disease) remains open. Our study brings some more evidence in favor of performing LB in selected patients only, with the selection strategy open to results of additional studies. Alternative strategy would be a pre-emptive use of induction immunosuppressive regimen in patients at risk. For example, basiliximab given in combination with a tacrolimus-based immunosuppressive regimen, has been associated with lower incidence of TCMR, excellent short-term rejection-free graft and higher overall survival after LTx (32–34). In addition, anti-IL-2 induced regimen could prevent subsequent treatment with higher doses of calcineurin inhibitors with potential nephrotoxicity (35). Further studies validating the efficacy and safety of both strategies are warranted.

Our study has several strengths. We report TCMR prevalence in consecutive cases from a single small-volume liver transplantation center for the period of 10 years. The prevalence of TCMR from the Middle or Eastern European transplant centers has not been reported yet. Limitation of our study is a single center experience with relatively low number of cases. However, single center experience provides results for a homogenous group of patients with unified selection criteria for liver transplantation candidates, single immunosuppressive protocol and one protocol for diagnosing TCMR and selecting patients for liver biopsy. Obvious limitation of our study is the lack of pre-scheduled per-protocol liver biopsies in all transplanted patients, but this strategy is not widely recommended.

Conclusions

T-cell mediated rejection diagnosed clinically and confirmed histologically occurred in 21 patients (11.4 %). Etiology of AIH, absence of ascites and lower TAC were independent risk factors for TCMR. TCMR had no impact on overall survival.

REFERENCES

1. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22: 648–654.
2. Fisher L, Henley K, Lucey M Acute cellular rejection after liver transplantation: Variability, morbidity and mortality. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 10–15.
3. Neil DA, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 971–983.
4. Sticova E, Honsova E Diagnostika rejekce v transplantovaných játrech. *Cesk Patol* 2015; 51: 166–168.
5. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 15: 302–310.
6. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens* 2007; 69: 545–556.
7. Stefanova I, Dorfman JR, Tsukamoto M, et al. On the role of self-recognition in T cell responses to foreign antigen. *Immunol Rev* 2003; 191: 97–106.
8. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 438–444.
9. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2016; 16: 2816–2835.
10. Banff Working Group on Liver Allograft Pathology. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658–663.
11. Goddard S, Adams DH Methylprednisolone therapy for acute rejection: too much of a good thing? *Liver Transpl* 2002; 8: 535.
12. Volpin R, Angeli P, Galioto A, et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2002; 8: 527.
13. Wiesner RH, Menon KV. Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transpl* 2001; 7: 60.
14. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, et al. Steroid-free liver transplantation using rabbit anti-thymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation* 2003; 75: 1396–1399.
15. Lee JG, Lee J, Lee JJ, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin for steroid-resistant acute rejection after liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 3711.
16. Aydogan C, Sevmis S, Aktas S, et al. Steroidresistant acute rejections after liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 172–177.
17. Lu XJ, Chen YH, Ma Y, et al. Strategies in clinical diagnosis and treatment of steroid-resistant acute rejection after orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016; 24: 297–301.
18. Bonnefoy-Berard N, Revillard JP Mechanisms of immunosuppression induced by anti-thymocyte globulins and OKT3. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 435–442.
19. Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 12–16.
20. Koch M, Niemeyer G, Patel I, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunodynamics of daclizumab in a two-dose regimen in liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1640.

Autoimunitní hepatitida

Petr Urbánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Autoimunitní hepatitida je chronické zánětlivé onemocnění jaterní tkáně z neznámé příčiny, které je charakteristické sérologickou reaktivitou různých typů autoprotilátek a hypergamaglobulinemií. Postiženými jsou převážně ženy mladšího či středního věku. Bez léčby dochází ve většině případů k postupné progresi onemocnění a k rozvoji jaterní cirhózy se všemi důsledky. Klinická manifestace není jednotná, existuje několik fenotypů manifestace: akutní jaterní hepatocelulární poškození připomínající akutní virovou hepatitidu, vzácnější je manifestace ve formě fulminantní hepatitidy, nejčastěji však má onemocnění plíživý průběh, kdy jedinou možnou známkou jaterního onemocnění je dlouhodobý mírný vzestup sérových aktivit jaterních transamináz. V klinicky méně vyjádřených případech může být rozpoznání onemocnění diagnostickým problémem. V těchto případech lze použít několik skórovacích systémů, které jsou účinným diagnostickým pomocníkem. Terapeutickým cílem je dosažení kompletní odpovědi, která je definována jako úplná normalizace sérové aktivity ALT i AST a normalizace sérové koncentrace gamaglobulinů. Léčba se dělí do dvou fází: indukční a udržovací. Základním postupem obou fází je podání prednisonu v monoterapii či v kombinaci s azatioprinem. Při vysazení léčby jsou relapsy velmi časté, během 3 let relabuje až 80 % nemocných.

Klíčová slova: autoimunitní hepatitida, imunosupresivní terapie, jaterní cirhóza.

Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of hepatic tissue of unknown aetiology characterized by serological reactivity of various types of autoantibodies and hypergammaglobulinaemia. It predominantly affects younger or middle-aged women. If untreated, in the majority of cases there occurs gradual disease progression and development of liver cirrhosis with all its consequences. Clinical manifestations are not uniform, with several manifestation phenotypes having been identified: acute hepatocellular injury resembling acute viral hepatitis; more rarely, a manifestation in the form of fulminant hepatitis; most commonly, however, the disease has a silent clinical course, with a chronic mild elevation in serum hepatic transaminase activity being the only possible sign of liver disease. In clinically less obvious cases, recognition of the disease may be a diagnostic challenge. In these cases, several scoring systems can be used that effectively aid in diagnosing the condition. The therapeutic goal is to achieve a complete response defined as full normalization of the serum ALT and AST activities, as well as normalization of serum gamma globulin concentration. The treatment is divided into two phases: induction and maintenance. The administration of prednisone in monotherapy or in combination with azathioprine is the basic procedure in both phases. Relapses are very frequent when treatment is discontinued, with as many as 80% of the patients having a relapse within three years.

Key words: autoimmune hepatitis, immunosuppressive therapy, liver cirrhosis.

Úvod

Autoimunitní hepatitida (AIH) je chronické zánětlivé onemocnění jaterní tkáně vznikající z neznámé příčiny. Charakteristickými rysy onemocnění je vysoká aktivita sérových transamináz (ALT, AST), vysoká sérová koncentrace gamaglobulinů (IgG) a v typickém případě i pozitivita

sérových autoprotilátek. V histologickém obraze je typickým nálezem tzv. „interface“ hepatitida (1).

Onemocnění jako první popsal v roce 1950 Waldenström, který si všiml u mladých žen asociace jaterního onemocnění vedoucího v průběhu času k jaterní cirhóze s významnou hypergamaglobulinemií (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., petrurbanek@uvn.cz
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 200, 160 00 Praha

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): 11–18
Článek přijat redakcí: 8. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2019

V minulosti se pro AIH používaly nejrůznější názvy. V roce 1956 Mackay poprvé použil termín lupoidní hepatitida, ale až s objevem LE buněk a antinukleárních protilátek byl postupně stejným autorem v roce 1965 zaveden termín autoimunitní hepatitida (3, 4). S technologickým pokrokem 70. let minulého století se podařilo kromě antinukleárních protilátek identifikovat i další typy autoprotilátek (nejdříve LKM-1, později anti-SLA – viz dále) a AIH se tak rozděbila na 3 základní typy. Po objevu HCV a možnostech detekce anti-HCV protilátek se ještě v rámci AIH II. typu rozlišoval typ IIa s reaktivními anti-HCV protilátkami a typ IIb bez reaktivity anti-HCV. Toto dělení typu II však bylo opět vzápětí velmi rychle opuštěno poté, co se jednoznačně prokázalo, že jde o tzv. sekundární autoimunitní fenomén u chronické HCV infekce. AIH byla prvním jaterním onemocněním, u kterého byly podány důkazy o tom, že farmakoterapie vede k prodloužení přežití. První studii v tomto smyslu publikoval v roce 1980 Kirk et al (5). Autoři prokázali významné prodloužení přežití u osob s pozitivním průkazem antinukleárního faktoru léčených prednisolonem (*poznámka autora: prednison je pro léčivo, které je v játrech transformováno na účinný metabolit prednisolon. V ČR nemá prednisolon ve formě pro perorální užití stanovenu úhradu, což je rozdíl proti většině zemí EU. Většina v přehledu citované literatury proto zmiňuje prednisolon, ale v ČR lze ve stejných situacích použít perorální přípravky obsahující prednison*) v dávce 15 mg až do normalizace ALT proti skupině osob, které léčeny prednisolonem nebyly. V léčené skupině bylo 10leté přežití téměř 70 %, ve skupině neléčené pouze 30 %.

Klinický obraz

AIH nemá jednotnou klinickou prezentaci, což přirozeně významně komplikuje její rozpoznání, stanovení diagnózy i optimální péči (6, 7). Onemocnění postihuje obě pohlaví, dominantně nicméně ženy (přibližně 4:1), vyskytuje ve všech věkových skupinách a ve všech rasách a etnických skupinách (8). Pacienti se mohou manifestovat obrazem akutního jaterního poškození připomínajícím akutní virovou hepatitidu, extrémním případem může být těžký akutní (fulminantní) obraz (7). Stejně tak ale může být klinický obraz plíživý až asymptomatický. Pacienti nemusí mít vyjádřeny typické sérologické známky, mohou mít i atypický histologický obraz onemocnění. Na AIH je třeba myslet ve všech případech akutní i chronické hepatitidy nemajícím jinou jasnou příčinu, včetně pacientů s dysfunkcí štěpu po transplantaci jater (9).

Variety klinické manifestace

Akutní a těžká akutní (fulminantní) hepatitida

Akutní manifestace je popisována 25–75 % pacientů s AIH, fulminantní hepatitida s obrazem akutního jaterního selhání se vyskytuje v Evropě a Severní Americe u 3–6 % případů AIH (10). Obě varianty připomínají akutní virovou nebo toxickou akutní jaterní lézi. V diferenciální diagnóze je třeba uvažovat i o polékové jaterní poškození (DILI). Situace je o to složitější, že v případech akutní manifestace velmi často chybějí typické znaky AIH: antinukleární protilátky (ANA) lze prokázat u méně než 1/3 pacientů, IgG mají normální sérovou koncentraci až u 40 % případů. Typickým histologickým nálezem (> 85 %) je centrilobulární hemoragická nekróza jater nebo různé rozsáhlá nekróza tkáně (11).

Dalšími nálezy svědčícími pro diagnózu AIH je centrální perivenulitida s lymfoplazmocytárním infiltrátem a interface hepatitidou (12).

Asymptomatický průběh

AIH je asymptomatická u 25–35 % pacientů. Na diagnózu AIH je proto třeba myslet u všech osob s nově prokázanou mírnou elevací sérových aktivit jaterních transamináz ALT a AST (13). Od prvního zjištění elevace transamináz do rozvoje jaterní symptomatologie může u osob bez správné diagnózy uběhnout 2–120 měsíců. Symptomatologie v těchto případech zahrnuje únavu, bolesti a tlaky v pravém podžebří, nechutenství, pruritus, polyartralgii malých kloubů (velmi často roky trvající a vedoucí k špatné diagnóze či dokonce k intermitentnímu podávání kortikoterapie). Histologické nálezy u těchto případů zahrnují především různě těžkou interface hepatitidu (85–93 %), periportální či přemostující fibrózu (40–50 %) (13). Jaterní cirhóza je v těchto případech popisována až v 1/3 případů, což předpokládá léta trvající pomalý, skrytý průběh onemocnění. Spontánní remise onemocnění je vzácná, dochází k ní vzácněji, než lze dosáhnout kompletní remise indukční terapií u těžké fulminantní hepatitidy během sledovacího období 77 ± 31 měsíců (12 % vs. 63 %, $p = 0,006$). Neléčené osoby mají také nižší 10leté přežití (67 % vs. 98 %, $p = 0,01$) (14). I u pacientů se středně aktivním onemocněním je proto indikace k imunosupresivní terapii.

Séronegativní manifestace

Jako séronegativní se označují osoby s negativním sérologickým průkazem typických autoprotilátek (viz dále) (15). U těchto případů je velmi vhodným nástrojem pomáhajícím stanovení správné diagnózy revidovaný skórovací systém IAIHG (viz dále). Při užití tohoto systému bylo v evropské populaci reklasifikováno jako AIH až 34 % osob, které byly do té doby vedeny jako kryptogenní chronická hepatitida (16). ANA nebo protilátky proti hladkému svalu (SMA) se mohou objevit později v průběhu onemocnění, je potřeba proto jejich stanovení opakovat. U séronegativní manifestace se lze setkat s pozitivitou protilátek ze skupiny netypických tak, jak je o nich zmínka dále. Jedná se zejména o protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu (10–30 %) (17). Objevit se můžou i atypické perinukleární protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů, diagnózou může podpořit i průkaz protilátek proti tkáňové transglutamináze v rámci celiakie (18). Je třeba zdůraznit, že séronegativita nevylučuje diagnózu AIH ani přínos imunosupresivní terapie ve smyslu potlačení zánětlivé aktivity biochemické i histologické (19).

Atypická histologická manifestace

Interface hepatitida je považována za podmínku sine qua non pro diagnózu AIH, ale kromě toho existuje rozsáhlé spektrum dalších histologických nálezů, které mohou interface hepatitidu doprovázet (9). Nekróza centrilobulární zóny 3 jaterního lalůčku se vyskytuje asi u 1/3 případů a může při terapii vymizet (20). Výše zmíněná centrilobulární nekróza může být znakem akutní až fulminantní hepatitidy, ale stejně tak bývá popisována u spontánní exacerbace chronicky mírně probíhajícího onemocnění (21). Pacienti s centrilobulární nekrózou dobře odpovídají na imunosupresivní léčbu a pravděpodobně dosahují biochemické remise častěji než osoby bez nekrózy (95 % vs. 88 %) (20). Dalším nálezem

doprovázejícím interface hepatitidu může být poškození žlučových cest (22). Izolované postižení malých žlučových cest bez klinického syndromu cholestázy při negativitě antimitochondriálních protilátek (AMA) může však být rysem AMA negativní primární biliární cholangioitidy (PBC) (23). Destruktivní cholangioitida ve spojení s AMA, ale i dalšími rysy AIH jsou podkladem překryvného syndromu AIH/PBC (24). Duktopenie, portální fibróza a portální edém jsou zase typickým nálezem překryvného syndromu AIH a primární sklerotizující cholangioitidy (AIH/PSC) (25).

Překryvné syndromy

Dvě základní varianty překryvného syndromu byly zmíněny v předchozím odstavci, AIH/PBC a AIH/PSC. Pacienti s AIH však mohou mít i cholestatický syndrom při absenci znaků PBC i PSC. U těchto osob může jít o překryv AIH s AMA negativní PBC nebo tzv. PSC s postižením malých vývodů (small duct PSC) (24, 26). Překryvné syndromy jsou popisovány u asi 10 % pacientů s AIH (24). Nejdůležitějším důsledkem existence překryvných syndromů je variabilní odpověď na imunosupresivní terapii. U pacientů s cholestázou je doporučována kombinace imunosupresivní léčby s ursodeoxycholovou kyselinou (27). Za „zlatý standard“ při snaze o diagnózu překryvných syndromů je považován expertní názor a histologické vyšetření (28).

Diagnóza

Jedním z typických znaků AIH je pozitivní průkaz několika typů autoprottilátek. Jedná se o autoprottilátky většinou orgánově nespecifické, které se často vyskytují i u jiných onemocnění, než je AIH. Jejich pozitivní průkaz přitom není nezbytnou podmínkou stanovení diagnózy AIH. Senzitivita a specifita jejich průkazu je proto u jednotlivých typů velmi rozdílná a s touto limitací je proto třeba počítat zejména u nejednoznačně vyjádřených případů. Základní metodikou stanovení jejich přítomnosti v séru vyšetřované osoby je nepřímá imunofluorescence. U většiny autoprottilátek je však dnes již známa cílová struktura a její primární struktura, takže jsou často dostupné i metody ELISA a odvozené techniky. Obecně však platí, že detekce autoprottilátek (zejména atypických, viz dále) není ani technicky jednoduchá, ani standardizovaná, ani levná, a proto nemusí být celé jejich spektrum běžně dostupné.

Sérologické markery

Standardní autoprottilátky

Do skupiny tzv. standardních autoprottilátek řadíme antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti hladkému svalu (SMA) a protilátky proti jaterním a ledvinovým mikrozomům typu 1 (LKM-1). Tyto protilátky charakterizují většinu případů AIH. Jejich vyšetření by proto mělo být standardní součástí vyšetření osoby se suspekci na AIH. ANA a SMA jsou obvykle prokazatelné při absenci LKM-1 a obráceně, což umožnilo odlišení dvou typů AIH, AIH-1 a AIH-2 (29). Oba typy se klinicky liší věkovým složením postižených osob, genetickou predispozicí, ale nikoliv efektem imunosupresivní terapie (30, 31). Rozdělení AIH na tyto dva typy je v posledních letech opakovaně zpochybňováno, protože se nikdy nepodařilo prokázat významné laboratorní, histologické či genetické rozdíly, které by dělení odůvodnily (32).

Antinukleární protilátky a protilátky proti hladkému svalu

Antinukleární protilátky (ANA) a protilátky proti hladkému svalu (SMA) postrádají specifitu jak ve smyslu onemocnění, tak ve smyslu postižení orgánů. ANA lze prokázat až u 80 % případů AIH, SMA u 63 % případů AIH (33). ANA lze prokázat u 20–40 % alkoholické choroby jater, u NAFLD, ale i u primární biliární cholangioitidy (PBC) či primární sklerotizující cholangioitidy (PSC) (33). SMA lze u stejných onemocnění prokázat ve 3–16 % případů. Pokud je jejich reaktivita prokazována izolovaně, je senzitivita ANA 32 % a SMA 16 % pro diagnózu AIH. Pokud je prokázána současná reaktivita ANA i SMA, je senzitivita 43 % a specifita až 99 % (33). ANA jsou považovány za nejvariabilnější marker v průběhu onemocnění (17). ANA jsou reaktivní proti mnoha jaderným komponentám, např. proti centromerám, ribonukleoproteinům, histonům, ribonukleoproteinům. 46 % osob s ANA má reaktivitu vůči více než jediné komponentě (34). SMA jsou namířeny především proti vláknitému aktinu, pouze u 14 % osob je popisována aktivita proti jiným strukturám než proti aktinu (34).

Protilátky proti jaterním a ledvinovým mikrozomům 1

Protilátky proti jaterním a ledvinovým mikrozomům 1 (LKM-1) jsou prokazatelné u 3 % případů AIH v USA, u 14–38 % případů v Evropě (35). Lze je prokázat až u 10 % nemocných s chronickou HCV infekcí (32). Jejich cílovým epitopem je cytochrom monooxygenáza P450 2D6 (36). Jejich specifita je 99 %, pouze 2 % osob s ANA či SMA pozitivitou mají pozitivitu také LKM-1.

Nestandardní autoprottilátky

Nestandardní autoprottilátky představují skupinu sérologických markerů, které mohou podpořit diagnózu AIH u pacientů, u kterých standardní protilátky nejsou suficientní pro stanovení diagnózy (37, 38).

Protilátky proti aktinu

Protilátky proti aktinu jsou zaměřeny proti vláknitému (F) aktinu a jsou prokazatelné až u 87 % pacientů s AIH (37, 39). Tyto protilátky jsou prokazatelné i u řady jiných ne-jaterních autoimunitních onemocnění, jako je systémový lupus, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, celiakie, diabetes, autoimunitní tyreoiditida a Crohnova nemoc (37). Protilátky proti aktinu jsou podskupinou SMA, 85–100 % SMA pozitivních osob s AIH mají tuto podskupinu reaktivní (40). SMA i antiaktin protilátky jsou nepřímými markery laboratorní i histologické aktivity onemocnění (41). Většina antiaktin pozitivních osob má pozitivní SMA, ANA nebo LKM-1 protilátky (39). Někteří autoři prokazují vyšší jaterní mortalitu u osob s pozitivními protilátkami proti aktinu, avšak tyto korelace jsou závislé na použitém detekčním kitu (42, 47).

Protilátky proti α -aktininu

α -aktininy jsou proteiny, které se vážou na aktin. Existují ve 2 izoformách: v buňkách svalových a ostatních (44). Protilátky proti α -aktininu byly prokázány metodou ELISA u 42 % pacientů s AIH ve srovnání s 13 % pacientů s jinými jaterními nemocemi. Prokazatelné jsou ale i u 6 % zdravých jedinců. Tyto protilátky jsou prokazatelné až u 2/3 pacientů s AIH s pozitivními protilátkami proti F aktinu a kombinace obou typů je pravděpodobně specifická pro AIH (45). Dvojitá reaktivita anti-F aktin a anti- α -aktinin má

zřejmě prognostický význam. Pacienti s oběma typy protilátek mají vysoce aktivní onemocnění charakterizované akutním začátkem (45). Pacienti, kteří odpovídají na léčbu kortikosteroidy, mají nižší vstupní titry anti- α -aktininu než osoby, které relabují nebo mají inkompletní odpověď na léčbu. Detekce anti- α -aktininu však není jednoduše dostupná.

Protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu

Protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu (anti-SLA) jsou prokazatelné u 7–22 % pacientů s AIH, jejich výskyt je vysoce rozdílný u různých etnických skupin, nejvzácněji se vyskytují v Japonsku (46). Rozdíly výskytu souvisí pravděpodobně s výskyty různých HLA haplotypů. Jejich pozitivita je asociována s HLA DRB*0301 a HLA A1-B8 (47). Anti-SLA jsou vysoce specifické pro AIH (99%) a mohou být jediným pozitivním sérologickým markerem až u 20 % pacientů s AIH klasifikovanými mylně jako kryptogenní chronická hepatitida (48). Jejich pozitivita je také asociována se závažnějším histologickým nálezem, delším trváním terapie do dosažení remise, vyšší frekvencí relapsů po skončení léčby a vyšší frekvencí transplantace jater a vyšší pravděpodobnosti úmrtí z jaterních příčin (49). Cílovou strukturou těchto protilátek je t-RNA – protein komplex, recentně označený jako SEPSECS (Sep (O-fosfoserin) tRNA:Sec (selenocystein) tRNA syntáza) (50, 51).

Atypické perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů

Atypické perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (pANCA) jsou prokazatelné u 50–92 % pacientů s AIH (52). Titry pANCA přitom nekorelují s aktivitou onemocnění. Nevyskytují se nikdy spolu s LKM-1, prokazatelné jsou naopak u jiných onemocnění (PSC, PBC, ulcerózní kolitida) (53). Cílovým epitopem je protein o hmotnosti 50 kDa vyskytující se na vnitřní straně obalu jádra označovaný jako β -tubulin izotyp 5 (52). pANCA byly začleněny do výše zmíněných klasifikačních systémů a jejich průkaz může být opět jediným sérologickým markerem AIH u osob do té doby mylně klasifikovaných jako kryptogenní chronická hepatitida. Pozitivita pANCA je asociována s jaterní cirhózou a relapsy po ukončení terapie kortikosteroidy (54). Prognostický význam pANCA u AIH však dosud nebyl dostatečně datově podpořen, a proto k těmto účelům nelze tyto protilátky použít.

Protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru

Protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru (anti-ASPGR) jsou prokazatelné u 67–88 % pacientů s AIH (52). Vyskytují se i u akutní hepatitidy A či B, u alkoholické jaterní choroby, u chronické hepatitidy B (53). Tato jejich nízká specifita je základní limitací jejich použití. Na druhou stranu mohou být opět jediným pozitivním sérologickým markerem u osob s negativitou všech ostatních sérologických markerů AIH (55). Anti-ASPGR mohou vymizet při imunosupresivní terapii a jejich vymizení koreluje s vymizením histologické aktivity (58). Osoby, u nichž anti-ASPGR přetrvávají i během imunosupresivní léčby, mají vyšší riziko relapsu onemocnění po ukončení léčby než osoby, u kterých anti-ASPGR během léčby vymizí (58). Nevýhodou a limitací použití anti-ASPGR jako klíčového vyšetření pro terapeutická rozhodování je jejich obtížná a nestandardizovaná detekce, v rutinní praxi je k tomuto účelu nelze použít (59).

Protilátky proti jaternímu cytozolu typu 1

Protilátky proti jaternímu cytozolu typu 1 (anti-LC1) byly prvně popsány v roce 1988 a jsou prokazatelné u 24–32 % pacientů s LKM-1 pozitivitou (60). Odlíšení imunofluorescence obou typů protilátek v jaterní tkáni bývá proto diagnostickým problémem. Typicky se jejich pozitivita objevuje u evropských pacientů mladších 20 let (61). Anti-LC1 mohou být jediným sérologickým markerem u osob séro-negativních pro všechny ostatní markery (62). U dětí jde až o 10 % séronegativních případů. Jejich cílovou strukturou je cytozolový enzym formiminotransferáza-cyklodeamináza (63). Autoprotilátky tohoto typu jsou považovány za relativně specifický nálezu u LKM-1 pozitivní AIH, vyskytnout se mohou vzácně u SMA pozitivní AIH a u chronické HCV infekce (64).

Jak bylo zmíněno, stanovení diagnózy AIH je jednoduché v typických případech. Naopak u méně vyjádřených klinických případů jde většinou o složitý problém. Diagnostická kritéria pro jistou a pravděpodobnou diagnózu AIH podle IAIHG z roku 1999 ukazuje tab. 1. Označení „jistá“ a „pravděpodobná“ AIH definuje míru spolehlivosti stanovení diagnózy AIH podle míry shody vyjmenovaných parametrů. Diagnóza může být jednoduchá v typických a plně vyjádřených případech: chronická/akutní jaterní léze u mladé ženy doprovázená

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro AIH podle IAIHG 1999

Jistá AIH	Pravděpodobná AIH
Normální α 1-antitrypsin fenotyp	Parciální α 1-antitrypsin deficience
Normální sérová koncentrace ceruloplazminu	Nediagnostická koncentrace ceruloplazminu
Normální sérová koncentrace Fe a feritinu	Nediagnostické změny koncentrací Fe a feritinu
Absence aktivní virové infekce HAV, HBV, HCV	Absence aktivní virové infekce HAV, HBV, HCV
Denní příjem alkoholu < 25 g	Denní příjem alkoholu < 50 g
Absence recentního podání hepatotoxických léčiv	Absence recentního podání hepatotoxických léčiv
Dominantní AST/ALT elevace	Dominantní AST/ALT elevace
gamaglobuliny nebo IgG koncentrace > 1,5krát horní limit normy	Hypergamaglobulinemie jakéhokoliv stupně
ANA, SMA, Anti-LKM-1 > 1 : 80 u dospělých a > 1 : 20 u dětí	ANA, SMA, Anti-LKM-1 > 1 : 40 u dospělých
Negativní AMA	Další autoprotilátky
Jaterní histologie	Jaterní histologie
Střední až těžká interface hepatitida	Střední až těžká interface hepatitida
Absence postižení žlučovodů, granulomů a dalších změn obvyklých u jiných onemocnění	Absence postižení žlučovodů, granulomů a dalších změn obvyklých u jiných onemocnění

Tab. 2. Kompletní diagnostický skórovací systém AIH podle IAIHG z roku 1999

Parametr	Počet bodů	Parametr	Počet bodů
Ženské pohlaví	+ 2	Průměrný příjem alkoholu (g/den)	
ALP : AST (nebo ALP : ALT)		< 25	+ 2
< 1,5	+ 2	> 60	- 2
1,5–1,0	0	Histologický nále	
> 3,0	- 2	Interface hepatitida	+ 3
Sérová koncentrace globulinů nebo IgG (násobky horního limitu normy)		Lymfoplazmocytární infiltrace	+ 1
> 2,0	+ 3	Tvorba rozet	+ 1
1,5–2,0	+ 2	Změny žlučovodů	- 3
1,0–1,5	+ 1	Další atypické změny	- 3
< 1,0	0	Žádné z výše uvedených	- 5
ANA, SMA, LKM-1		Současné jiné autoimunitní onemocnění včetně celiakie	+ 2
> 1 : 80	+ 3	Jiné autoprotilátky	+ 2
1 : 80	+ 2	HLA DRB1*03 nebo DRB1*04	+ 1
1 : 40	+ 1	Odpověď na kortikoidy	
< 1 : 40	0	Kompletní	+ 2
AMA pozitivní	- 4	Relaps po vysazení	+ 3
Sérologie virových hepatitid			
Pozitivní	- 3		
Negativní	+ 3	Agregované skóre před léčbou	
Expozice hepatotoxickým lékům		Jistá AIH	> 15
Pozitivní	- 4	Pravděpodobná AIH	10–15
Negativní	+ 1	Agregované skóre po léčbě	
		Jistá AIH	> 17
		Pravděpodobná AIH	12–17

hypergamaglobulinemií, pozitivním průkazem některých autoprotilátek a při vyloučení akutní hepatitidy virové etiologie. V netypických případech nebo případech s vyjádřením pouze některých klinických či laboratorních rysů se však neobejdeme bez použití skórovacích systémů. K tomuto účelu určení diagnózy v nejednoznačných případech byly sestaveny 2 systémy:

- První systém vytvořila International Autoimmune Hepatitis Group v roce 1999 (65) (tab. 2). Systém byl původně vytvořen za účelem maximální standardizace vstupních kritérií pro klinické studie s AIH, postupně se nicméně stal důležitým diagnostickým vodítkem. Jeho výhodou je, že lze použít jak před zahájením terapie kortikosteroidy, tak i po jejich podání.

Tab. 3. Zjednodušený diagnostický skórovací systém AIH

Parametr	Diskriminátor	Skóre
ANA nebo SMA+	≥ 1 : 40	+ 1
ANA nebo SMA+	≥ 1 : 80	+ 2
nebo LKM+	≥ 1 : 40	+ 2
nebo SLA/LP+	Jakýkoliv titr	+ 2
Hladina IgG nebo gamaglobulinů	> ULN	+ 1
	> 1,1krát ULN	+ 2
Jaterní histologie	Kompatibilní s AIH	+ 1
Aktivní „interface“ hepatitida	Typická AIH	+ 2
	Atypický nále	0
Absence virové infekce	Ne	0
	Ano	+ 2

Pravděpodobná diagnóza AIH ≥ 6 bodů, jistá diagnóza ≥ 7 bodů.

Tab. 4. Tradiční klasifikace a charakteristika jednotlivých typů AIH

Subtyp AIH	Typické rysy	Klinická charakteristika
AIH-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pozitivní detekce ANA, SMA nebo anti-SLA ▪ Asociace s HLA DR3, DR4 a DR13 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ asi 90 % všech případů AIH ▪ začátek v kterémkoliv věku ▪ většinou dobrá odpověď na imunosupresivní léčbu, avšak časté relapsy při vysazení, proto vyžaduje většinou dlouhodobou udržovací léčbu
AIH-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-LKM1, anti-LC1 a vzácně anti-LKM3 ▪ Asociace s HLA DR3 a DR7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ výskyt do 10 % případů AIH ▪ začátek většinou v dětství nebo v mladším dospělém věku ▪ klinicky i histologicky často vysoká aktivita a pokročilost onemocnění v okamžiku stanovení diagnózy ▪ vyšší riziko selhání léčby než u AIH-1, relapsy při vysazení léčby velmi časté, proto vyžaduje většinou dlouhodobou udržovací léčbu
AIH-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pozitivní SLA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ výskyt do 10 % případů AIH ▪ klinicky podobná AIH-1 ▪ většina (všechny případy?) si vyžadují doživotní imunosupresivní léčbu

- V roce 2008 byl publikován zjednodušený skórovací systém AIH (66). Systém hodnotí 4 klinické parametry v celkem 9 stupních.

Původní kompletní systém z roku 1999 má vyšší senzitivitu pro AIH (100 % vs. 95 %), zatímco zjednodušený systém má vyšší specifitu (90 % vs. 73 %) (67). Zjednodušený systém nehodnotí efekt imunosupresivní léčby, čímž lze vysvětlit jeho nižší senzitivitu ve srovnání s původním kompletním systémem. Ze srovnání obou systémů také vyplynulo, že původní kompletní systém klasifikuje tzv. kryptogenní hepatitidu jako autoimunitní mnohem častěji než systém zjednodušený (95 % vs. 24 %), zjednodušený systém zase naopak častěji vylučuje AIH u pacientů, kteří mají jiné komorbidní autoimunitní onemocnění (83 % vs. 64 %) (67).

Oba skórovací systémy byly velmi extenzivně evaluovány pomocí retrospektivních analýz mnoha kohort pacientů s diagnózou autoimunitního onemocnění stanovenou ve specializovaných centrech (67, 68). Problém všech těchto validací spočívá v tom, že šlo o analýzy retrospektivní, posuzování jednotlivých případů nebylo jednotné, nebylo vedeno podle jednotného protokolu. Bohužel dosud nebyla publikována velká, prospektivní, multicentrická studie, která by tyto limitace neměla. Z těchto důvodů je třeba všechny zmíněné skórovací systémy chápat pouze jako pomocný nástroj sloužící dobře pouze v rukou specialisty, který má znalost jejich limitací a v žádném případě systémy nenahrazují expertní úsudek (67). Nelze je použít v případech fulminantního průběhu AIH ani u osob po transplantaci jater. Chybou je také jejich použití u osob s primární biliární cholangitidou.

Klasifikace AIH

Tradiční klasifikaci a dělení AIH do 3 typů ukazuje tab. 4. Klinický význam tohoto dělení je však nejistý a nemá ani žádnou jednoznačnou terapeutickou implikaci.

Terapie

Terapie AIH má dle doporučení EASL 2 základní cíle (70):

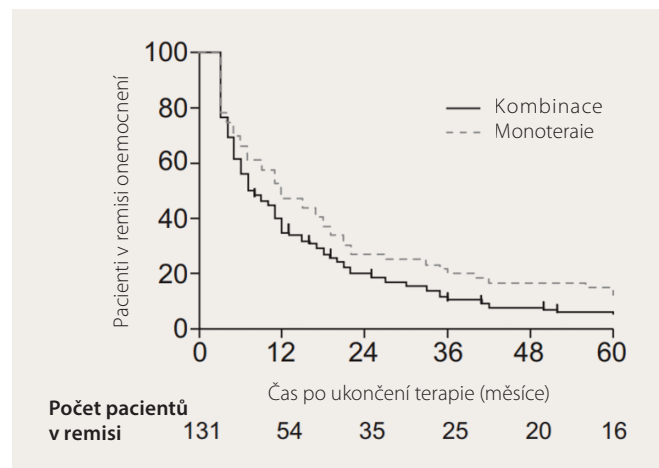
1. dosáhnout kompletní remise onemocnění, která je definována jako dosažení zcela normální sérové aktivity ALT i AST a normalizace sérové koncentrace IgG.
2. prevenovat progresi jaterního onemocnění v čase (tj. zabránit progresi jaterní fibrózy a rozvoji jaterní cirhózy). Při splnění těchto kritérií v čase progreduje jaterní fibróza u < 5 % osob.

Kandidáty imunosupresivní léčby jsou všichni pacienti s AIH bez ohledu na klinickou manifestaci onemocnění. Pouze u malé části nemocných, kteří mají dobré jaterní funkce, nemají pokročilou jaterní fibrózu ani cirhózu a mají nízkou histologickou aktivitu (HAI < 4), nemusí být imunosupresivní léčba zahájena. U těchto pacientů se však jedná o vysoce individuální rozhodnutí (respektující např. i diskuzi s pacientem), které vyžaduje blízké sledování a monitoraci případné progresy onemocnění (14).

Imunosupresivní terapie bývá tradičně dělena na dvě 2:

1. indukční a
2. udržovací.

Graf 1. Pravděpodobnost udržení remise AIH v čase po vysazení imunosupresivní léčby



Základem indukční fáze je podání prednisonu v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti denně s následným postupným snižováním. Pro udržovací fázi je doporučována monoterapie azatioprinem v dávce 1–1,5 mg/kg denně nebo kombinace azatioprinu a malé dávky prednisonu. Tento postup je účinnější než monoterapie prednisonem (69). Standardy Evropské asociace pro studium jater doporučují zahájit léčbu monoterapií prednisonem a azatioprin do léčby doplnit až po 2 týdnech (70). Důvodem je snaha o rozpoznání primární rezistence na léčbu od azatioprinem indukované hepatotoxicity v případech přetrvávající elevace ALT/AST. Jako alternativu prednisonu v indukční fázi EASL uvádí podání budesonidu v úvodní dávce 9 mg/den. Doporučení se opírá o randomizovanou studii, která ukázala superioritu kombinace budesonid/azatioprin vůči kombinaci prednisonol/azatioprin ve smyslu dosažení remise i vedlejších účinků (71). Je zajímavé, že podle dotazníkové akce mezi evropskými specialisty tento postup nikdo nepoužívá (72). Budesonid je přínosem spíše v udržovací fázi terapie, kdy je třeba jej upřednostnit zejména u osob netolerujících prednison pro jeho nežádoucí účinky (73). Bohužel, až 25 % těchto osob nemá na budesonid dostatečnou odpověď a je třeba se tedy vrátit u nich k terapii prednisonem. Budesonid je také považován za kontraindikovaný u osob s jaterní cirhózou.

Kombinace prednison + azatioprin v obou fázích je některými autory preferována, protože umožňuje použití nižších dávek prednisonu, čímž omezuje množství kortikodependentních nežádoucích účinků. Oba režimy jsou nicméně stejně účinné ve smyslu dosažení a udržení kompletní remise AIH (74). Monoterapie prednisonem by měla být rezervována pouze pro pacienty s prokázanou nebo očekávanou intolerancí azatioprinu. Nevhodné je také zahajovat léčbu kombinací u pacientů s těžkou akutní manifestací AIH. V těchto případech je nevhodou kombinace skutečnost, že plný účinek azatioprinu nastupuje až za přibližně 6–8 týdnů od zahájení léčby, kdežto prednison má nástup účinku okamžitý. Azatioprin je lék kategorie D podle FDA klasifikace nebezpečnosti jeho použití v graviditě a jako takový ho nelze u gravidních žen doporučit. Nicméně bylo publikováno množství studií gravidních žen léčených azatioprinem pro idiopatické střevní záněty i během gravidity a v těchto nebyly žádné fetální komplikace popsány (75, 76). Je však třeba konstatovat, že azatioprin není u AIH lékem esenciálním

a ve většině případů jej lze nahradit přesně nastavenou vyšší dávkou prednisonu.

Velmi obtížnou otázkou je délka trvání terapie, respektive otázka ukončení imunosupresivní léčby. Je dobře známo, že po ukončení léčby relabuje během 3 let až 80% osob, přičemž není rozdíl mezi jednotlivými variantami léčby (obr. 1) (77). Jako minimální délka trvání léčby bývá uváděno 24 měsíců léčby od okamžiku dosažení normální biochemické aktivity (70). Biochemická aktivita však nekoreluje s aktivitou histologickou a histologická normalizace se významně opožďuje za biochemickou (78). Z těchto důvodů mnozí autoři doporučují provést kontrolní jaterní biopsii před ukončením imunosupresivní léčby, a to zejména v případech těžké iniciální aktivity (70). I u pacientů, kteří během 3 let nezrelabují, je však doporučována doživotní monitorace.

Samostatnou skupinou osob, která vyžaduje speciální pozornost, jsou osoby, které výše uvedeným postupem nedosáhnou kompletní remise a osoby, které léčbu první volby netolerují. Problematika léčby této omezené skupiny je velmi speciální, standardní postupy nejsou zdaleka

tak dobře definovány jako léčba v typických případech AIH a přesahuje rozsah a účel tohoto přehledového článku. Je třeba zdůraznit, že svoje místo v terapii těchto obtížných případů má i transplantační léčba.

Závěr

Autoimunitní hepatitida je příkladem dlouho známého chronického jaterního zánětlivého onemocnění, které, pokud není léčeno, prakticky vždy vede k rozvoji jaterní cirhózy a k významnému zkrácení života. Na druhou stranu je také prvním jaterním onemocněním, u kterého byl právě v parametru dlouhodobého přežití prokázán příznivý efekt farmakologické terapie. Pokud se ohlédneme do minulosti, je potřeba si všimnout, že naše terapeutické možnosti se v posledních 2 desetiletích nijak významně nezměnily. Důvodem je nepochybně skutečnost, že naše znalosti o patogenezi AIH jsou i ve 21. století velmi omezené a neumožňují dosud širší uplatnění moderních variant cílené léčby. Jedná se ale pravděpodobně o směr, kterým se terapie AIH bude v nejbližším období ubírat.

LITERATURA

1. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2016; 75: 6–19.
2. Leber WJ. Blutproteine und Nahrungseiweiße (Liver, blood proteins and nutritive proteins). *Dtsch Z Verdau Stoffwechsellkr* 1953; 9: 113–119.
3. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271: 1323–1326.
4. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124: 767–780.
5. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21: 78–83.
6. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 365–385.
7. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2314–2328.
8. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48: 140–147.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–2213.
10. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517–526.
11. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimens is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 951–958.
12. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 378–390.
13. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 75–81.
14. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 816–823.
15. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1755–1761.
16. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, et al. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 417–423.
17. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30: 394–401.
18. Prasad KK, Debi U, Sinha SK, et al. Hepatobiliary disorders in celiac disease: an update. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 438184.
19. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, et al. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2433–2437.
20. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis. *Hepatol Res* 2007; 37: 801–805.
21. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 625–631.
22. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659–665.
23. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494–1500.
24. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326–343.
25. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1430–1438.
26. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1130–1138.
27. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374–385.
28. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 807–812.
29. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of „autoimmune” hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333–1339.
30. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629.
31. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1206–1211.
32. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1281–1287.
33. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 545–554.
34. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, et al. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 200–207.
35. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544–553.
36. Ma Y, Thomas MG, Okamoto M, et al. Key residues of a major cytochrome P4502D6 epitope are located on the surface of the molecule. *J Immunol* 2002; 169: 277–285.
37. Czaja AJ. The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2: 33–48.
38. Czaja AJ, Norman GL. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 315–329.
39. Chretien-Leprince P, Ballot E, Andre C, et al. Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a French multicenter study. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 266–273.
40. Frenzel C, Herkel J, Lüth S, et al. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2731–2736.
41. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 592–600.
42. Martinez-Neira R, dos Remedios CG, Mackay IR. An actin-myosin functional assay for analysis of smooth muscle (anti-microfilament) autoantibodies in human plasma. *J Immunol Methods* 2008; 338: 63–66.

43. Soares A, Cunha R, Rodrigues F, et al. Smooth muscle autoantibodies with F-actin specificity. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 713–716.
44. Chan Y, Tong HQ, Beggs AH, et al. Human skeletal musclespecific alpha-actinin-2 and -3 isoforms form homodimers and heterodimers in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 134–139.
45. Guéguen P, Dalekos G, Nousbaum JB, et al. Double reactivity against actin and alpha-actinin defines a severe form of autoimmune hepatitis type 1. *J Clin Immunol* 2006; 26: 495–505.
46. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 208–215.
47. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 413–419.
48. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522–1528.
49. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver Int* 2013; 33: 190–196.
50. Volkmann M, Luthle D, Zentgraf H, et al. SLA/LP/trNP(Ser)Sec antigen in autoimmune hepatitis: identification of the native protein in human hepatic cell extract. *J Autoimmun* 2010; 34: 59–65.
51. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1510–1515.
52. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, et al. p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808–816.
53. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000; 119: 310–322.
54. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734–741.
55. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH et al. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1733–1740.
56. Yoshioka M, Mizuno M, Morisue Y, et al. Anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies, detected by a capture-immunoassay, are associated with autoimmune liver diseases. *Acta Med Okayama* 2002; 56: 99–105.
57. Johnson PJ, McFarlane IG, McFarlane BM, et al. Autoimmune features in patients with idiopathic chronic active hepatitis who are seronegative for conventional auto-antibodies. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 244–251.
58. McFarlane IG, Hegarty JE, McSorley CG, et al. Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984; 2: 954–956.
59. Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Lapin SV, et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR): a peculiar target of liverspecific autoimmunity. *Auto Immun Highlights* 2012; 3: 119–125.
60. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology*. 1988; 8: 1662–1666.
61. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892–898.
62. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004; 37: 195–201.
63. Renous R, Lapierre P, Djilali-Saiah I, et al. Characterization of the antigenicity of the formiminotransferasecyclodeaminase in type 2 autoimmune hepatitis. *Exp Cell Res* 2004; 292: 332–341.
64. Béland K, Lapierre P, Marceau G, et al. Anti-LC1 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Autoimmun* 2004; 22: 159–166.
65. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–938.
66. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176.
67. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540–1548.
68. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011; 140: 1472–1480.
69. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191–198.
70. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004.
71. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198–1206.
72. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 723–732.
73. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 260–267.
74. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423–433.
75. Akbari M, Shah S, Velayati FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15–22.
76. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 433–440.
77. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013; 58: 141–147.
78. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820–833.

Dvacet let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu

Sylvie Dusilová Sulková^{1,2}

¹Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

²Katedra interních oborů LF UK Praha, pracoviště Hradec Králové

Práce je zaměřena na toxicitu fosforu při nemocech a zejména selhání ledvin. Před 20 lety byla poprvé publikována souvislost mezi hyperfosfatemii a mortalitou. Krátce poté byla zjištěna souvislost mezi fosforem a kardiovaskulárními komplikacemi při selhání ledvin. Fosfor má aktivní roli v kalcifikaci cév, mění fenotyp buněk hladké cévní svaloviny a do vzniklé matrix se ukládá spolu s vápníkem. Akumulaci fosforu se organismus dlouho brání, avšak zprvu adaptivní mechanismy (elevace FGF-23 a PTH) se při selhání ledvin stávají rovněž toxické. Pro snížení koncentrace fosforu v organismu využíváme dietní opatření, vazače fosforu v zažívacím traktu, a dialyzační eliminaci. Přes všechna pozorování, experimentální i klinické studie s mnoha objevy v předchozích 20 letech, vztah mezi poruchou minerálové a kostní poruchy a kardiovaskulárním poškozením stále není dořešen.

Klíčová slova: fosfor, FGF-23, hyperfosfatemie, kalcifikace, kardiovaskulární komplikace, mediokalcinóza, minerálová a kostní porucha při nemocech ledvin (CKD-MBD), PTH.

20 years of nephrologist's journey into the depths of phosphorus toxicity

This article focuses on phosphate toxicity in kidney disease and namely in kidney failure. Twenty years ago, the first article documenting the link between hyperphosphatemia and mortality, was published. Shortly after, the association between phosphate and cardiovascular complications in kidney failure was demonstrated. Phosphate itself plays an active role in vascular calcifications. It induces phenotypic changes in vascular smooth muscle cells giving rise a matrix with consequent phosphate and calcium accumulation. The body is fighting against phosphate load. Initially, these mechanisms are adaptive (PTH and FGF-23 elevation). In kidney failure, they become toxic. Dietary measures, gastrointestinal phosphate binders and dialysis elimination are used for correction of hyperphosphatemia. Despite all observations, experimental and clinical studies with many discoveries, the relation between mineral and bone disorder and cardiovascular damage, remains still not fully solved.

Key words: cardiovascular complications, FGF-23, hyperphosphatemia, chronic kidney disease, mediocalcinosis, mineral and bone disorder (CKD-MBD), phosphate, PTH.

Úvod

Známým a obligatorním důsledkem chybějící funkce ledvin je hromadění katabolitů, neboli uremických toxinů (se známou uremickou toxicitou) či retinovaných látek (dosud bez prokázané přímé toxicity). Cílem náhrady funkce ledvin je tyto látky odstranit alespoň do té míry, která je slčitelná s dalším životem.

Nejlépe náhradou trvalého selhání ledvin je samozřejmě transplantace. Nejčastější metodou však je a bude hemodialýza (HD) (1). Avšak ta nahrazuje jen funkci vylučovací, navíc pouze částečně a intermitentně. Peritoneální dialýza (PD) je sice kontinuální, ale eliminace katabolitů je

rovněž jen částečná. Nefyziologičnost dialýzy, resp. života s dialýzou, přispívá významně k tomu, že dialyzovaní pacienti často trpí komplikacemi, se kterými se jiní pacienti vůbec neseťkají!

Obligatorní komplikací při selhání ledvin je sekundární hyperparatyreóza. Vzniká v důsledku chybění vylučovací a současně regulační a hormonální funkce ledvin. Podle současných poznatků dominuje chybění eliminace toxinů, konkrétně zde jde zejména o fosfor (2, 3).

Velmi často též vidíme komplexní poškození cév a myokardu. Kardiovaskulární komplikace (4–7) jsou dokonce hlavní příčinou úmrtí pacientů s nemocemi i selháním ledvin. K četným známým tzv. „tra-

dičním“ rizikovým faktorům přistupují další, spojované přímo se selháním ledvin („uremia-related“) či s dialyzační léčbou („dialysis related“). Takovýchto tzv. „netradičních“ rizik je při funkčních renálních poruchách velmi velký počet, navíc jejich působení není izolované, ale v komplikovaných propojeních včetně terminálních dysregulací. Jedním z hlavních uremických toxinů, přímo i nepřímo spojených s kardiovaskulárním závažným poškozením, je opět fosfor (3).

Vysoké kardiovaskulární riziko při chronickém onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) a zejména při terminálním selhání (end-stage renal disease – ESRD) je známé mnoho let (8). Avšak možnost, že by toto riziko bylo spojené s toxicitou fosforu, byla dlouho opomíjena. Ještě v roce 1998, kdy Block et al poprvé popsal zvýšené riziko mortality u pacientů s vyšší fosfatemí, možnost kauzality vůbec nezvažoval (9).

První zmínka o možném příčinném vztahu mezi hyperfosfatemí a poškozením cév a myokardu se objevila v písemnictví v roce 1999 (10). Autoři již v názvu svého článku označili fosfor za „tichý zabiják“ (silent killer) dialyzovaných pacientů, analyzovali důvody, ze kterých vyvodili, že „pro dialyzovaného pacienta je kostní nemoc mnohem menší zlo než kardiovaskulární důsledky, které z jeho kostní nemoci plynou“ (přeloženo volně). Takto začala cesta nefrologů do hlubin uvedených v názvu této práce.

Cílem předkládaného textu je přiblížit poznatky, které postupně, avšak definitivně prokázaly přímou kauzální souvislost mezi kostní a minerálovou poruchou (reprezentovanou zejména hyperfosfatemí a hyperparatyreózou) a kardiovaskulárními komplikacemi, které představují hlavní příčinu morbidit i mortality dialyzovaných pacientů, a též uvést současný přehled možných a dostupných řešení. Šíří nových dílčích témat a jednotlivých poznatků ilustruje částečně Tab. 1 (11).

K vybraným okruhům, které budou zmíněny, patří role fosforu při vzniku a progresi sekundární hyperparatyreózy a minerálové a kostní nemoci; další a jiné projevy fosfátové toxicity; základní poznatky o fos-

fatonech (PTH a FGF-23) a jejich vzájemném vztahu i vztahu k aktivnímu vitaminu D; dále současné terapeutické možnosti pro zabránění akumulace fosforu. Zmíněna bude i podstata nejen funkčních, ale i morfologických změn kardiovaskulárního systému, zejména aktivní role fosforu pro vznik mediokalcinózy. Pro úplnost upozorníme na krajní závažnou komplikaci, opět s klíčovou rolí fosforu v patogenezi, na kalcifylaxi.

Fosfor v patogenezi a progresi sekundární hyperparatyreózy

Sekundární hyperparatyreóza (SHPT) je očekávaným důsledkem chronického onemocnění a zejména chronického selhání ledvin (2, 12–14). Patogenetické mechanismy, bez ohledu na komplexnost a složitost, lze zjednodušeně rozdělit do 2 linií:

- chybějící vylučovací funkce ledvin,
- chybějící endokrinní funkce ledvin.

Chybění endokrinní funkce vede k deficitu kalcitriolu. Přítomnost kalcitriolu reguluje přepis genetické informace pro tvorbu PTH v buňkách příštítných tělísek. Pokud chybí vazba kalcitriolu na jaderný vitamin D receptor (VDR), přepisuje se gen pro PTH více, než je potřeba. Tvorba PTH se zvyšuje. Naopak, kalcitriol i parikalciol po aktivaci VDR a následující složité intracelulární kaskádě intenzitu genové transkripce snižují. Pokud chybí endokrinní funkce, není aktivní vitamin D v ledvinách tvořen a vzniká podklad pro hyperparatyreózu, a sice velké množství přepsané genové informace. Genový transkript, vzniklý přepisem genetické informace, má určitou životnost, během které se z transkriptu přepisuje vlastní PTH. Pokud je transkriptu málo (funguje kalcitriol ve vazbě na VDR), avšak jeho životnost je prodloužena, stále není hyperparatyreóza zažehnána. Vitalitu transkriptu pro PTH prodloužuje zejména hypokalcemie (!) a hyperfosfatemie (!), a to změnou balance mezi ochrannými faktory a endonukleázami (12, 13, 15).

Tab. 1. Vývoj poznatků o patogenezi a klinickém významu cévních kalcifikací a roli fosforu při selhání ledvin (podle (11))

2000–2001	Koronární kalcifikace (CAC skóre) jsou výrazné již u mladých dialyzovaných osob Aktivní role fosforu v indukci cévních kalcifikací (změna fenotypu VSMC)
2001–2002	Cévní kalcifikace přímo a nezávisle zhoršují prognózu ESRD pacientů Sevelamer zpomaluje cévní kalcifikace při ESRD („Treat To Go“ studie)
2002–2003	Nízký sérový fetuin A asociován s horší prognózou ESRD pacientů Rozdíl v prognóze dialyzovaných pacientů léčených různými aktivními VDRA
2003–2004	2003 – K/DOQI „guidelines“ pro kostní metabolismus Negativní vliv poruchy minerálového metabolismu na prognózu ESRD pacientů
2004–2005	Hodnoty Ca, P a PTH ovlivňují přežívání dialyzovaných pacientů Hyperfosfatemie snižuje přežívání i u nedialyzovaných pacientů s CKD
2005–2006	FGF-23/Klotho reguluje metabolismus fosforu a vitaminu D Cinacalcet snižuje cévní kalcifikace in vivo
2006–2007	Sevelamer nemá výhodu (oproti Ca vazačům) pro přežívání ESRD pacientů Vitamin K má antikalcifikační potenciál
2007–2008	Rozdílné VDRA mají rozdílný vliv na vznik cévních kalcifikací Adynamická kostní nemoc u ESRD pacientů je asociována s kalcifikacemi
2008–2009	Fosfor má negativní vliv na „cévní zdraví“ („vascular health“) Hyperfosfatemie a hyperkalcemie + „uremické prostředí“
2009–2010	2009 – KDIGO „guidelines“ Těsný vztah mezi kostním a cévním „zdravím“ („kostní a cévní osa“)

VSMC – buňky hladké cévní svaloviny (vascular smooth muscle cells), VDRA – aktivátor receptoru pro vitamin D (vitamin D receptor activator), K/DOQI – Kidney Disease outcome quality initiative (iniciativa USA – „National Kidney Foundation“)

Nyní k druhé linii, **chybějící vylučovací funkci**. Nejdůležitější roli zde hraje fosfor. Pro organismus je zřejmě tak toxický, že již při malém snížení glomerulární filtrace se aktivují kontraregulačně působící mechanismy (12, 15, 16). Jejich úkolem je zvrátit riziko retence fosforu. Mechanismus spočívá v aktivní inhibici zpětného vstřebávání fosforu v renálních tubulech. Látky, které zvyšují exkreční frakci (frakční exkreci) fosforu, se nazývají fosfatoniny. Dva „fyziologické“ fosfatoniny (PTH a FGF-23) budou popsány v dalším textu. Jejich aktivita je zprvu funkční a přiřování k „trade-off“ termínu – „něco za něco“ – je vlastně správné. Organismus platí za to, že bude zbaven fosforu. Cena je splatná v budoucnosti a není malá. Při terminální ztrátě vylučovací funkce ledvin „obchod“ končí, ale aktivita fosfatoninů nikoliv. Obě výše zmíněné dráhy vzniku a fixace hyperparatyreózy jsou podle současných poznatků pevně propojeny „můstkem“, který představuje FGF-23.

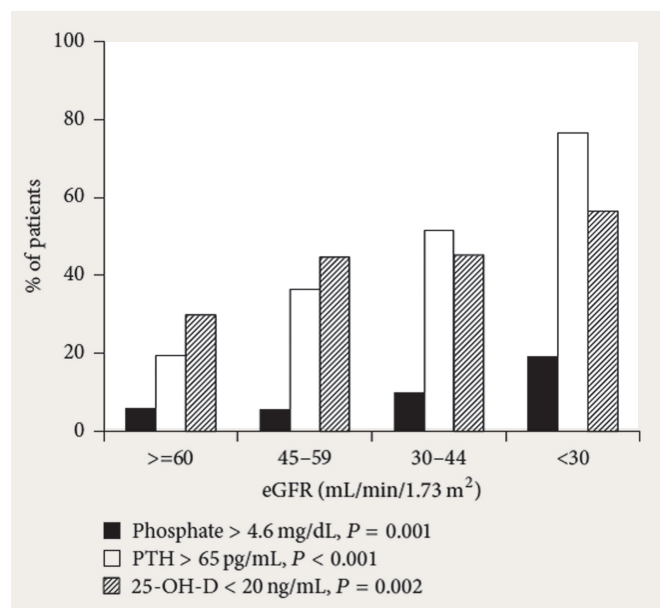
Z výše uvedeného vyplývá význam fosforu v patogenezi SHPT: s elevací PTH je spojen přímo (mechanismus „trade-off“) i nepřímo (deficit kalcitriolu v důsledku FGF-23). Navíc, fosfor sám o sobě prodlužuje životnost genového transkriptu pro PTH a patří ke stimulátorům patologické hyperplazie PT (2, 13, 15).

Uremická toxicita, uremické toxiny. Fosfor je uremický toxin

Konkrétních uremických toxinů a retinovaných molekul je mnoho a jsou stále dál zkoumány (17). Zjednodušeně se dělí na látky s malou molekulovou hmotností (urea, kreatinin), které se při dialýze dobře eliminují, látky se středně velkou molekulou (β_2 -mikroglobulin, relativní molekulová hmotnost 11 800), které se běžnou dialýzou neodstraňují, ale přestupují difuzí a hlavně konvekcí přes vysokopropustné (high-flux) dialyzační membrány (metoda on-line hemodiafiltrace) a látky, resp. toxiny, vázané na bílkoviny (např. indoxylsulfát), které nejsou eliminací odstraněny, resp. jejich odstranění je jen velmi malé (18). K velmi významným uremickým toxinům se řadí i fosfor (3, 16, 19). Jeho eliminační charakteristika při dialýze je specifická: malá molekula sice umožňuje přestup přes membránu, limitující je však vícekompartimentová distribuce v organismu. Rychlost přestupu fosforu z ostatních kompartmentů do krve je nižší, než eliminace dialýzou. Proto základním požadavkem je zde délka procedury.

Tedy blíže neurčená „toxicita“ fosforu byla dokumentována již před více než 20 lety (8). Analýza dat dvou velkých kohort dialyzovaných pacientů (rok 1990 a rok 1993) ukázala, že hyperfosfatemie je nezávislým rizikovým faktorem mortality. Zvýšení koncentrace fosforu nad 6,5 mg/dl (nad 2,01 mmol/l, převodní koeficient z mg/dl na mmol/l je 0,3228) bylo po zohlednění („adjustaci“) demografických a dalších dat spojeno s rizikem o 27 % vyšším než při normofosfatemii (2,4–6,5 mg/dl). Se zvyšující se koncentrací fosforu dále stoupalo. Prognosticky nepříznivé byly sice i vysoké koncentrace PTH, ale mortalita asociovaná s hyperfosfatemii byla významněji a navíc na hodnotě PTH nezávislá. Sérová koncentrace kalcia mortalitu neovlivňovala. I když autoři v závěru zdůraznili nutnost korekce hyperfosfatemie, vlastní příčinu vyšší mortality ve spojení s hyperfosfatemii považovali za nejasnou. Jen pro zajímavost (pro srovnání s dnes zjišťovanými koncentracemi v dialyzačních programech) uvádíme tehdejší konkrétní hodnoty: průměrná fosfatemie 6,2 mg/dl (2,0 mmol/l);

Obr. 1. Prevalence hyperfosfatemie (4,6 mg/dl = 1,48 mmol/l), hyperparatyreózy a deficitu vitamínu D (25D, monohydroxylovaná forma – po hydroxylaci v játrech; tato forma vitamínu D je ukazatelem zásob vitamínu D v organismu; 20 ng/ml = 50 pmol/l) (podle (35))



ve 30% byla fosfatemie nad 7 mg/dl (nad 2,26 mmol/l) a u 10% pacientů nad 9 mg/dl (nad 2,9 mmol/l) (8). Vidíme, že současné koncentrace se liší jen snížením extrémních hodnot.

Koncentrace vápníku v této práci neukázaly žádný vztah k mortalitě. Závěry pozdějších studií byly různorodé. Jako rizikové se ukázaly buď až velmi vysoké (méně často i velmi nízké) koncentrace kalcia v krvi. Sami zastáváme stanovisko, že kalcemie sama o sobě není prognosticky jednoznačná. Koncentrace kalcia v krvi není spolehlivá, neodráží zásoby kalcia v organismu (20). Korekce hypokalcemie u dialyzovaných pacientů není zcela bezpečná a u některých pacientů může být i kontraproduktivní (ukládání do mimokostních tkání, zejména do cév, spolu s fosforem).

Přímá i nepřímá toxicita fosforu pro myokard, a zejména pro cévní stěnu, je zmíněna v samostatné části textu.

Možnosti a limity prevence a léčby hyperfosfatemie

Po objevu toxicity fosforu se rozběhly početné studie zaměřené na možnosti dosažení normofosfatemie, ať již eliminací při dialýze, snížením obsahu fosforu v potravě či zabráněním vstřebání fosforu z potravy pomocí vazačů fosfátů v zažívacím traktu. Pochopitelně, nejbližší k úspěchu je aplikace všech tří postupů souběžně (3).

Dieta s omezením fosforu znamená vynechání potravin s konzervanty a aditivy (potravinová „éčka“ s fosforem), velkým omezením mléčných výrobků včetně sýrů a dalšími mnohými doporučeními. Obecně se preferuje příjem bílkovin rostlinného (neživočišného) původu. Limitem pro praxi je riziko malnutrice – každá potrava s obsahem bílkovin obsahuje fosfor, a přísná restrikce fosforu může skončit až deficitem živin (21).

Vazače fosfátů v zažívacím traktu jsou známy téměř od počátku dialyzačního léčení. Tehdejší pacienti měli nejen vysoké sérové koncen-

trance fosforu (jejich kardiotoxický význam tehdy znám nebyl), ale spolu s nimi i mimokostní a mimocévní depozita sloučenin fosforu a vápníku (dnes tento nálezný prakticky již nevidíme). Prvním vazačem fosforu byl kalcium karbonát. Sám o sobě sice snížil fosfatemii, ale nevyřešil problém kalcifikací. Proto byl široce a na dlouhou dobu nahrazen velmi účinným hydroxidem hliníku (aluminium hydroxid, tehdejší přípravek Aludrox). Po rozpoznání často fatální aluminiové toxicity (pozorované na konci 80. let minulého století i u nás) byl hydroxid hliníku opuštěn, u nás naštěstí rychle a úplně.

Rozvoj přinesl několik dalších možností (22, 23). Všechny stávající vazače fosfátů jsou prokazatelně účinné. Případné odlišnosti jsou dány aditivními charakteristikami. Konkrétní volba vazače fosfátů je dána rozhodnutím lékaře, ale i preferencí pacienta. Vazače se užívají zásadně s jídlem (během jídla), kdy je největší dostupnost fosforu pro navázání. Užívání před či po jídle, či dokonce nalačno, je účinné méně, resp. vůbec ne.

Současné přípravky lze rozdělit podle toho, zda obsahují kalcium (kalciové vs nekalciové) (22, 23). Nejde jen o kalcium karbonát (dosud užívaný), ale i kombinovaný vazač obsahující vápník spolu s hořčíkem. Nekalciové vazače lze dále dělit podle toho, zda obsahují či neobsahují kovovou složku. Bez kovů je vazač založený na bázi pryskyřice. K ostatním patří sloučeniny obsahující kov, který se vstřebává extrémně málo (lanthan) či s obsahem železa. Všechny vazače fosfátů působí shodně – principem je navázání fosforu na jednu složku původního vazače, a následnou eliminaci střevem. Aluminium hydroxid obsahoval hliník, jehož vstřebatelnost byla nepatrná, avšak bohužel hliník je eliminován ledvinami, a proto za určitých okolností k akumulaci hliníku docházelo. Analogický současný vazač, využívající lantan, je bezpečnější nejen z ohledu řádově menší absorpce lantanu v porovnání s hliníkem, ale i z hlediska eliminační dráhy (hepatální eliminace).

Vazače fosfátů ani dietní opatření nijak neovlivní endogenní zdroje hyperfosfatemie, vzniklé redistribucí, např. při osteoresorpci při hyperparatyreóze. Navíc, při účinném snížení fosforu v GIT jsou více exprimovány kanály, které aktivně transportují fosfor ze střevního lumen do oběhu (24). Z těchto i z dalších důvodů jsme sami velmi opatrní v posuzování pacienta s hyperfosfatemii z hlediska „adherence“ k léčbě.

Dialyzační eliminace je další účinnou možností. Připomínáme však, že hemodialyzační eliminace je intermitentní, a jen částečná, a proto je klíčovým faktorem čas – délka procedury. Rychlost transferu z intersticia je totiž vždy menší než rychlost eliminace z krve do dialyzačního roztoku.

Stávající preventivní i léčebné možnosti jsou sice široké a účinné, přesto je téma akumulace fosforu v organismu se svými důsledky stále vysoce aktuální (3, 6, 25, 26). I po 20 letech, věnovaných této tematice v celé hloubce i šířce, jsme stále na cestě, nikoliv v cíli.

Cílové koncentrace fosforu u hemodialyzovaných pacientů – je normofosfatemie dosažitelná?

Jaké vlastně mají být cílové koncentrace fosforu? Stanovení se provádí z odběru krve před dialýzou, naměřená hodnota by tedy měla odpovídat maximální možné. Nadnárodní doporučení skutečně považují za „cílovou“ hodnotu tu koncentraci, která nepřesahuje horní

referenční mez laboratoře. Stávající poznatky totiž neumožňují kritéria zvolnit, akumulace fosforu skutečně není žádoucí. V současné době je podle nadnárodních doporučení akceptovaná predialyzační koncentrace 1,78 mmol/l (26, 27). A to přesto, že víme, že je to obtížné, jak dokládá analýza dat z více zemí (28).

V režimech častějších a/nebo delších dialýz je úprava fosfatemie mnohem snazší než v konvenčním rozvrhu 3 dialýz týdně. Ti pacienti, kteří se dialyzují vícekrát týdně, mají fosfatemii obvykle v normě a nevyžaduje ani vazače, dokonce se snižují dietní limity. I tato pozitivní zkušenost dokumentuje výhodnost domácí hemodialýzy s alternativními rozvrhy (29).

Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD)

Termín CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder; minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění) byl použit cíleně, poprvé v roce 2006 (30). Definuje a zastřešuje komplexní povahu laboratorních a klinických změn minerálového a kostního metabolismu při CKD, se současným vztahem k cévním, potažmo též myokardiálním změnám, jejichž hlavní podstatou jsou cévní kalcifikace.

Vlastní členění zahrnuje:

- definici poruchy rozpoznatelné z odchylek určených laboratorních ukazatelů, tj. sérové koncentrace Ca, P, PTH, ALP (event. kostního izoenzymu ALP) a též 25D;
- definici vlastní kostní nemoci, založenou výhradně na kostní histomorfometrii (proto bohužel těžko a málo využitelnou v praxi);
- cévní kalcifikace.

V pozdějších schématech je přiřazována sekundární hyperparatyreóza jako uniformní nadstavba, resp. vzájemně propojení všech tří komponent CKD-MBD (30).

V letech 2009 a 2017 byly publikovány a aktualizovány doporučené postupy (clinical practice guidelines), týkající se právě CKD-MBD (28, 31). Mimo jiné obsahují cílové hodnoty jednotlivých ukazatelů; jejich určení se však opírá o „evidence-based“ tvrdá data, což je z hlediska praktického využití někdy problematické. Z nových poznatků je vřazeno mezi vyšetřovací možnosti i vyšetření kostní denzity (DXA). Dříve bylo toto vyšetřování „nedoporučováno“, a to proto, že hodnoty postrádaly interpretaci cíleně platnou pro CKD a dialyzované pacienty.

Dnes je náhled jiný (28). Nízká kostní denzita neodlišuje typ renální osteopatie, neboť i těžká hyperparatyreóza může mít denzitu normální. Riziko fraktur při nízké kostní denzitě však platí i pro dialyzované osoby, i když příčiny pravděpodobně jsou nejen „renální“. Byl navržen termín „osteoporóza asociovaná s CKD“ (resp. se selháním ledvin). Podle našeho názoru a našich zkušeností patří tyto stavy do společné péče klinického osteologa a nefrologa; po odlišení vlastní „klasické“ renální osteopatie přichází rozvaha o jiných možných příčinách osteoporózy, včetně věku, inaktivity a hormonálních změn, a též i podílu předchozí či stávající terapie kortikoidy, což je u nefrologických pacientů časté. V těchto situacích léčbu vede na našem pracovišti osteolog (32).

Třetí komponenta CKD-MBD, tj. kalcifikace, bude zmíněna samostatně (viz dále).

Fosfor a cévní kalcifikace

Definice a texty věnované problematice CKD-MBD se cíleně zaměřují i na klinický význam a detekci cévních a dalších kalcifikací (19, 28, 31). Pokud jsou zjištěny, je třeba pacienta považovat za kardiologicky vysoce rizikového.

V cévních kalcifikacích kupodivu není rozhodující samotný vápník, ale – fosfor! Působení fosforu v genezi kalcifikací, umístěných naprosto nefyziologicky v cévní stěně (vrstva svalové hladké svaloviny), není pasivní (prosté ukládání, spolu s vápníkem), ale aktivní (3, 33, 34). Fosfor dokáže aktivně změnit fenotyp buněk hladké cévní svaloviny v buňky podobné buňkám kostním. Ty produkují „matrix“, a do té se fosfor (spolu s vápníkem) ukládá. Výsledkem je tzv. mediokalcinóza tepen. Nejde o nějaký ojedinělý či málo zřetelný nález. Naopak – u pacientů v dialyzačním programu (někdy již v predialýze) zaznamenáváme na RTG snímcích viditelné (kalcifikované) cévy, resp. arterie až do periferie. Mediokalcinóza koronárních tepen je příčinou tzv. „microvessel disease“, „onemocnění malých cév“. Při myokardiální lokalizaci je klinický obraz totožný jako při ischemii na podkladě aterosklerózy. Mediokalcinóza, na rozdíl od aterosklerózy (která je u dialyzovaných pacientů rovněž silně vyjádřena), zhoršuje dodávku kyslíku tím, že cévní stěna ztrácí pružnost a adaptaci na aktuální koronární průtok (5–7, 33, 34).

Právě aktivní role fosforu v přímém poškození cévní stěny je podstatou toho, že fosfor, resp. jeho akumulace, či dokonce hyperfosfatemie, jsou skutečně považovány za toxické. Dominanta fosforu v procesu kalcifikace cévní stěny je velká a potřebný vápník je „nalezen“ vždy, bez ohledu na koncentraci vápníku v krvi.

Adaptivní a maladaptivní role fosfatoninů

Základní charakteristika zprvu pozitivních obou fosfatoninů již byla popsána (12). Oba působí aktivně na transportní mechanismus fosforu v renálních tubulech, který inhibují (odtud název „fosfatoniny“). V dalších účincích však je jejich role rozdílná: zatímco PTH zvyšuje renální hydroxylaci 25-hydroxycholecalciferolu, FGF-23 ji snižuje. FGF-23 a PTH mají tedy shodný účinek ve vztahu k bilanci fosforu. Naopak, FGF-23 a PTH mají rozdílný účinek ve vztahu k bilanci kalcia. Zatímco kalcium snižuje parathormon, na FGF-23 má vliv opačný (při kalciové zátěži FGF-23 stoupá) (12).

Jak známo, tvorba kalcitriolu je řízena renální 1 α -hydroxylázou. Oba fosfatoniny tento enzym regulují, avšak nejsou samy. Výsledná koncentrace kalcitriolu v krvi je odrazem nejméně 4 souběžně působících vlivů:

- zachovalý renální parenchym,
- dostupnost prekurzoru, tj. dostatek vitamínu D v organismu,
- aktivita příštítných tělísek,
- koncentrace a aktivita FGF-23.

Zatímco první 3 vlivy tvorbu kalcitriolu podporují a podněcují, resp. k ní přímo přispívají, poslední zmíněný (FGF-23) působí jednoznačně a silně negativně – tvorbu kalcitriolu tlumí (degraduje enzym zodpovědný za tvorbu).

Při finální maladaptaci patří FGF-23 i PTH mezi významné uremické toxiny. Představují tzv. „netradiční“ („uremia related“) rizikové faktory poškozující kardiovaskulární systém, s velmi vážnými důsledky (35–7).

Parathormon je mimo jiné permissivním faktorem fibrotizace myokardu (38, 39). Fibrotizace sama jako důsledek nepoměru mezi hypertrofovaným myokardem a původním cévním zásobením. Při takto vzniklé „mikroischemii“ reaguje srdce vznikem mikrojizev, dochází k fibróze tkáně myokardu. Na této změně se aktivně účastní i PTH.

K doloženým a/nebo stále studovaným účinkům a důsledkům vysokých koncentrací FGF-23 u pacientů s onemocněním, resp. selháním ledvin patří predikce budoucí refrakterní hyperparatyreózy, rychlejší progresse CKD a obecně nepříznivá prognóza. Je doložen přímý kardio-vaskulární toxický vliv, jeho molekulární podstata se zkoumá (12, 15, 39–41).

K problematice kalcia

V počátcích dialyzační léčby nebyla z kalcia žádná obava, naopak (bilance kalcia při selhání ledvin byla považována za negativní). Vazače fosfátů byly na kalciové bazi (prvním dostupným vazačem fosfátů byl uhličitán vápenatý, kalciumkarbonát). Koncentrace (difuzibilního) kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l byla běžná. Ani sekundární hyperparatyreóza neupozornila na žádné riziko, neboť byla (a je) provázena normokalcemií.

Po dlouhou dobu ani léčba aktivními metabolity vitamínu D neupozornila na to, že kalciová bilance při selhání ledvin již vlastně dávno není negativní. Naopak! Pokud používáme léky s obsahem kalcia, navyšujeme koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku, a zvyšujeme přívod kalcia metabolity vitamínu D, je bilance vždy pozitivní. Velikost takto „dodaného“ kalcia však nelze určit, a nelze ji ani odhadnout (vstřebávání kalcia z kalciových přípravků je silně variabilní). Doporučené koncentrace kalcia v krvi u dialyzovaných pacientů jsou identické s laboratorním referenčním rozmezím (28). Jejich dosažení však u části pacientů je problematické, při souběžné malnutrici či zánětu až nemožné (20, 27).

Kalciová bilance po podání vitamínu D je pozitivní. Nativní vitamin D ji zvýší nejméně. Kalcitriol má vyšší hyperkalcemizující potenciál než parikalcitol. Nejvyšší hrozba byla časově shodná s obdobím, kdy byl (přechodně) dostupný intravenózní kalcitriol; záhy byl nahrazen právě parikalcitolem, který používáme stále, ale opatrně.

Pozitivní kalciová bilance by mohla být pozitivní pro metabolismus kostí. Při selhání ledvin však bohužel často nevíme, zda dodané kalcium bude skutečně aponováno do kostí (viz doprovodná sekundární hyperparatyreóza a na druhé straně viz posun rovnováhy prokalcifikačních a protikalcifikačních faktorů z hlediska kalcifikace cév) (3, 33, 34).

Pozitivní kalciová bilance se účastní patogeneze mimokostních kalcifikací měkkých tkání a kalcifikací stěny arterií všech kalibrů. Podílí se na poškození kardiálních myocytů. Spolu s fosforem zvyšuje tuhost cévní stěny a mechanismem srdečního přetížení (afterload) přetěžuje srdce (20).

I při selhání ledvin je někdy nutné kalcium do organismu doplnit. Typicky při „fenotypu osteomalacie“, kdy je kalcium spíše nižší a je vyšší kostní ALP. V pozadí je deficit vitamínu D. Další situací je syndrom „hladové kosti“ („hungry bone syndrome“) (42). Naopak, při hypokalcemii asociované s hypoparatyreózou, jsme zdrženliví. Veškeré dodané kalcium zůstává v organismu, dialyzační procedura s nižším kalcielem není řešením, neboť odstraní jen aktuálně volné kalcium. Cévní kalcifikace jsou již ireverzibilní, a ve své podstatě progresivní.

Souvislost mezi hyperfosfatemii a vitamínem D

Velká část této problematiky byla již zmíněna či alespoň naznačena. Ačkoliv se to může zdát nepravděpodobné a pro mnohé velmi překvapivé, nízké hladiny nativního vitamínu D jsou spojeny s vyšším kalcifikačním rizikem (43). Pouze takové „zacházení“ s vitamínem D (myšleno se všemi jeho metabolity, analogy, a selektivně působícími aktivátory receptoru pro vitamín D, tj. VDR aktivátory), které nerespektuje požadavky bezpečnosti a pouze směřuje k „účinnosti“, je prokalcifikační. V těchto případech jde přímo o riziko potencionované (souběžně pozitivní bilance kalcia a fosforu). Aditivním rizikovým faktorem je malnutrice, zánět, předchozí resp. již přítomné kalcifikace, špatně rozvržené dávkování resp. celá léčebná strategie, a pochopitelně i špatně kontrolovaná fosfatemie a pozitivní kalciová bilance plynoucí z dalších zdrojů.

I když vitamín D zvyšuje bilanci vápníku a fosforu, nemají vitamín D a jeho metabolity a analoga samy o sobě přímý prokalcifikační vliv. Prokalcifikačně však může dopadnout neoptimální zacházení s preparáty vitamínu D (viz výše). Pro hladiny vitamínu D platí tzv. „U“ křivka rizika (nežádoucí jsou hladiny nejen vysoké, ale i nízké) (27, 43). Pokud však probíhá léčba vitamínem D a fosfatemii není věnována pozornost, vytvářejí se cévní kalcifikace vzhledem k vyšší dostupnosti fosforu výrazně více.

Krátce ke kalcifylaxii

Vzhledem k mimořádné klinické závažnosti (mortalita i při léčbě stále více než 60 %, někdy uváděno i 80 %) zmíníme i toto téma, neboť i sem sahá přesah toxicity fosforu (přehledně viz (44)). I když patogeneze a rizikové faktory jsou nejen komplexní, ale i široké a navzájem nespojité, podstatou je vždy porucha metabolismu vápníku a fosforu, bez ohledu na to, zda je viditelná, či nikoliv.

Vždy zjišťujeme mikrocirkulační poruchu, vzniklou obvykle v terénu mediokalcinózy (!), lokalizované periferně, s predispozicí k oblastem s tukovým podkožím (stehna, bérce, ale i břicho, a jiná místa, vzácně i vnitřní orgány). Podstatou je souběh mikroischemie při chybějící mikroperfuzi v kombinaci s trombotickým uzávěrem návratové mikrovaskulatury. Nekrotická tkáň je dříve nebo později infikována, průnik antibiotik do tkáně do nekrotické je silně limitován. Kromě okamžitého přerušování expozice warfarinu (44, 45) kontrolujeme hladiny i bilanci fosforu i kalcia a pátráme po hyperparatyreóze, kterou neprodleně a radikálně řešíme. Můžeme však vidět i kalcifylaxii sdruženou naopak

s hypoparatyreózou. Z důvodu bezpečnosti pro pacienta je optimální cestou předání pacienta na pracoviště, které má erudici, zkušenosti a potřebné zázemí pro léčbu.

Tato sice velmi vzácná, avšak přesto se vyskytující komplikace zejména (ale nikoliv pouze) u dialyzovaných pacientů je zde zmíněna jako dokreslení toho, jak daleko může patofyziologická abnormalita asociovaná se selháním ledvin, doprovázená i dalšími okolnostmi, ve své extrémní podobě vést!

Závěr

Hlavní lékařsky orientovanou pracovní náplní (nejen) dialyzačních nefrologů není „jen“ stanovení renální diagnózy a její léčba, dlouhodobá nefrologická dispenzarizace či rozvaha o metodě náhrady funkce ledvin při jejich selhání. Většinu své pracovní invence zaměřuje nefrolog, stejně jako lékař jiných odborností a specializací, na komplexní péči o celkový zdravotní stav svěřených pacientů.

Zejména v dialyzační nefrologii se setkáváme s unikátními patofyziologickými cestami, odrážejícími skutečnost (dříve prakticky opomíjenou), že spolu s klesající funkcí ledvin se aktivují regulační mechanismy, zprvu sice účinné, avšak posléze jednoznačně destruktivní. V této chvíli jsou však již fixované, obvykle podmíněny i morfologickými změnami daného systému. Touto cestou vznikají unikátní a bohužel nepříznivé komplikace, jejichž klinická manifestace i význam nakonec dominují nad (dialýzou či transplantací léčitelnými a léčenými) projevy selhání ledvin.

Na toxicitu fosforu může být zprvu nahlíženo jen jako na sklíčko v mozaice barevného okna chrámu, které právě se zájmem studujeme. Rozsáhlá a aktivní role fosforu v popsáném přesahu minerálové a kostní patofyziologie při selhání ledvin do patologie dalších orgánů a systémů (zde spojení s kardiovaskulárním systémem) ukazuje, jak i při sebelepší dialyzační technice nedostihneme následky, které selhání ledvin vyvolává. Vlastní selhání ledvin je totiž mnohem a mnohem komplikovanější, než by plynulo z pouhé retence. O prognóze pacienta se selháním ledvin nakonec nerozhoduje chybění životně důležitého orgánu, ale přesah patofyziologických vazeb do závažných poškození jiných orgánů. Další uremické toxiny jsou zkoumány, avšak příběh toxicity fosforu ještě nekončí.

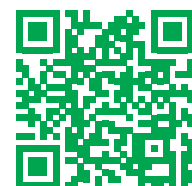
Podpořeno projekty LFHK Progres Q40-14 a MZ ČR–RVO FNHK, 00179906; kód 8100.

LITERATURA

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2018. www.usrds.org
2. Cunningham J, Francesco Locatelli F et al. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913–921.
3. Vervloet M, Sezer S, Massy ZA, et al. on behalf of the ERA-EDTA Working Group on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders and the European Renal Nutrition Working Group: The role of phosphate in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2016; 13: 27–38.
4. Shefold JC, Filipatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanism and management. Nat Rev Nephrol 2016; 12: 610–623.
5. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2011; 80: 572–586.
6. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013; 382: 339–352.
7. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2018; 33(suppl. 3): iii28–iii34.
8. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, et al. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. Kidney Int 1995; Suppl. 2: 167–175.
9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31: 607–617.
10. Amann K, Gross ML, London GM, et al. Hyperphosphatemia – a silent killer of patients with renal failure? Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2085–2087.
11. Brandenburg
12. Silver J, et al. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2013; doi:10.1038/nrneph.2013.147
13. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. Kidney Int 2008; 74: 276–288.

14. Týčová I, Sulková SD, Štěpánková J, et al. Molecular patterns of diffuse and nodular parathyroid hyperplasia in long-term hemodialysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311: E720–E729.
15. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F367–F376.
16. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate—a poison for humans? *Kidney Int* 2016; 90: 753–763.
17. Vanholder R, Argiles A, Baummeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 695–725.
18. Hyšpler R, Tichá A, Šafránek R, et al. Indoxyl Sulfate Elimination in Renal Replacement Therapy: Influence of Citrate- versus Acetate-Buffering Component during Bicarbonate Dialysis. *Dis Markers* 2018; 15: 3985–3986.
19. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1088–1100.
20. Moe SM. Calcium as a cardiovascular toxin in CKD-MBD. *Bone* 2017; 100: 94–99.
21. Lynch K, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 620–629.
22. Sekercioglu N, Thabane L, Diaz-Martinez JP, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156891.
23. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol* 2016; 29: 329–340.
24. Isakova T, Ix JH, Sprague SM, et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2328–2339.
25. Mehta R, Isakova T. Continued search for therapies to favourably modify phosphate and FGF-23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1911–1913.
26. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92: 26–36.
27. Cozzolino M. CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the “target”? *Clin Kidney J* 2018; 11: 70–72.
28. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 1–59.
29. Lopot F, Švára F, Polakovič. „Revival domácí dialýzy“. *Aktuality v nefrologii* 2018; 24: 46–55.
30. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–1953.
31. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76: (Suppl. 113): S3–S130.
32. Brunerová L, Palicka V, Sulková SD. Commentary on management of osteoporosis in advanced CKD: common view of a nephrologist and a bone specialist. *Endocr Pract* 2019; 25: 193–196.
33. Lau WL, Pai A, Moe SM, et al. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 105–112.
34. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins* 2019; 11: 213.
35. Disthabanchong S. Phosphate and cardiovascular disease beyond chronic kidney disease and vascular calcification. *Int J Nephrology* 2018; doi.org/10.1155/2018/3152806
36. Razaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 611–619.
37. Grabner A, Mazzaferro S, Cianciolo G. Fibroblast Growth Factor 23: Mineral Metabolism and Beyond. *Contrib Nephrol* 2017; 190: 83–95.
38. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial* 2009; 22: 363–368.
39. Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: doi: 10.1111/eci.12902.
40. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592.
41. Agarwal I, Ide N, Ix JH. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000584.
42. Ho LY, Wong PN, Sin HK, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol* 2017; 18: 12.
43. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, et al. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients* 2018; 10: pii: E652.
44. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1704–1714.
45. Nigwekar SU, Kroschinsky D, Nazarian RM. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 133–146.

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Farmakoterapie v anesteziologii (2/2019)
- Oftalmologie (1/2019)
- Pneumologie (4/2018)
- Gastroenterologie (3/2018)
- Nefrologie (1/2018)

... a mnoho článků z jiných
oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Monitorovanie a individualizácia liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov

Tomáš Bolek, Barbora Korpálová, Lukáš Urban, Jakub Marko, Jakub Benko, Dana Prídavková

I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Základom farmakologickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a pacientov podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie (PCI) je liečba inhibítormi P2Y12 ADP receptorov. V súčasnosti však pribúdajú informácie o asociácii nedostatočnej odpovede na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov s rizikom vzniku nežiaducich ischemických príhod u pacientov podstupujúcich PCI, vrátane rizika trombózy stentu, ktorá je relatívne vzácnou, ale život – ohrozujúcou komplikáciou. Nedostatočnú účinnosť liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov je možné v súčasnosti detegovať viacerými laboratórnymi testami, z nich zlatý štandard predstavuje optická agregometria s indukciou adenoindifosfátom a ako najšpecifickejší test sa javí meranie fosforylácie VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) prietokovou cytometriou. V prípade detekcie je možné rezistenciu na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov ovplyvniť zmenou dávkovania, zámennou liečby za iný preparát zo skupiny inhibítormi P2Y12 ADP receptorov (napr. zmenou klopidogrelu za prasugrel) alebo pridaním ďalšieho antiagregancia. Ako perspektívne sa tiež javí ovplyvnenie nedostatočnej odpovede podaním parenterálneho P2Y12 ADP receptor inhibítora – kangreloru. Práca sumarizuje súčasné poznatky o úlohe rezistencie na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov pri vzniku nežiaducich príhod u pacientov podstupujúcich PCI, o možnostiach jej včasnej detekcie a o možnostiach jej terapeutického ovplyvnenia.

Kľúčové slová: inhibítory P2Y12 ADP receptorov, perkutánna koronárna intervencia, personalizovaná medicína, vysoká reaktivita trombocytov.

Monitoring and tailoring the P2Y12 ADP receptor blocker therapy

P2Y12 ADP receptor blocker (ADPRB) treatment forms currently the basis of pharmacotherapy in acute coronary syndrome (ACS) patients, and in patients after percutaneous coronary interventions (PCI). However, nowadays, there are lots of data demonstrating an association between insufficient ADPRB on-treatment response and the risk of ischemic events, including stent thrombosis, which is an uncommon but life-threatening complication in patients after PCI. High on-treatment platelet reactivity may be detected with several laboratory tests. Light transmission aggregometry with ADP induction is so far considered to be a „golden standard“, and VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) phosphorylation assessment using flow cytometry is probably the most specific test for the assessment of insufficient platelet response. If high on-treatment platelet reactivity is detected, this phenomenon might be overcome with increased ADPRB dosing, ADPRB switch (e.g. switch of clopidogrel to prasugrel), or with the addition of other antiplatelet agent. The administration of cangrelor – a new parenteral ADPRB – might be another perspective way how to overcome the phenomenon of insufficient ADPRB on-treatment response. The article summarizes current knowledge about the ADPRB resistance and the risk of ischemic events in patients undergoing PCI, the current approaches for the detection of this resistance, and summarizes the current approaches for overcoming this phenomenon.

Key words: high on-treatment platelet reactivity, percutaneous coronary intervention, personalized medicine, P2Y12 ADP blockers.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Bolek, ato.bolek@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UN

Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): 26–33

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2018

Úvod

Liečba inhibítormi P2Y12 ADP receptorov je základom farmakologickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), ako aj u pacientov podstupujúcich elektívne perkutánne koronárne intervencie (PCI). Klopido-grel, ireverzibilný tienopyridínový inhibítor ADP receptorov (P2Y12), ktorého zavedenie prakticky umožnilo rozšírenie možností revaskularizácie myokardu o realizáciu PCI (1), je stále najčastejšie používaným antagonistom ADP receptorov u pacientov podstupujúcich elektívnu PCI. Farmakologická odpoveď na podanie klopido-grelu je však vysoko variabilná (2). Táto variabilita je spojená s variabilitou resorpcie, variabilnou inhibíciou ADP receptora, ale najmä s variabilitou v schopnosti tvorby aktívneho metabolitu klopido-grelu. Variabilita tvorby aktívneho metabolitu na úrovni CYP 450 2C19, či variabilita absorpcie na úrovni aktivity glykoproteínu P môže byť ovplyvnená tak genetickými, ako aj epigenetickými faktormi (3, 4). Vysoká reziduálna reaktivita na liečbe klopido-grelom (tzv. klopido-grelová rezistencia) bola opakovane identifikovaná ako nezávislý prediktor ischemických nežiadúcich príhod u pacientov podstupujúcich PCI (5, 7), vrátane rizika trombózy stentu po PCI (8). Fenomén klopido-grelovej rezistencie je navyše častý u pacientov podstupujúcich PCI. V štúdií GRAVITAS (5), ktorá randomizovala 2 214 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou k štandardnej alebo vysokodávkovanej liečbe klopido-grelom, bola klopido-grelová rezistencia v štandardnom ramene identifikovaná na 30. deň liečby až u 62% liečených pacientov. Vysoká reaktivita trombocytov na liečbe klopido-grelom bola spojená s rizikom nežiaducich ischemických príhod aj v tejto štúdií.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) neodporúča rutinné laboratórne monitorovanie na úpravu antiagregačnej liečby pred alebo po PCI, odporúča však zväžiť monitoring liečby s následnou úpravou v špecifických situáciách (napr. u pacientov s rekurentnými ischemickými príhodami) (6).

Tento článok sumarizuje súčasné možnosti detekcie rezistencie na liečbu antagonistami ADP receptorov a súčasné možnosti terapeutického ovplyvnenia tejto rezistencie.

Ako monitorovať účinnosť liečby antagonistami ADP receptorov v klinickej praxi?

Táto otázka je v súčasnosti predmetom odbornej hemostazeologickej a kardiologickej diskusie, pričom v súčasnosti nie je jednoznačný konsenzus ohľadom voľby metódy na stanovenie rezistencie na podávanú protidoštičkovú liečbu. Uvedená skutočnosť je najskôr spôsobená niekoľkými faktormi: rozličná dostupnosť a finančná náročnosť metód, rozličná náročnosť jednotlivých metód (minimálna pri teste VerifyNow®, potreba komplexne školeného a vysoko edukovaného personálu pri teste merania fosforylácie VASP), metódy hodnotia funkciu/mieru inhibície funkcie trombocytov na rôznych úrovniach, rôzne referenčné hodnoty signalizujúce zlyhanie liečby, metódy majú rozličnú citlivosť k správnosti preanalytickej fázy vyšetrenia a metódy majú rôznu špecificitu k hodnoteniu ADP signálnej dráhy. Z dostupných laboratórnych metód bolo publikovaných najviac praktických skúseností s optickou (Light transmission) a impedačnou (Multiplate) agregometriou, testom VerifyNow® a meraním fosforylácie VASP prietokovou cytometriou.

Optická agregometria predstavuje stále zlatý štandard pre hodnotenie funkcie trombocytov (9). Použitie špecifických induktorov (ADP) umožňuje hodnotiť aktivitu ADP signálnej dráhy a tým hodnotiť účinnosť liečby antagonistom ADP receptorov; metóda samotná je však nešpecifická (t.j. agregabilitu trombocytov po indukcií ADP môže ovplyvniť aj liečba kyselinou acetylsalicylovou alebo liečba antagonistom GP IIb/IIIa receptorov). Optická agregometria bola využitá na hodnotenie efektu klopido-grelu v skupine zdravých jedincov (10), u pacientov s koronárnou chorobou srdca podstupujúcich PCI (11, 12), u pacientov podstupujúcich chirurgickú revaskularizáciu myokardu (13), u pacientov podstupujúcich neurovaskulárne intervencie (14) a u pacientov s ischemickou CMP (14). Optická agregometria predstavuje stále referenčný laboratórny test pri hodnotení využiteľnosti nových laboratórnych metód (12). Dobrú klinickú použiteľnosť optickej agregometrie sme opakovane potvrdili aj v našich prácach v skupine pacientov s akútnym STEMI liečených primárnou PCI (2, 16–18). Metóda navyše použitím viacerých špecifických induktorov umožňuje súčasné hodnotenie účinnosti liečby kyselinou acetylsalicylovou (induktor kyselina arachidónová) a antagonistom ADP receptorov (induktor ADP) a dobre koreluje s výsledkami získanými hodnotením fosforylácie VASP (16). Nevýhodou optickej agregometrie však zostáva potreba školeného personálu, väčší objem vzorky krvi potrebnej na vykonanie vyšetrenia a nevyhnutnosť skorého vyšetrenia vzorky po jej odbere (najneskôr do 2 hod od odberu).

Impedačná agregometria (Multiplate) predstavuje ďalšiu laboratórnu metódu použiteľnú v detekcii rezistencie na protidoštičkovú liečbu, ktorej výhodou je možnosť stanovenia zo vzorky plnej krvi. Obdobne ako optická agregometria umožňuje použitím špecifických induktorov hodnotiť účinnosť liečby viacerými protidoštičkovými liekmi (vrátane antagonistov ADP receptorov), metóda je však tiež nešpecifická. Impedačná agregometria bola testovaná u pacientov po inicializácii liečby klopido-grelom a na chronickej liečbe klopido-grelom (19), u pacientov podstupujúcich chirurgickú revaskularizáciu myokardu (20), pacientov podstupujúcich PCI (21, 22), pacientov s AKS (22, 23), pacientov s ischemickou CMP (24), pacientov podstupujúcich neurovaskulárne (14) a periférne cieвне intervencie (25). Výsledky získané testom impedačnou agregometriou dobre korelujú s optickou agregometriou (13), testom merania fosforylácie VASP (18), testom VerifyNow® (22) a predikujú výskyt trombózy stentu po PCI (21). Nevýhodou metódy zostáva potreba školeného personálu a nevyhnutnosť rýchleho vyšetrenia vzorky po jej odbere.

VerifyNow® je jedným z najlepšie preskúmaných testov, prakticky vo všetkých skupinách pacientov s rizikom vysokej reaktivity trombocytov na protidoštičkovej liečbe. Tento jednoduchý „point of care“ test umožňuje rýchle zhodnotenie účinnosti liečby viacerými protidoštičkovými liekmi z jednej vzorky plnej krvi. Klinická použiteľnosť testu bola opakovane dokumentovaná u pacientov podstupujúcich koronárne (26–30), neurovaskulárne (14, 31, 32) a periférne cieвные intervencie (33). Metóda VerifyNow® bola najčastejšie použitá na detekciu vysokej reaktivity trombocytov na liečbe antagonistom ADP receptorov v doteraz publikovaných intervenčných randomizovaných štúdiách (5, 34–36). Opakovane bola tiež preukázaná korelácia vysokej reaktivity trombocytov

tov zistenej testom VerifyNow® s rizikom vzniku trombózy stentu po PCI (27–29, 37–39). Použitelnosť a prediktívna hodnota testu VerifyNow® bola teda už komplexne zdokumentovaná; nevýhodou testu však zostáva jeho nižšia špecifita k ADP signálnej dráhe v porovnaní s meraním fosforylácie VASP (40).

Analýza fosforylácie VASP predstavuje stanovenie miery aktivity/inhibície P2Y12 ADP signálnej dráhy trombocytov založené na vyšetrení prietokovou cytometriou s pomocou monoklonových protilátok; metóda je najviac špecifická k ADP signálnej dráhe zo všetkých dnes dostupných laboratórnych metód (41). Výsledky získané analýzou fosforylácie VASP dobre korelujú s koncentráciami aktívneho metabolitu klopidogrelu (42). Nedostatočná inhibícia ADP signálnej dráhy zas svedčí pre nedostatočnú účinnosť liečby antagonistami ADP receptorov. Dobrá klinická použiteľnosť meranie fosforylácie VASP na detekciu rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov u pacientov s akútnym STEMI bola preukázaná aj v našej pilotnej prospektívnej štúdii (16). V tejto práci bola pomocou PRI fosforylácie VASP rezistencia na liečbu antagonistom ADP receptorov identifikovaná až u 38 % pacientov (pri vyšetrení realizovanom na 2. deň po PCI, t. j. po podaní nasýcovacej a prvej udržiavacej dávky antagonistu ADP receptorov). Pacienti s dostatočnou odpoveďou na liečbu mali v tejto štúdii nižšie riziko vzniku nežiaducich ischemických príhod v porovnaní s pacientmi s inoptimálnou hodnotou PRI fosforylácie VASP (> 50 %). Dobrá klinická použiteľnosť merania fosforylácie VASP pri detekcii rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov bola potvrdená aj v neselektovanej skupine pacientov s chronickou ICHS liečených klopidogrelom (44, 45), u pacientov s AKS (45), u pacientov podstupujúcich PCI (46–49) ako aj u pacientov s cievnymi ochoreniami mozgu (50). K výhodám testu patrí jeho špecifita a stabilita vzorky (možnosť dlhšieho časového odstupu od odberu vzorky po vykonanie vyšetrenia); nevýhodou zostáva finančná a prístrojová náročnosť vyšetrenia a potreba školeného personálu.

Aké máme možnosti individualizovať liečbu antagonistami ADP receptorov?

Problematika optimálneho ovplyvnenia rezistencie na liečbu antagonistami ADP receptorov bola v poslednom období podrobená rozsiahlemu klinickému výskumu. Výsledky uvedených štúdií sú však značne heterogénne a je potrebné uviesť, že stále chýba jednoznačný dôkaz „evidence base medicine“ (t. j. dôkaz založený na konzistentných výsledkoch z niekoľkých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií) podporujúci optimálny spôsob individualizácie/úpravy liečby antagonistom ADP receptorov u pacientov s dokázanou rezistenciou na túto liečbu. V rámci klinického skúšania, ale aj klinickej praxe sú v súčasnosti k dispozícii 3 možnosti ako individualizovať liečbu antagonistom ADP receptorov, ktorých výhody, nevýhody a dôkaz podporujúci ich použitie je diskutovaný v nasledujúcich podkapitolách:

- individualizácia liečby úpravou (zvýšením) dávkovania (klopidogrelu),
- individualizácia liečby zmenou liečby na liečbu novým antagonistom ADP receptorov,

- individualizácia liečby pridaním ďalšieho protidoštičkového lieku (najmä antagonistu GP IIb/IIIa receptorov).

Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogrelom úpravou dávkovania klopidogrelu

Stratégia individualizácie (navýšenia) dávkovania klopidogrelu bola prvou stratégiou overovanou v klinických štúdiách u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou. Štúdia EFFICIENT (51) porovnávala efekt vysokodávkovanej liečby klopidogrelom na výskyt nežiaducich klinických príhod u pacientov po PCI. V tejto štúdii bolo 94 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou randomizovaných buďto k štandardnej liečbe klopidogrelom (75 mg/deň) alebo k vysokodávkovanej liečbe klopidogrelom (150 mg/deň). Táto štúdia preukázala, že liečba vysokodávkovaným klopidogrelom bola efektívnejšia v prevencii nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ako štandardná liečba klopidogrelom. Collet et al (52) však poukázali na skutočnosť, že efekt navýšenia dávkovania klopidogrelu na prekonanie klopidogrelovej rezistencie môže byť závislý od konkrétneho genotypu CYP 2C19. Autori na práci u mladších pacientov po prekonanom IM majúciach klopidogrelovú rezistenciu demonštrovali, že klopidogrelová rezistencia môže byť prekonaná zvýšenou dávkou klopidogrelu u heterozygotov pre alelu CYP 2C19*2, ale nie u homozygotov pre túto alelu. Choi et al (53) preukázali, že vysokodávkovaná liečba klopidogrelom bola schopná dosiahnuť dostatočnú odpoveď u 48 % pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom (t. j. u 52 % pacientov sa týmto režimom nepodarilo klopidogrelovú rezistenciu ovplyvniť). Definitívne zodpovedanie otázky, či možno ovplyvnením klopidogrelovej rezistencie individualizáciou dávkovania klopidogrelu zlepšiť klinický efekt liečby (redukovať výskyt nežiaducich príhod) priniesli výsledky štúdie GRAVITAS (5). Táto multicentrická štúdia randomizovala celkovo 2 214 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou (≥ 230 PRU pri teste VerifyNow®) podstupujúcich PCI s implantáciou liekových stentov k liečbe vysokodávkovaným (ďalšia nasýcovacia dávka 600 mg a následná udržiavacia dávka 150 mg/deň) alebo štandardným klopidogrelom (žiadna ďalšia nasýcovacia dávka, štandardná udržiavacia dávka 75 mg/deň). Primárnym cieľom štúdie bol výskyt kardiovaskulárnych úmrtí, IM a trombózy stentu počas 6-mesačného obdobia klinického sledovania. V štúdii však liečba vysokodávkovaným klopidogrelom nevedla k významnej redukcii výskytu nežiaducich klinických príhod (2,3 % v ramene s vysokodávkovaným klopidogrelom vs 2,3 % v ramene so štandardne dávkovaným klopidogrelom; $p = 0,97$). Liečba vysokodávkovaným klopidogrelom teda v štúdii GRAVITAS neznižila výskyt kardiovaskulárnych úmrtí, IM a trombózy stentu u pacientov podstupujúcich PCI s implantáciou liekových stentov.

Pomerne zaujímavé výsledky však priniesla subanalýza štúdie GRAVITAS (54). Táto subanalýza potvrdila, že výskyt nežiaducich príhod bol v tejto štúdii spojený s vysokou reaktivitou trombocytov na liečbu klopidogrelom. Pacienti, ktorí pri liečbe dosiahli reziduálnu reaktivitu trombocytov < 208 PRU mali najnižšie riziko vzniku nežiaducich ischemických príhod počas obdobia sledovania 60 dní, ako aj počas celého 6-mesačného obdobia sledovania. Z uvedených skutočností vyplýva, že klopidogrelová rezistencia bola spojená s rizikom vzniku ischemických príhod aj v štúdii GRAVITAS; a že v uvedenej štúdii nezlyhalo

monitorovanie liečby ako také, ale že v štúdiu zlyhala predovšetkým stratégia individualizácie liečby navýšením dávkovania klopidogrelu. Uvedená skutočnosť mohla byť spôsobená aj faktom, že v štúdiu neboli stanovené polymorfizmy CYP 2C19 a teda modifikovaným dávkovaním boli liečení aj pacienti, ktorí sú podľa publikovaných údajov (52) úplní non-respondéri na klopidogrel.

Stratégia individualizovaného/modifikovaného dávkovania klopidogrelu teda nie je univerzálnou stratégiou na zvládnutie klopidogrelovej rezistencie a jej použitie môže byť zvažované len u vybraných jedincov s klopidogrelovou rezistenciou.

Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogrelom zmenou liečby na liečbu novým antagonistom ADP receptorov

Predstavuje ďalšiu možnú stratégiu na prekonanie rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov u pacientov podstupujúcich PCI. Táto stratégia je potencióálne najvýhodnejšia, pretože využíva silnejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu ADP signálnej dráhy, pričom je liečba podávaná v štandardnom odporúčanom dávkovaní (nie je nutné navyšovať dennú dávku a prekročiť tak maximálnu dennú odporúčanú dávku lieku). Signifikantne silnejšia inhibícia ADP signálnej dráhy liečbou **prasugrelom** (v porovnaní s klopidogrelom) bola preukázaná aj v našej predchádzajúcej práci v skupine neselektovaných pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (16). Stratégia zmeny liečby klopidogrelom (spolu so stratégiou pridania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov na krátkodobé preklopenie klopidogrelovej rezistencie) bola s úspechom využitá aj v nami popísanom prípade pacienta s trombózou stentu po PCI pri dokázanej klopidogrelovej rezistencii (2). Liečba prasugrelom dosiahla dostatočnú inhibíciu ADP signálnej dráhy, ktorá pretrvávala aj mesiac po iniciácii liečby prasugrelom. Alexopoulos et al (63) v predchádzajúcej randomizovanej štúdiu u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom preukázali, že zmena liečby na prasugrel viedla k signifikantne lepšej inhibícii trombocytov ako vysokodávkovaná liečba klopidogrelom (150 mg denne). V štúdiu TRIplet (55) bolo preukázané, že podanie nasýcovacej dávky prasugrelu u pacientov, ktorí neodpovedali na 600 mg nasýcovaciu dávku klopidogrelu viedlo k dosiahnutiu kompletnej odpovede do 72 hod. Valenti et al (56) v nerandomizovanej štúdiu zahrňujúcej 302 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou, ktorí boli následne liečení prasugrelom (10 mg/deň) zistili, že klopidogrelová rezistencia môže byť prekonaná prasugrelom a že optimálna inhibícia trombocytov prasugrelom je spojená s nízkou dlhodobou kardiovaskulárnou mortalitou a nízkym rizikom trombózy stentu. Veľmi povzbudivé výsledky priniesla prospektívna observačná štúdia TRANSLATE-ACS (36) zahrňujúca 261 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou (definovanou >208PRU pri teste VerifyNow®), z ktorých 80 bolo liečených zmenou klopidogrelu za liečbu prasugrelom. Pacienti so zmenou liečby na prasugrel mali nižší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárných príhod pri 1-ročnom sledovaní (10,0% vs. 22,0%; $p < 0,05$) a podobný výskyt krvácania v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v liečbe klopidogrelom. Výhodu stratégie zmeny antagonistu ADP receptorov mala definitívne potvrdiť randomizovaná klinická štúdia TRIGGER-PCI (35), ktorá randomizovala 423 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou (definovanou zhodne so štúdiou TRANSLATE-ACS) podstupujúcich

elektívnu PCI s implantáciou liekových stentov k zmene na liečbu prasugrelom (212 pacientov) alebo k pokračovaniu v liečbe klopidogrelom (211 pacientov). Táto štúdia však bola predčasne ukončená pre nízky výskyt nežiaducich klinických príhod v oboch ramenách štúdie a teda nepreukázala signifikantný vplyv zmeny liečby na prasugrel na zníženie výskytu nežiaducich kardiovaskulárných príhod. Napriek uvedenému bola v štúdiu pozorovaná signifikantne nižšia reziduálna reaktivita trombocytov po 6 mesiacoch liečby u pacientov ďalej liečených prasugrelom (80 PRU vs. 241 PRU, $p < 0,001$). Z uvedených skutočností vyplýva, že ani pre účinnosť stratégie zmeny liečby klopidogrelom na prasugrel v redukcii nežiaducich klinických príhod nie je v súčasnosti dostupný dôkaz z randomizovanej klinickej štúdie; aj keď existuje dôkaz o jej účinnosti v redukcii reziduálnej reaktivity trombocytov (35) a aj dôkaz o jej účinnosti v redukcii klinických príhod z nerandomizovaných klinických štúdií (16, 36, 56).

Tikagrelor je ďalší potentný antagonist ADP receptorov potenciálne využiteľný pre prekonanie klopidogrelovej rezistencie (17). Liečba tikagrelom v porovnaní s klopidogrelom bola v malej randomizovanej štúdiu u pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (57) efektívnejšia pri znížení mikrovaskulárneho poškodenia myokardu. Yao et al (58) v nerandomizovanej štúdiu porovnali liečbu tikagrelom s liečbou vysokodávkovaným klopidogrelom (nasýcovacia dávka 600 mg a následná udržiavacia dávka 150 mg/deň) u pacientov s IM podstupujúcich PCI (celkovo 2000 pacientov) a zistili, že liečba tikagrelom dosiahla lepší protidoštičkový efekt a redukovala výskyt nežiaducich kardiovaskulárných a cerebrovaskulárných príhod počas 5-mesačného obdobia klinického sledovania. Štúdia TRIplet RESET (59) priamo porovnávala liečbu tikagrelom, prasugrelom a vysokodávkovaným klopidogrelom u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom. Autori tejto práce randomizovali 81 pacientov rezistentných na liečbu klopidogrelom aj po jej mesačnom podávaní k liečbe prasugrelom (27 pacientov), tikagrelom (27 pacientov) alebo vysokodávkovaným klopidogrelom (27 pacientov) a zistili, že 15 dní trvajúca liečba prasugrelom a tikagrelom dosiahla signifikantne potentnejšiu inhibíciu trombocytov ako liečba vysokodávkovaným klopidogrelom (prasugrel vs klopidogrel $p = 0,008$; tikagrelor vs klopidogrel $p = 0,032$), pričom reziduálna reaktivita trombocytov u pacientov liečených prasugrelom a tikagrelom bola porovnateľná (prasugrel vs tikagrelor $p = 0,23$). Výsledky testovania reaktivity trombocytov po 30 dňoch liečby boli zhodné s výsledkami po 15-dňovej liečbe. V skupine pacientov liečených vysokodávkovaným klopidogrelom bolo pozorovaných signifikantne viac non-respondérov na liečbu pri oboch testovaniach. Autori tejto práce sledovali aj výskyt nežiaducich kardiovaskulárných a krvácajúcich príhod počas 6-mesačného sledovania; ich nízky výskyt vo všetkých ramenách štúdie (nebola pozorovaná ani jedna trombóza stentu) však neumožnil relevantné vyhodnotenie výsledkov. Ďalšie priame porovnanie liečby prasugrelom a tikagrelom priniesla malá randomizovaná klinická štúdia ISAR-ADAPT-PF (25). V tejto štúdiu bolo 70 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou randomizovaných k liečbe prasugrelom (nasýcovacia dávka 60 mg a následná udržiavacia dávka 10 mg denne) alebo tikagrelom (nasýcovacia dávka 180 mg a následná udržiavacia dávka 90 mg 2-krát denne). Autori tejto práce nezistili

významnejší rozdiel v inhibícii trombocytov medzi pacientmi liečenými tikagrelorom a prasugrelom (test impedačnou agregometriou, 138 ± 100 AU/min vs 132 ± 64 AU/min). Efekt liečby tikagrelorom a prasugrelom u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou bol teda v tejto štúdii porovnateľný. Ďalšie porovnanie vplyvu jednotlivých antagonistov ADP receptorov na reaktivitu trombocytov v nerandomizovanej klinickej štúdii (59) zahrňujúcej 809 pacientov s AKS podstupujúcich PCI prinieslo podobné výsledky – počet pacientov s nedostatočnou odpoveďou na klopidogrel bol najvyšší (16,0%) a počet pacientov s nedostatočnou odpoveďou na prasugrel a tikagrelor bol porovnateľný (1,6% vs. 1,9%). Liečba tikagrelorom sa teda na základe doteraz publikovaných údajov z malých randomizovaných a observačných klinických štúdií zdá byť u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou porovnateľná s liečbou prasugrelom; doteraz však nebola realizovaná žiadna väčšia randomizovaná klinická štúdia priamo overujúca účinnosť tikagreloru v redukcii nežiaducich klinických príhod u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou.

Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogrelom pridaním ďalšieho protidoštičkového lieku

Stratégia prídania **antagonistu GP IIb/IIIa receptorov** (abciximab, eptifibatid, tirofiban) môže byť výhodná najmä z krátkodobého hľadiska, t.j. môže ovplyvniť riziko akútnej trombózy stentu krátko po jeho implantácii do koronárnej tepny. Nevýhodou stratégie je potreba kontinuálneho parenterálneho podávania liečby a vyššia finančná náročnosť liečby. Výhodou stratégie je podávanie lieku v schválenej indikácii a schválenom dávkovaní, z časti môže byť výhodný aj krátky polčas antagonistov GP IIb/IIIa receptorov umožňujúci rýchle odznenie účinku liečby v prípade vzniku krvácajúcich komplikácií alebo v prípade nevyhnutnosti realizácie chirurgickej revaskularizácie myokardu aorto-koronárnym bypassom. Táto stratégia však bola overovaná len v jednej menšej randomizovanej štúdii (64) a jej úspešné použitie bolo tiež dokumentované v niekoľkých klinických kazuistikách (2, 65, 66). V spomínanej randomizovanej štúdii (64) bolo 149 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou podstupujúcich PCI prospektívne randomizovaných buďto k štandardnej liečbe (75 pacientov) alebo k prídaniu antagonistov GP IIb/IIIa receptorov. Liečba antagonistom GP IIb/IIIa receptorov viedla v tejto štúdii k signifikantne nižšiemu výskytu nežiaducich ischemických príhod (19% pacientov v ramene s GP IIb/IIIa antagonistom vs. 40% pacientov v konvenčnom ramene, $p < 0,01$). Stratégia prídania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov (spolu so stratégiou zmeny liečby klopidogrelom na prasugrel) bola použitá na krátkodobé preklopenie klopidogrelovej rezistencie aj v nami popísanom prípade pacienta s diabetes mellitus 2. typu a trombózou stentu po PCI (2). Pri tejto liečbe sme nepozorovali nežiaduce krvácajúce komplikácie, čo korešponduje s pozorovaním v uvedenej randomizovanej klinickej štúdii, kde v skupine pacientov randomizovaných k podaniu antagonistu GP IIb/IIIa receptorov po PCI neboli zachytené významné krvácajúce príhody ani nebolo potrebné podanie transfúznej liečby.

Ďalšou teoretickou možnosťou krátkodobého preklopenia rezistencie na liečbu klopidogrelom u pacientov podstupujúcich PCI je podanie parenterálneho potentného antagonistu ADP receptorov **kangreloru** (67). Tento potentný antagonist ADP receptorov je však v súčasnosti

indikovaný len u pacientov podstupujúcich PCI, ktorí neboli predliečení orálnym antagonistom ADP receptorov a jeho účinnosť u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou doteraz nebola overovaná v žiadnej klinickej štúdii. Doteraz tiež neexistuje žiadna kazuistika o použití kangreloru na zvládnutie klopidogrelovej rezistencie. Uvedená skutočnosť môže byť spôsobená aj tým, že kangrelor bol len recentne uvedený do klinickej praxe a že jeho dostupnosť je stále malá. V analýze štúdií CHAMPION (68) však liečba kangrelorom u pacientov po predchádzajúcom IM podstupujúcich PCI (v porovnaní s liečbou klopidogrelom) viedla k redukcii ischemických príhod, ktorých riziko vzniku bolo najvyššie v prvých 48 hod po PCI. V blízkom období teda môžeme reálne očakávať realizáciu klinickej štúdie, ktorá overí účinnosť a bezpečnosť kangreloru pri krátkodobom preklopení klopidogrelovej rezistencie u pacientov podstupujúcich PCI.

Existuje tiež niekoľko štúdií skúmajúcich prídanie selektívneho inhibítora fosfodiesterázy 3 **cilostazolu** (lieku s protidoštičkovým a vazodilatačným účinkom) k liečbe klopidogrelom u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou (26, 28, 60–62). Tieto štúdie boli však prevažne realizované v dobe pred zavedením nových antagonistov ADP receptorov a boli realizované prevažne v súboroch ázijských pacientov podstupujúcich PCI. Asi najvýznamnejšou z týchto štúdií je randomizovaná klinická štúdia ACCEL-RESISTANCE (28). V tejto štúdii bolo 60 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou randomizovaných buďto k prídaniu cilostazolu alebo k liečbe navýšenou dávkou klopidogrelu (150 mg denne), efekt liečby na reaktivitu trombocytov bol testovaný po 30 dňoch liečby pomocou optickej agregometrie a testu VerifyNow®. Liečba cilostazolom v porovnaní s liečbou vysokodávkovaným klopidogrelom signifikantne znížila výskyt klopidogrelovej rezistencie a viedla k signifikantne lepšej inhibícii funkcie trombocytov; efekt uvedenej liečby na výskyt nežiaducich klinických príhod však nebol v tejto štúdii sledovaný. Problémom zostáva tiež skutočnosť, že prídanie cilostazolu nebolo porovnávané so stratégiou liečby novým antagonistom ADP receptorov, cilostazol nebol testovaný v populácii európskych pacientov podstupujúcich PCI a že podanie cilostazolu je na Slovensku rezervované pre pacientov s periférnym ochorením artérií. Prídanie cilostazolu k liečbe klopidogrelom je teda teoreticky možné, avšak v súčasnej klinickej praxi zrejme nepredstavuje reálne použiteľné riešenie.

Rezistencia na liečbu novými antagonistami ADP receptorov: význam a možnosti terapeutického ovplyvnenia

Existencia rezistencie na nové antagonisy ADP receptorov zostáva kontroverzná (70) a jej význam v klinickej praxi zostáva nejasný. V jednej z našich prvých prác skúmajúcich rezistenciu na liečbu antagonistami ADP receptorov (71) sme poukázali na predĺžený čas potrebný na dosiahnutie adekvátnej terapeuticko-odpovede na podanie prasugrelu v štandardnej nasýcovacej dávke 60 mg u 2 pacientov s akútnym STEMI a diabetes mellitus 2. typu. Je potrebné uviesť, že prolongovaná liečba prasugrelom (19,5 hod a 20 hod) viedla k dostatočnej inhibícii ADP signálnej dráhy u oboch pacientov (PRI fosforylácie VASP bolo 17% a 22%) a že ani u jedného z pacientov nevznikla nežiaduca ischemická príhoda.

Prolongovaná liečba prasugrelom viedla k dosiahnutiu dostatočnej inhibície ADP signálnej dráhy aj v našom súbore neselektovaných pacientov s akútnym STEMI (16) a aj v našom súbore pacientov s diabetes mellitus 2. typu a akútnym STEMI (72). Vysoká reaktivita trombocytov na liečbe tikagrelom a prasugrelom však pravdepodobne existuje. Túto skutočnosť preukázala metaanalýza 14 štúdií zahrňujúcich 1 822 pacientov (805 pacientov liečených tikagrelom a 1 017 pacientov liečených prasugrelom) publikovaná Lemeslem et al (73). Autori tejto práce zistili prítomnosť rezistencie na tikagrelor u 1,5% liečených pacientov a rezistencie na prasugrel u 9,8% liečených pacientov. Otázne však zostáva, či je uvedená „laboratórna rezistencia“ spojená aj s vyšším rizikom trombotických príhod po PCI. Uvedená skutočnosť nebola zatiaľ overovaná v prospektívnej klinickej štúdií, či metaanalýze; existuje však niekoľko publikovaných kazuistických prípadov popisujúcich trombózu stentu po PCI pri súčasnej liečbe novými antagonistami ADP receptorov. Silvano et al (74) popísali ako prví autori rezistenciu na klopido-grel a prasugrel u pacienta po PCI, Fiore et al (75) zas popísali prípad subakútnej trombózy stentu po PCI u pacienta s rezistenciou na podávaný prasugrel, ktorá bola potvrdená viacerými laboratórnymi metódami. Autori identifikovali u tohto pacienta mutané alely kódujúce CYP 2B6 a 2C9, ktoré sú súčasťou metabolizmu prasugrelu. Ďalší prípad trombózy stentu pri rezistencii na klopido-grel a prasugrel bol popísaný Orbanom et al (76), Musallam et al (77) popísali prípad trombózy stentu pri rezistencii na podávaný tikagrelor (verifikovanej vyšetrením VerifyNow®) a nakoniec Ramotowski et al (78) popísali prípad pacienta s opakovanou trombózou stentu tak pri liečbe tikagrelom, ako aj pri liečbe prasugrelom. Uvedené kazuistiky teda naznačujú, že rezistencia na liečbu novými antagonistami ADP receptorov môže byť tiež asociovaná s rizikom vzniku nežiaducich ischemických príhod, ako je trombóza stentu po PCI.

Ďalšou nezodpovedanou otázkou zostáva ako postupovať v prípade prítomnosti rezistencie na liečbu novými antagonistami ADP receptorov. Teoreticky do úvahy prichádza krátkodobé preklopenie tejto rezistencie podaním antagonistov GP IIb/IIIa receptorov alebo podaním kangreloru (s predpokladom dosiahnutia dostatočnej inhibície

po prolongovanom podávaní nových antagonistov ADP receptorov), zmena stratégie liečby a výmena nových antagonistov ADP receptorov navzájom (t.j. zmena prasugrelu za tikagrelor a naopak), či individualizácia (navýšenie) dávkovania už podávaného nového antagonistu ADP receptorov. Ďalšou možnosťou je zmena stratégie revaskularizácie – t.j. realizácia aortokoronárneho bypassu, po ktorej už nie je podávanie duálnej protidoštičkovej liečby potrebné. Je potrebné uviesť, že ani jedna z týchto stratégií nebola overená v klinických štúdiách a teda že v súčasnosti neexistuje evidence base medicine podporený postup pri manažmente rezistencie na liečbu novým antagonistom ADP receptorov. V doteraz publikovaných kazuistikách bola použitá stratégia pridania antagonistov GP IIb/IIIa receptorov (77) a najmä stratégia zmeny antagonistu ADP receptorov (75, 76, 78). Výhodou tejto stratégie môže byť využitie odlišného metabolizmu a mechanizmu inhibície ADP receptora (reverzibilný vs ireverzibilný) jednotlivých nových antagonistov ADP receptorov a skutočnosť, že je naďalej podávaná liečba v odporúčaných dávkach, ktorých bezpečnosť bola overená v rozsiahlych klinických štúdiách. Rozhodnutie o definitívnej stratégii je však v súčasnosti založené len na individuálnom posúdení rizika/benefitu jednotlivých stratégií a na klinickej skúsenosti jednotlivých pracovísk.

Záver

Rezistencia na liečbu antagonistami ADP receptorov je u pacientov podstupujúcich PCI spojená s rizikom závažných nežiaducich ischemických príhod, vrátane trombózy stentu. Táto rezistencia môže byť identifikovaná pomocou viacerých dnes dostupných laboratórných metód, z nich najviac skúseností je k dispozícii s optickou a impedančnou agregometriou, testom VerifyNow® a meraním fosforylácie VASP prietokovou cytometriou. Nové antagonisy ADP receptorov dosahujú u pacientov s AKS silnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopido-grelom a zdá sa, že sú dobre použiteľné na zvládnutie rezistencie na klopido-grel. Otáznym stále zostáva význam rezistencie na liečbu novými antagonistami ADP receptorov v klinickej praxi a možnosti terapeutického ovplyvnenia tejto rezistencie. Táto otázka sa bude musieť definitívne zodpovedať v ďalších klinických štúdiách a metaanalýzach.

LITERATÚRA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 7: 494–502.
2. Samoš M, Šimonová R, Kovář F, et al. Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis. *Am J Emerg Med* 2014; 5: 461–465.
3. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 5: 486–501.
4. Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 21: 2249–2250.
5. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260.
7. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306: 1215–1223.
8. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 20: 2420–2425.
9. Frontroth JP. Light transmission aggregometry. *Methods Mol Biol* 2013; 992: 227–240.
10. Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, et al. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100. *Platelets* 2008; 19: 335–341.
11. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1968–1977.
12. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost* 2009; 101: 333–339.
13. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108: 1747–1754.
14. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1953–1958.
15. Liu L, Wong KS, Leng X, et al. CHANCE Investigators. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015; 85: 1154–1162.

16. Fedor M, Samoš M, Šimonová R, et al. Monitoring the efficacy of ADP inhibitor treatment in patients with acute STEMI post-PCI by VASP-P flow cytometry assay. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 4: 334–338.
17. Samoš M, Fedor M, Kovář F, et al. Ticagrelor: a safe and effective approach for overcoming clopidogrel resistance in patients with stent thrombosis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 2: 117–120.
18. Bolek T, Samoš M, Šimonová R, et al. Does Pantoprazole Affect the On-Treatment Platelet Reactivity in Patients With Acute STEMI Treated With ADP Receptor Blockers? A Pilot Prospective Study. *Am J Ther* 2017; 2: e162–e166.
19. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Utility of whole blood impedance aggregometry for the assessment of clopidogrel action using the novel Multiplate analyzer – comparison with two flow cytometric methods. *Thromb Res* 2007; 121: 249–258.
20. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2008; 107: 1798–1806.
21. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849–856.
22. Consuegra-Sánchez L, López-Palop R, Cano P, et al. Assessment of high on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic heart disease: concordance between the Multiplate and VerifyNow assays. *J Thromb Haemost* 2013; 2: 379–381.
23. Verdoia M, Barbieri L, Suryapranata H, et al. Switching from Clopidogrel to Prasugrel in patients undergoing PCI: A meta-analytic overview. *Platelets* 2016; 27: 93–104.
24. Lundström A, Wallén H, von Arbin M, et al. Clopidogrel Resistance after Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack is Associated with Radiological Cerebral Small-Vessel Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 10: 2348–2357.
25. Bernlochner I, Jaitner J, Fries V, et al. High on-treatment platelet reactivity and outcomes after percutaneous endovascular procedures in patients with peripheral artery disease. *Vasa* 2016; 45: 155–161.
26. Shim CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. *Int J Cardiol* 2009; 134: 351–355.
27. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 525–530.
28. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1101–1109.
29. Campo G, Fileti L, de Cesare N, et al. 3T/2R Investigators. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1447–1455.
30. Jang J, Lim J, Chang K, et al. A comparison of INNOVANCE® PFA P2Y and VerifyNow P2Y12 assay for the assessment of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 262–266.
31. Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 716–720.
32. Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel Resistance by P2Y12 Platelet Function Testing in Patients Undergoing Neuroendovascular Procedures: Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Complications. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6: 26–34.
33. Leunissen TC, Peeters Weem SM, Urbanus RT, et al. High On-Treatment Platelet Reactivity in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study to Find the Optimal Test and Cut Off Values. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 198–204.
34. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100–2109.
35. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159–2164.
36. Bagai A, Peterson ED, McCoy LA, et al. Association of measured platelet reactivity with changes in P2Y12 receptor inhibitor therapy and outcomes after myocardial infarction: Insights into routine clinical practice from the Treatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Am Heart J* 2017; 187: 19–28.
37. Jung HJ, Sir JJ. Recurrent myocardial infarction due to one subacute and two very late thrombotic events of drug-eluting stent associated with clopidogrel resistance. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: E15–E18.
38. Bouman HJ, van Werkum JW, Breet NJ, et al. A case-control study on platelet reactivity in patients with coronary stent thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 909–916.
39. Rajendran S, Parikh D, Shugman I, et al. High on treatment platelet reactivity and stent thrombosis. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 525–531.
40. Gaglia MA, Torguson R, Pakala R, et al. Correlation between light transmission aggregometry, VerifyNow P2Y12, and VASP-P platelet reactivity assays following percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2011; 24: 529–534.
41. Fedor M, Šimonová R, Fedorová J, et al. Role of VASP phosphorylation assay in monitoring the antiplatelet therapy. *Acta Medica Martiniana* 2013; 13: 21–26.
42. Bouman HJ, Parlak E, van Werkum JW, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 482–488.
43. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
44. Remková A, Janušicová A, Remko M. Is antiplatelet therapy always effective? *Vnitřní Léč* 2012; 58: 904–914.
45. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744C polymorphism of the P2Y12 gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2007; 120: 893–899.
46. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404–1411.
47. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1630–1636.
48. Cuisset T, Frere C, Poyet R, et al. Clopidogrel response: head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 39–45.
49. El Ghannudi S, Ohlmann P, Meyer N, et al. Impact of P2Y12 inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 648–656.
50. Zhang S, Lai X, Li W, et al. VASP phosphorylation and genetic polymorphism for clopidogrel resistance in Chinese patients with non-cardioembolic ischemic stroke. *Thromb Res* 2014; 134: 1272–1277.
51. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, et al. The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol* 2012; 157: 374–380.
52. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, et al. CLOVIS-2 Investigators. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 392–402.
53. Choi H, Ryu J, Seo H, et al. Is a high maintenance dose of clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients? *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 758–761.
54. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124: 1132–1137.
55. Diodati JG, Saucedo JF, Cardillo TE, et al. Transferring from clopidogrel loading dose to prasugrel loading dose in acute coronary syndrome patients. High on-treatment platelet reactivity analysis of the TRIPLET trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 311–322.
56. Valenti R, Marcucci R, Comito V, et al. Prasugrel in Clopidogrel Nonresponders Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The RECLOSE-3 Study (REsponsiveness to Clopidogrel and StEnt Thrombosis). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1563–1570.
57. Park SD, Lee MJ, Baek YS, et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention* 2016; 12: e964–e971.
58. Yao G, Su G, Li K, et al. Comparative study of ticagrelor and clopidogrel in therapeutic effect of acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Saudi J Biol Sci* 2017; 24: 1818–1820.
59. Sardella G, Calcagno S, Mancone M, et al. Comparison of therapy with Ticagrelor, Prasugrel or high Clopidogrel dose in PCI patients with high on treatment platelet reactivity and genotype variation. TRIPLETE RESET trial. *Int J Cardiol* 2015; 194: 60–62.
60. Behr T, Kuch B, Behr W, et al. Optimizing of thienopyridine therapy by multiple electrode platelet aggregometry in clopidogrel low responders undergoing PCI. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 907–914.
61. Kim BK, Oh SJ, Yoon SJ, et al. A randomized study assessing the effects of pretreatment with cilostazol on periprocedural myonecrosis after percutaneous coronary intervention. *Yonsei Med J* 2011; 52: 717–726.
62. Ha SJ, Kim SJ, Hwang SJ, et al. Effect of cilostazol addition or clopidogrel doubling on platelet function profiles in diabetic patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 690–697.

63. Alexopoulos D, Dimitropoulos G, Davluros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 403–410.
64. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 649–653.
65. Akkus NI, Rajpal S, Agnani S. Successful use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin, and IABP during PCI in a post-neurosurgical patient with STEMI and cardiogenic shock due to very late bare-metal stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 76–78.
66. Wessler JD, Saldana F, Giugliano RP. Bridging therapy after recent stent implantation: case report and review of data. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13: 30–38.
67. Alexopoulos D, Pappas C, Sfantou D, et al. Cangrelor in Percutaneous Coronary Intervention: Current Status and Perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018; 23: 13–22.
68. Eisen A, Harrington RA, Stone GW et al. CHAMPION Investigators. Cangrelor compared with clopidogrel in patients with prior myocardial infarction - Insights from the CHAMPION trials. *Int J Cardiol* 2018; 250: 49–55.
69. Selhorst G, Schmidler F, Ott A, et al. Platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor in comparison to clopidogrel: a retrospective pharmacodynamic analysis. *Platelets* 2018; 9: 1–7.
70. Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets* 2012; 23: 83–90.
71. Samoš M, Fedor M, Kovář F, et al. Prasugrel loading dose in diabetic patients with acute STEMI - Always sufficiently effective? Observation in two cases and review of current knowledge. *Cor et Vasa* 2014; 56: e388–e395.
72. Samoš M, Fedor M, Kovář F, et al. The Impact of Type 2 Diabetes on the Efficacy of ADP Receptor Blockers in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Prospective Study. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2909436.
73. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 931–942.
74. Silvano M, Zambon CF, De Rosa G, et al. A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 233–234.
75. Fiore M, Horovitz A, Pons AC, et al. First report of a subacute stent thrombosis in a prasugrel resistant patient successfully managed with ticagrelor. *Platelets* 2014; 25: 636–638.
76. Orban M, Riegger J, Joner M et al. Dual thienopyridine low-response to clopidogrel and prasugrel in a patient with STEMI, cardiogenic shock and early stent thrombosis is overcome by ticagrelor. *Platelets* 2012; 23: 395–398.
77. Musallam A, Lev El, Roguin A. Stent thrombosis in a patient with high on-treatment platelet reactivity despite ticagrelor treatment. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 85–87.
78. Ramotowski B, Žuk A, Budaj A. Repetitive stent thrombosis in a patient with suspected allergy to aspirin and multiple switch between clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor. *Kardiol Pol* 2017; 75: 614.
79. Morgan KP, More RS, Chauhan A. The use of ticagrelor in a patient at increased risk of stent thrombosis resistant to multiple thienopyridines. *Cardiology* 2011; 119: 88–89.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

predplatné časopisu Intervenční a akutní kardiologie



MLADÍ LÉKAŘI

50% SLEVA
280 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.

Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



TÍŠTĚNÝ ČASOPIS

4 čísla / rok
560 Kč

Přístup k aktuálnímu číslu
na www.iakardiologie.cz

Supplementa a odborné publikace
Aktuální informace o připravovaných kongresech



ELEKTRONICKÁ VERZE

4 čísla / rok
420 Kč

Elektronická verze se slevou 25 %
k zakoupení na www.alza.cz/media

Čtěte nás na počítači nebo
na mobilních zařízeních

OBJEDNÁVEJTE

na webu www.iakardiologie.cz | e-mailem predplatne@solen.cz | telefonem 585 204 335



Úskalí v diagnostice srdeční amyloidózy a možnosti terapie

Renáta Závodná¹, Kamil Zeman¹, Martin Pleva², Milan Kamínek³

¹Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku

²Oddělení intervenční radiologie, Magnetická rezonance Komplexního kardiovaskulárního centra Nemocnice Podlesí, Třinec

³Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

Amyloidóza je onemocnění charakterizované extracelulárním ukládáním amyloidu, nerozpustné patologické bílkoviny. Klinická manifestace se odvíjí od typu amyloidu a určení správného typu amyloidu je zcela zásadní pro stanovení prognózy a optimální terapie. Echokardiografie nás může jako první upozornit na tuto diagnózu, nejedná se však o specifickou metodu. Typickým echokardiografickým nálezem u srdeční amyloidózy je zbytnělý myokard, dilatace síní, snížení longitudinální kontrakce při relativně dlouho zachovalé systolické funkci levé komory a diastolická dysfunkce levé komory s restriktivním typem plnění. Magnetická rezonance poskytuje specifický obraz difuzního pozdního syčení myokardu gadoliniovou kontrastní látkou, avšak nedokáže rozlišit jednotlivé typy amyloidu. Biopsie může být falešně negativní. V posledních letech nabývají na diagnostickém významu také metody nukleární medicíny. Naše kazuistika poukazuje na případ 72letého muže, u kterého ^{99m}Tc-DPD scintigrafie odhalila transthyretinovou formu srdeční amyloidózy. Terapeutické možnosti transthyretinové formy srdeční amyloidózy jsou v současné době stále předmětem zkoumání.

Klíčová slova: amyloidóza, biopsie, doxycyklin, echokardiografie, magnetická rezonance, tauroursodeoxycholová kyselina, ^{99m}Tc-dihydroxypropandifosfonová kyselina, scintigrafie.

Difficulties in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Treatment Options: Case Report

Amyloidosis is a disease characterized by extracellular deposition of amyloid, an insoluble pathological protein. Clinical manifestation is based on the type of amyloid, and to define the specific type of amyloid is crucial to determining prognosis and optimal therapy. Echocardiography may be the first method to highlight the diagnosis of cardiac amyloidosis, but this is not a specific method. Typical echocardiographic findings in cardiac amyloidosis are myocardial enlargement, atrial dilatation, decreased longitudinal contraction with relatively long preserved systolic function of the left ventricle and left ventricular diastolic dysfunction with restrictive type of filling. Magnetic resonance gives a somewhat specific image of late gadolinium enhancement, but cannot distinguish individual types of amyloid. The biopsy can be falsely negative. In recent years, methods of nuclear medicine have become more important, especially in case of the transthyretin form of amyloidosis. Our case report shows a 72-year-old male, in whom ^{99m}Tc-DPD scintigraphy revealed the senile form of transthyretin amyloidosis. The therapeutic possibilities of transthyretin form of cardiac amyloidosis are currently being explored.

Key words: amyloidosis, biopsy, doxycycline, echocardiography, magnetic resonance, tauroursodeoxycholic acid, ^{99m}Tc-Di-phosphono-Propanodicarboxylic Acid, scintigraphy.

Úvod

Amyloidóza je onemocnění charakterizované extracelulárním ukládáním amyloidu, nerozpustné patologické bílkoviny. Onemocnění může

být lokalizované nebo systémové. Klinická manifestace se odvíjí od typu amyloidu. Systémová amyloidóza může být fatální a vést k rychlému úmrtí (1). V současné době jsou známy 2 hlavní typy srdeční amyloidózy,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Renáta Závodná, Ph.D., zavodna.renata@seznam.cz

Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

El. Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): 34–40

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2019

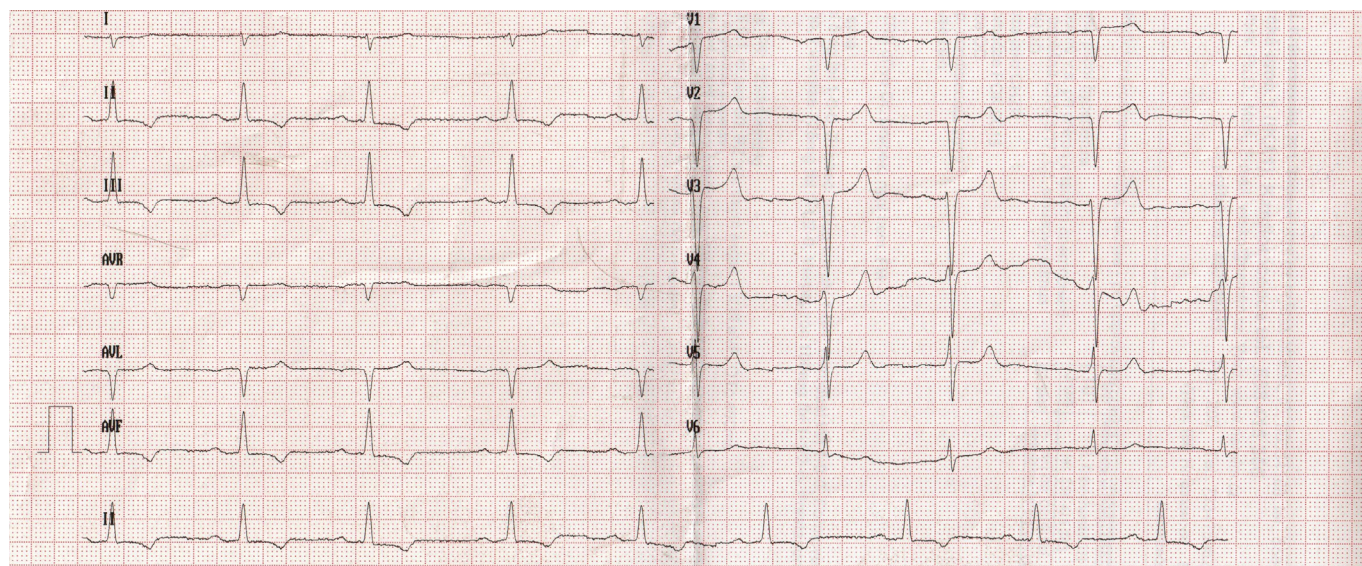
kteří se liší původem a terapeutickými možnostmi, a to AL-amyloidóza a transthyretinová amyloidóza (ATTR), kterou rozdělujeme na 2 subtypy – hereditární (mATTR) a senilní (wtATTR neboli wildtype) (2, 3, 8, 9). U AL-amyloidózy jsou prekurzorem patologické bílkoviny volné lehké řetězce imunoglobulinu produkované klonální populací plazmatických buněk. Nejúčinnější léčebnou metodou je zde vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací buněk kostní dřeně (22). Naproti tomu u mATTR amyloidózy se jedná o mutaci genu kódujícího prekurzorový protein – transthyretin (TTR), dříve nazývaný prealbumin (8, 23). Terapeutické možnosti ATTR jsou v současné době předmětem zkoumání. Při diagnostice srdeční amyloidózy vycházíme z anamnézy, klinického obrazu, elektrokardiografie (EKG), echokardiografie, biochemických ukazatelů a magnetické rezonance (MRI). Definitivní diagnózu může stanovit biopsie, ta však může být falešně negativní v případě odběru nepostížené tkáně (22). V odlišení mutantní od senilní formy ATTR nám může pomoci genetické vyšetření (23). V posledních letech nabývají na významu v diagnostice tohoto onemocnění také metody nukleární medicíny, jak prezentuje naše kazuistika.

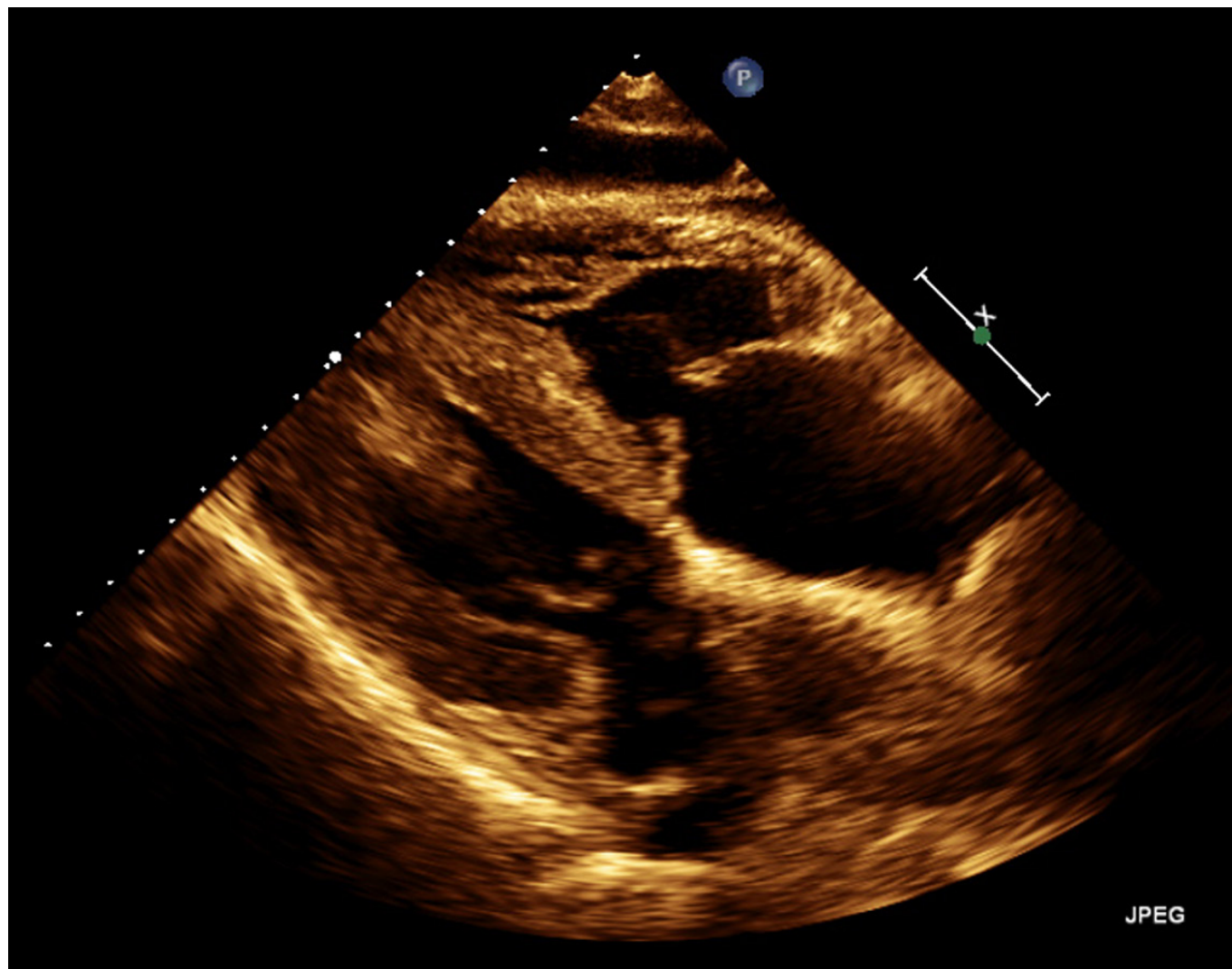
Popis případu

72letý pacient, hypertonik s chronickou obstrukční plicní nemocí, s anamnézou plicní hypertenze, po elektrické kardioverzi v minulosti pro symptomatický atypický flutter síní s nově nasazeným amiodaronem a warfarinem, byl odeslán praktickým lékařem do naší nemocnice pro zhoršující se dušnost, nárůst otoků dolních končetin, zvětšení objemu břicha a skrota. Praktický lékař pro trvajících sinusový rytmus recentně vysadil amiodaron i warfarin, ponechal pacienta na antiagregační terapii a frekvenční kontrole betablokátozem, pro sklon k hypotenzii redukoval stávající antihypertenzní medikaci. RTG srdce a plic prokazoval zvýraznění plicních hilů s redistribucí cévní kresby v rámci kongesce, laboratorně zjištěna lehce snížená hodnota glomerulární filtrace (46,7 ml/min), sérový kreatinin 131 $\mu\text{mol/l}$, elevace kardiomarkerů troponinu I (91 ng/l, referenční mez 0–60 ng/l) a NT-proBNP – natriuretický peptid typu B (10 854 ng/l, referenční

mez 0–125 ng/l). Na EKG jsme pozorovali sinusový rytmus, repolarizační změny nad spodní stěnou starého data, bez známek hypertrofie myokardu levé komory (Obr. 1). Sonografie břicha odhalila zvětšená hyperechogenní játra bez známek portální hypertenze, ascitickou tekutinu v dutině břišní a solitární cholecystolitázu. Za hospitalizace byla provedena jak odlehčovací, tak diagnostická punkce ascitu s negativním výsledkem cytologického i kultivačního vyšetření, biochemicky stanovena hladina bílkoviny v ascitu 42,4 g/l (hodnota svědčící pro transsudativní ascites). Echokardiografie prokázala lehce sníženou systolickou funkci pravé i levé komory (LK) s ejekční frakcí LK 45–50 %, hypertrofii myokardu s restriktivním typem plnění LK, aortální stenózou do střední významnosti, plicní hypertenzi s odhadovaným systolickým tlakem v plicnici 50–55 mm Hg, známky hyperhydratace s velkým ascitem, bez průkazu fluidotoraxu oboustranně (Obr. 2–4). S ohledem na klinický obraz a echokardiografický nálezu bylo vysloveno podezření na infiltrativní onemocnění myokardu. V diferenciatně diagnostickém procesu byla provedena elektroforéza bílkovin séra se zvýšenou zónou β_2 -globulinů a dále přítomna hyperimmunoglobulinemie IgA. Imunofixací bílkovin séra a moči neprokázán M protein (neboli paraprotein) – diagnóza mnohočetného myelomu proto málo pravděpodobná. Za hospitalizace nastavena terapie srdečního selhání a v druhé době doplněna magnetická rezonance srdce, která v nativním obraze verifikuje hypertrofii stěn LK s maximem v oblasti mezikomorového septa (18,6 mm) se stopovým perikardiálním výpotkem (Obr. 5.1) a dále prokazuje difúzní pozdní syčení myokardu obou komor gadoliniovou kontrastní látkou (late gadolinium enhancement – LGE) – nálezu vysoce suspektní pro srdeční amyloidózu (Obr. 5.2). S výsledkem MRI byl pacient rehospitalizován ke komplexnímu došetření suspektního infiltrativního onemocnění. Na interním oddělení naší nemocnice odebrány sérové volné lehké řetězce κ (128,9 mg/l) a poměr κ/λ (2,6 mg/l), který zvýšen (referenční mez 0,3–1,6 mg/l, v případě renální insuficience až do 3,1 mg/l) (16), provedená biopsie z rektu neprokázala přítomnost amyloidu. Pacient následně objednan

Obr. 1. EKG

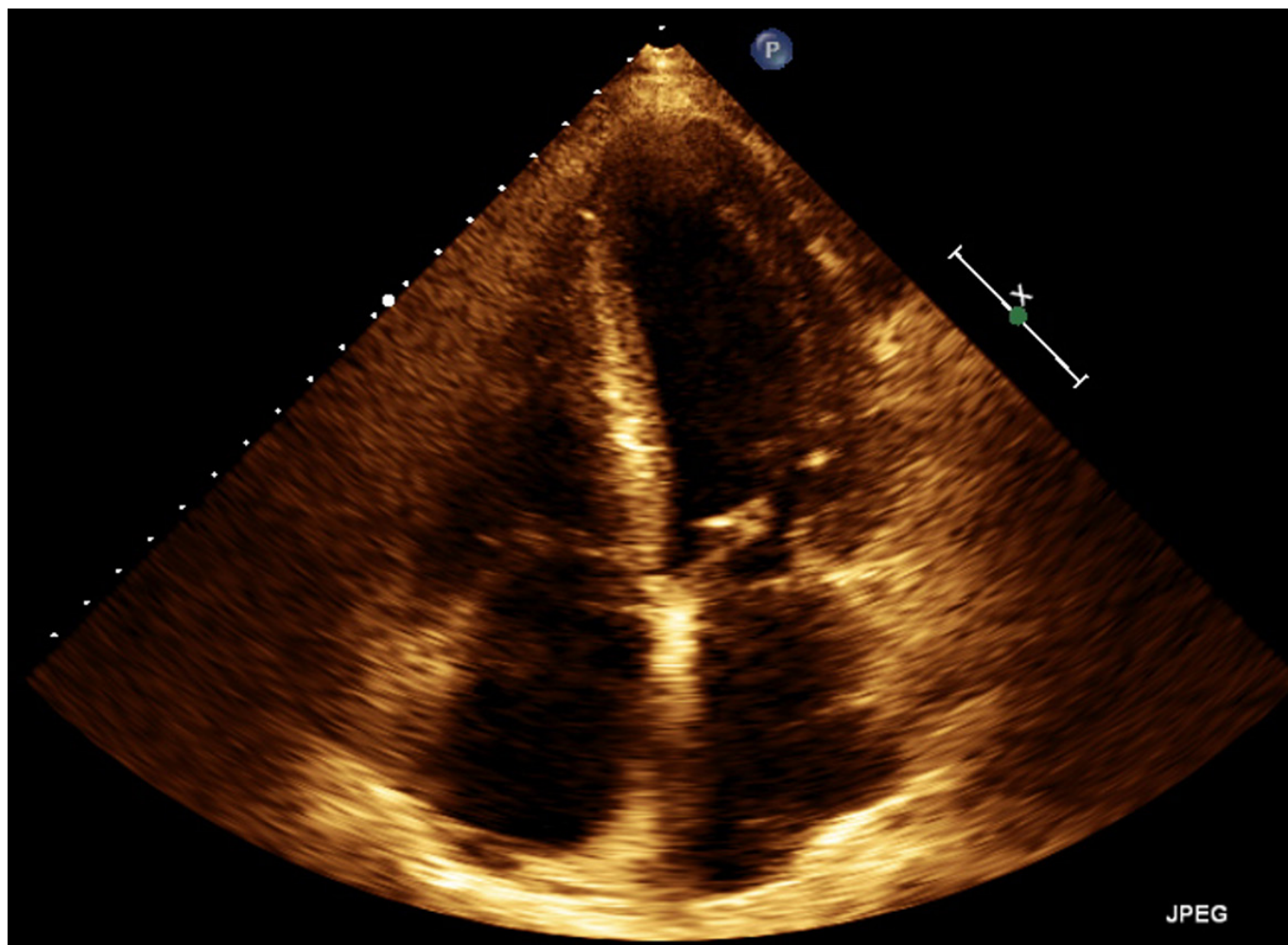
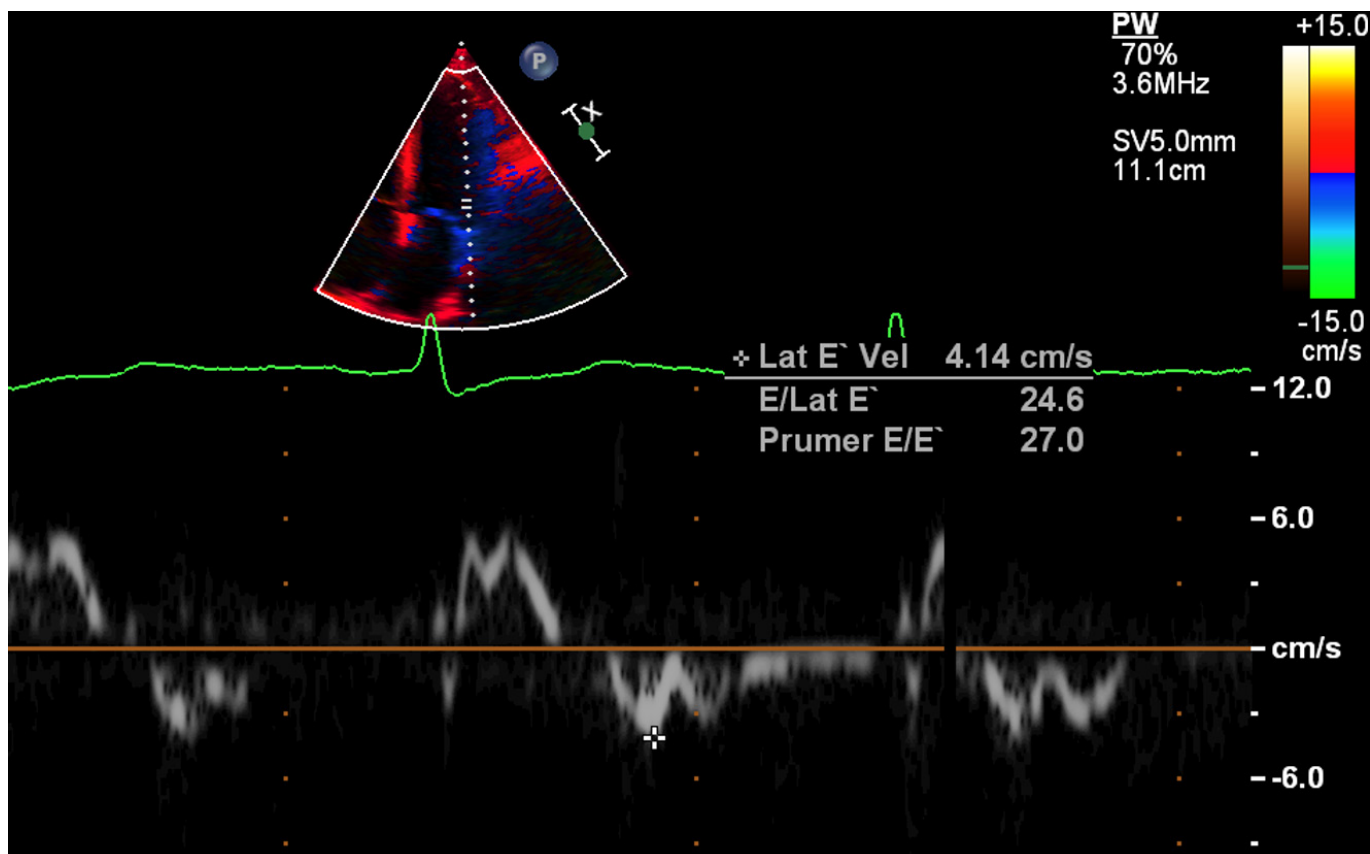


Obr. 2. Echokardiografie – patrný zbytnělý myokard obou komor ze subxiphoidální projekce

k dalšímu došetření na hematologickou kliniku, kde provedená imunofixace vzorku séra a moči neprokázala přítomnost monoklonálního imunoglobulinu a průtoková cytometrie vzorku periferní krve a kostní dřeně neprokázala klonální plazmatické buňky. Hladina sérových volných lehkých řetězců κ činila 137 mg/l, λ 54 mg/l a stanovený poměr κ/λ (2,54 mg/l) byl opět nesignifikantně zvýšen v rámci renální insuficience (hodnota kreatininu 174 μ mol/l). Hladina polyklonálního IgG činila 23,2 g/l, IgA 6,3 g/l a IgM 0,37 g/l. Biopsie z paraumbilikálního tuku s následujícím speciálním vyšetřením cíleným na průkaz amyloidu neprokázala jeho přítomnost. Pacient propuštěn z hematologické kliniky se závěrem: o amyloidózu se s největší pravděpodobností nejedná, příčinou polyklonálního zmnožení IgG a IgA je chronické interní onemocnění. Pro naše trvající podezření na postižení srdce amyloidózou byl pacient odeslán na kliniku nukleární medicíny, kde za použití ^{99m}Tc -DPD (Diphosphono-Propanodicarboxylic Acid) scintigrafie bylo prokázáno zvýšené vychytávání ^{99m}Tc -DPD myokardem, které svědčí pro ATTR (Obr. 6). S výsledkem DPD skenu konzultován specialista zabývající se problematikou transthyretinové srdeční amyloidózy a pacientovi po jeho předchozím souhlasu byla nasazena off-label léčba ATTR (doxycyklin + kyselina tauroursodeoxycholová).

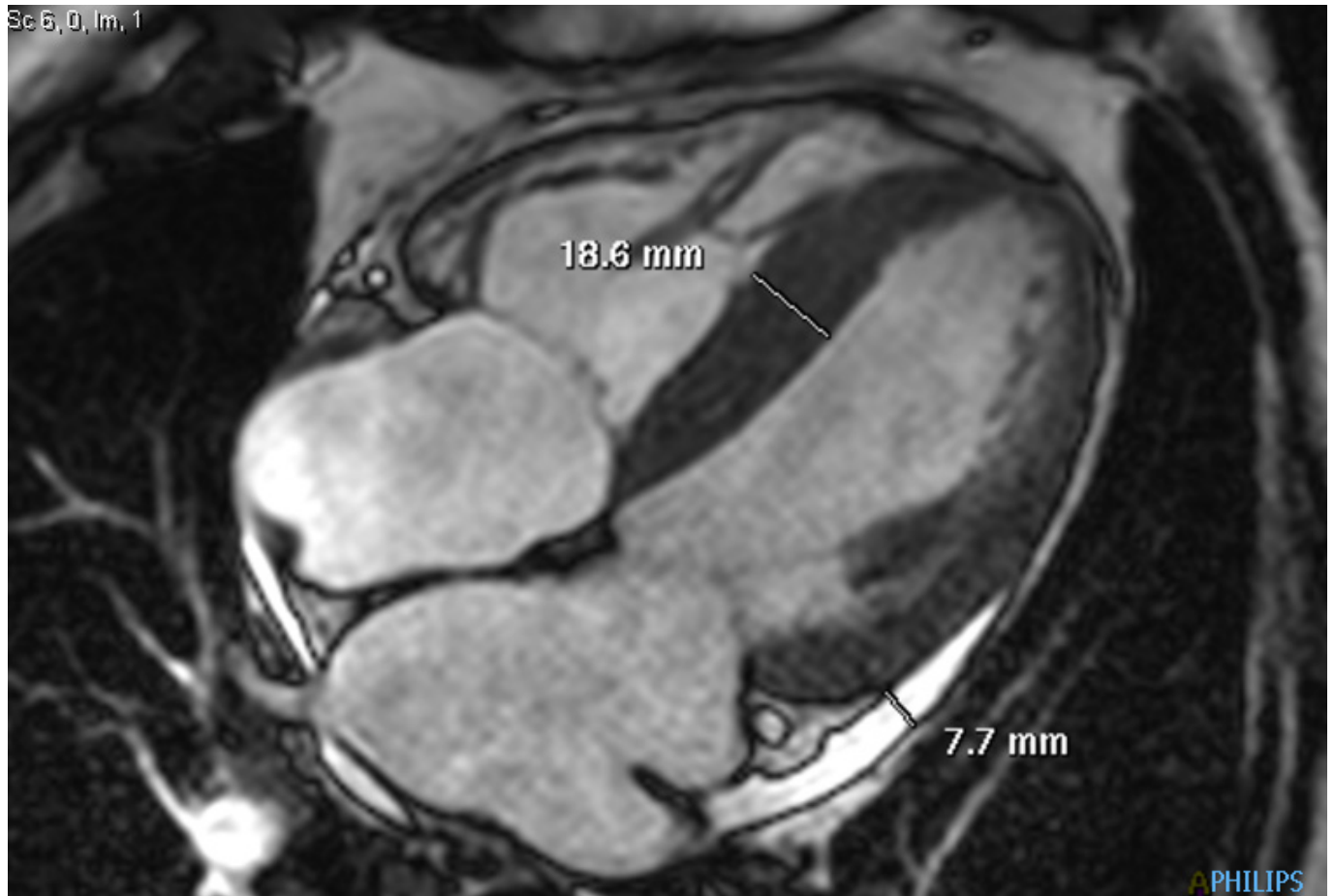
Diskuze

Prvním projevem amyloidózy srdce bývá diastolické srdeční selhání. Fibrilace síní může být přítomna několik let před tím, než vůbec začneme pomýšlet na toto onemocnění. V osobní anamnéze často nacházíme diagnózu syndromu karpálního tunelu, případně stenózu páteřního kanálu při infiltraci ligamentum flavum, a to především u wtATTR. Periferní a autonomní neuropatie nebývá v případě wtATTR tak obvyklá, naopak u mATTR ji nacházíme velmi často (23). U AL formy bývá patognomická makroglosie, periorbitální purpura, proteinurie či ortostatická hypotenze. Varovným příznakem je hypotenze u pacienta s předchozí anamnézou arteriální hypertenze a intolerance léků používaných běžně v terapii srdečního selhání (inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu – ACEi a betablokátory) (3). Na EKG můžeme vidět nízkou voltáž (60 % u AL, 40 % u wtATTR), obraz pseudoinfarktu zvláště v prekordiálních svodech, nespecifické repolarizační změny, převodní poruchy typu atrioventrikulárních bloků prvního či vyšších stupňů, raménkové blokády. Vzácností nejsou ani srdeční arytmie typu fibrilace či flutteru síní (zejména u ATTR) (3, 4, 23). Echokardiograficky prokazujeme zbytnělý myokard levé komory s relativně typickou zrnitou strukturou (22). Ztlustění myokardu při absenci jiné příčiny hypertrofie LK by v nás vždy mělo vzbudit podezření na možnost tohoto infiltrativního

Obr. 3. Echokardiografie – apikální čtyřdutinová projekce**Obr. 4.** Echokardiografie – restriktivní typ plnění levé komory – tkáňová dopplerometrie

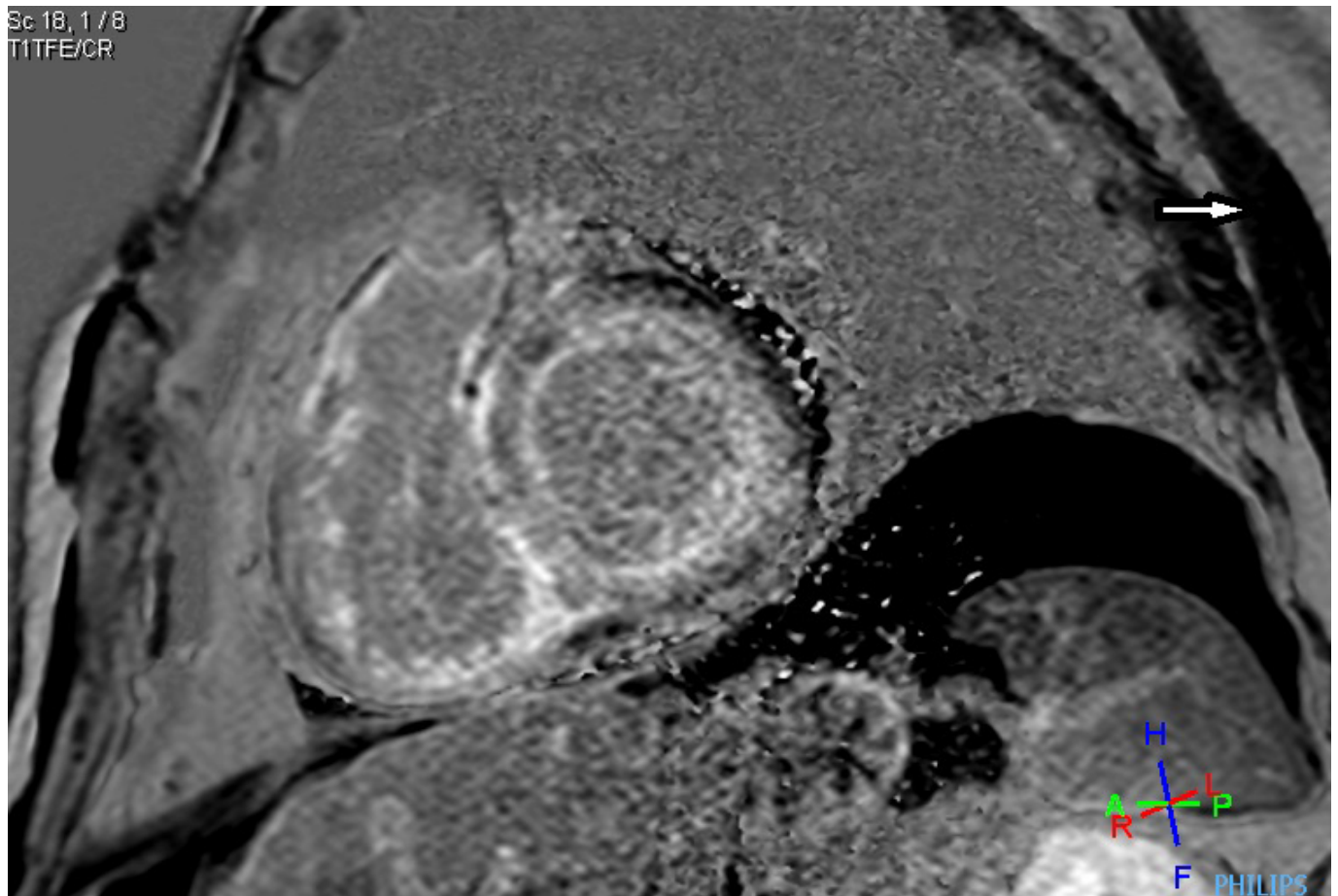
Obr. 5.1. Dynamická (cine) sekvence ve čtyřdutinové projekci: naměřené maximum hypertrofie mezikomorového septa a separace obou perikardiálních listů u stopového perikardiálního výpotku

Sc 6, 0, Im, 1



Obr. 5.2. Postkontrastní T1 vážené obrazy (late gadolinium enhancement) v krátké ose levé komory: difuzní sycení myokardu obou komor (pro zdůraznění rozdílů signálových změn myokardu šipkou označen „vynulovaný“ signál nepostíženého kosterního svalu)

Sc 18, 1 / 8
T1TFE/CR



onemocnění. V případě AL formy se jedná především o symetrickou hypertrofii stěn myokardu, naproti tomu u ATTR je hypertrofie častěji asymetrická a tloušťka mezikomorového septa bývá větší (okolo 18 mm) (3). Dalšími typickými echokardiografickými nálezy jsou dilatace síní, ztlustění mezisíňového septa a cípů chlopní, zvýšený tlak v pravé síni s dilatací dolní duté žíly či známky plicní hypertenze. Tkáňová dopplerometrie odhalí diastolickou dysfunkci LK s restriktivním typem plnění, nápadné může být zřetelné snížení longitudinální kontrakce LK i přes zachovalou ejekční frakci, případně perikardiální výpotek (4). Vyšetření hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v séru κ a λ , resp. jejich poměr κ ku λ bývá v případě AL-amyloidózy abnormální (zvýšený) a jeho senzitivita činí 91 %, v kombinaci s imunofixací až 99 % (5). Imunofixace odhalí přítomnost M proteinu (3, 19, 21). Stanovení kardiálních markerů, a to především troponinu T/I a BNP/NT-proBNP, má vliv především v prognostické stratifikaci a v monitoraci léčby (6). Vyšší hladiny NT-proBNP nacházíme především u AL formy (2, 3, 22). Vyšetření magnetickou rezonancí prokáže globální subendokardiální či transmuralní LGE s poměrně vysokou senzitivitou i specifitou (7). K průkazu časných forem srdeční amyloidózy a v rámci diferenciativní diagnostiky etiologie hypertrofie LK může do budoucna napomoci standardně prováděné T1 mapování s výpočtem extracelulárního objemu (ECV) myokardu LK. Pro srdeční amyloidózu je typické výrazné zvýšení nativního T1 relaxačního času myokardu a ECV. Jejich zvýšení umožňuje detekovat i časné fáze srdeční amyloidózy u pacientů, u kterých ještě nedošlo k rozvoji hypertrofie LK a u kterých není přítomná LGE (17). Je nutné zdůraznit, že MRI nedokáže rozlišit jednotlivé typy amyloidu a právě identifikace typu amyloidu je zásadní pro stanovení prognózy a výběru vhodné terapie. Standardně se při diagnostice amyloidózy provádí biopsie z rekta, paraumbilikálního tuku a EMB – endomyokardiální biopsie (20, 22), která je založena na barvení tkáně Kongo červení a na imunohistochemických nebo proteomických metodách (19, 21, 23). Nutno podotknout, že nestačí jen průkaz amyloidu, leč je nutná přesná specifikace jeho typu. V případě provedení biopsie z paraumbilikálního tuku je senzitivita 70–90 % u AL formy, nicméně jen 45 % u mATTR a 15 % u wtATTR. EMB je invazivní,

nicméně relativně bezpečná metoda s rizikem komplikací 1 % v centrech, kde je rutinně prováděna (4, 20). Postižení srdce se vyskytuje stejně často u AL i u ATTR formy, avšak u AL-amyloidózy vede často k rychlé progresi kardiální dysfunkce, zatímco u ATTR formy jsou příznaky vyjádřeny mírněji a k tak rychlé progresi nedochází. U ATTR dochází spíše k rozvoji diastolické dysfunkce, případně k AV blokadě, a to především u senilní formy (9, 23). Diagnóza mATTR může být jednoduchá v případě průkazu specifické mutace TTR genu, zatímco odlišení wtATTR od AL-amyloidózy může být problematické zvláště u koincidentující wtATTR a monoklonální gamapatie nejistého významu (10). Hereditární ATTR je způsobena více než 100 mutacemi v genu pro transthyretin. Dědičnost je autozomálně dominantního typu (8, 23). Pinney et al ve své práci z roku 2013 poukazují na to, že v odlišení wtATTR od AL formy nám může pomoci hladina NT-proBNP a stáří pacienta v době stanovení diagnózy. Hladina NT-proBNP > 183 pmol/l a zároveň věk pod 70 let znamenaly vyšší pravděpodobnost AL typu (10). Velká prospektivní studie TRACS (Transthyretin Amyloid Cardiac Study) z roku 2012 porovnávala mortalitu a morbiditu u celkem 29 pacientů s mATTR (fenotyp V122I) a wtATTR. Ve skupině mATTR byla zaznamenána jak vyšší mortalita, tak i vyšší počet hospitalizací z kardiovaskulární příčiny. Nejčastější příčiny úmrtí byly srdeční selhání, náhlá srdeční smrt a seps (11).

Bylo zjištěno, že některá radiofarmaka (polyfosfáty) používaná v kostní scintigrafii mají schopnost vázat se na srdeční amyloid, a to s různou ochotou. Nejvyšší afinitu vykazuje DPD. Přesný mechanismus vazby polyfosfátů na amyloid není znám, nicméně za zásadní se považuje role vápníku v amyloidovém depozitu a jeho vysoká afinita k radiofarmaku. TTR fibrily na rozdíl od AL fibril vážou vápník s velkou ochotou. Díky tomu je ^{99m}Tc -DPD scintigrafie vysoce senzitivní v diagnostice ATTR amyloidózy a umožňuje odlišit transthyretinovou a AL-amyloidózu se 100% spolehlivostí (12). Na vysokou senzitivitu ^{99m}Tc -DPD scintigrafie v diagnostice ATTR poukazuje také studie F. Javier de Haro-del Moral z roku 2012, kde negativní výsledek scintigrafie byl pozorován nejen v AL skupině, ale také ve skupině kontrolních zdravých jedinců a jejich příbuzných první linie, u kterých byla prokázána pouze mutace TTR

Obr. 6. ^{99m}Tc -DPD scintigrafie – přední a zadní projekce, pozitivní průkaz vychytávání ^{99m}Tc -DPD myokardem



genu. Z uvedeného vyplývá, že pro pozitivní test je nutná přítomnost amyloidu v myokardu (13).

Podpůrná terapie srdeční amyloidózy je zaměřena na redukci symptomů, udržení euvolemie a především u starších pacientů minimalizaci polypragmatie (8). Nízký srdeční výdej způsobený progresí systolické dysfunkce LK může způsobit symptomatickou hypotenzi a intoleranci léků používaných běžně v léčbě srdečního selhání (ACEi, blokátory receptorů pro angiotenzin II, betablokátory). Jsou-li tyto léky zapotřebí, je nutná jejich titrace s velkou opatrností. Za vysoce efektivní se považuje kombinace kličkových diuretik s antagonisty aldosteronu. Blokátory kalciových kanálů vykazují zvýšenou afinitu k amyloidovým fibrilám, proto je jejich použití kontraindikováno. Zvýšená afinita byla pozorována také v případech digoxinu (3, 4). U pacientů s ATTR, především typu wild-type, jak už bylo řečeno výše, dochází často k poruchám převodního systému myokardu. Pokročilé formy AV blokády, případně symptomatické bradykardie, mohou vést až k nutnosti implantace trvalé kardiostimulace. Nicméně implantace kardiostimulátoru u pacientů se srdeční amyloidózou zhoršuje prognózu, neboť pravokomorová elektroda může zhoršit trikuspidální regurgitaci a tím způsobit další progresi srdečního selhání (8). Jelikož amyloidové fibrily vznikají agregací patologických monomerů původně tetramerního transthyretinu, cílem farmakologické léčby je v současné době jak snížit tvorbu TTR, tak zajistit stabilizaci TTR tetrameru a v neposlední řadě způsobit degradaci již vytvořeného amyloidu ve tkáních. Z blokátorů TTR syntézy jsou známy 2 látky (siRNA – small interfering RNA a ASO – antisense oligonucleotide), které vazbou na messengerovou RNA způsobují její degradaci a tím brání hepatocytům v tvorbě transthyretinu. Pozitivní účinek ASO se projevil zejména v léčbě familiární amyloidové polyneuropatie (FAP),

kdy zabránil další progresi neuropatie. Ze skupiny stabilizátorů TTR jsou to Diflunisal, Tafamidis, Tolcapone a AG10. Diflunisal v randomizované studii významně zpomalil progresi neuropatie u pacientů s FAP (3). Tafamidis se ve srovnání s placebem výrazně podílel na snížení celkové mortality a počtu hospitalizací z kardiovaskulární příčiny a v testované populaci nedošlo k dalšímu zhoršení funkční kapacity i kvality života (18). Hlavním zástupcem 3. skupiny léčiv je kombinace doxycyklinu s tauroursodeoxycholovou kyselinou (TUDCA). Na myších modelech tato kombinovaná léčba vedla k významnějšímu snížení stupně infiltrace tkáně amyloidem (3, 8). Tato léčba nezpůsobila u testované populace žádné nežádoucí účinky či zhoršení stávající kardiomyopatie či neuropatie (3, 4, 15). Je nutno podotknout, že v současnosti neexistuje žádný lék schválený v této indikaci a použití TUDCA v kombinaci s Doxycyklinem představuje off-label indikaci.

Závěr

Transthyretinová forma srdeční amyloidózy je v současné době stále poddiagnostikovaná příčinou srdečního selhání. Echokardiografie je základní vyšetřovací metoda, která nás může jako první na tuto diagnózu upozornit. Magnetická rezonance prokazuje typický obraz pozdního syčení myokardu gadoliniovou kontrastní látkou a pomocí T1 mapování je schopna detekovat i časnější formy tohoto onemocnění. Za zásadní se považuje odlišit ATTR od AL formy, neboť určení správného typu amyloidu je důležité pro stanovení prognózy a optimální terapie. ^{99m}Tc-DPD scintigrafie se zdá být vysoce senzitivní v diagnostice transthyretinové formy. Negativní hematologické a biotické vyšetření diagnózu srdeční amyloidózy nevylučuje, a proto bychom měli být kritičtí k závěrům vyšetřovacích metod a v případě jakýchkoli pochybností pátrat po pravé příčině onemocnění.

LITERATURA

- Glaudemans A, Slart R, Zeebregts C, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 702–714.
- Pinney J, Whelan C, Petrie A, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000098.
- Donnelly J, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2017; 84(suppl. 3): 12–26.
- Halatchev I, Zheng J, et al. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis, previously known as senile cardiac amyloidosis: clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies. *J Thorac Dis* 2018; 10: 2034–2045.
- Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clinical chemistry* 2009; 55: 3.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989–995.
- Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi C, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Clinically Suspected Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022–1030.
- Castano A, Drachman B, Judge D, et al. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizers and silencer drugs. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 163–178.
- Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425–1429.
- Pinney J, Whelan C, Petrie A, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000098.
- Ruberg FL, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the transthyretin amyloidosis cardiac study (TRACS). *Am Heart J* 2012; 164: 222–228.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076–1084.
- Javier de Haro-del Moral F, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, et al. Role of cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 440–446.
- Kristen AV, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5: 235–240.
- Obici L, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012; 19(Suppl. 1): 34–36.
- Hutchison CA, Plant T, Drayson M, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrology*. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1471-2369-9-11>>.
- Pleva M, Borová J, Plevová I, et al. Význam zobrazení srdce pomocí magnetické rezonance v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie, část II. *Vnitř Lék* 2017; 63: 249–253.
- Mathew S, Maurer MD, Jeffrey H, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–1016.
- Flodrova P, Flodr P, Píka T, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology (Sydney)* 2018; 50: 261–268.
- Aiglová R, Táborský M, Lazárová M, et al. Srdeční transthyretinová amyloidóza – častější, než jsme si mysleli? *Cor et Vasa* 2017; 59: 476.
- Píka T, Heřmanová Z, Flodrová P, et al. Laboratorní aspekty systémové AA amyloidózy. *Klinická biochemie a metabolismus* 2017; 25: 56–58.
- Kováčik F, Táborský M, Hutýra M, et al. Srdeční amyloidóza – kazuistika. *Intervenční a akutní kardiologie* 2016; 15: 145–147.
- Kufová Z, Píka T, Jelínek T, et al. Hereditární amyloidózy – etiologie, klinický obraz a léčba. *Transfuzie a hematologie dnes* 2015; 21: 184–192.

Bolesti a deformace dolní čelisti – projev fibrózní dysplazie čelisti

Tomáš Křiva¹, Zdeněk Adam², Marek Brumla³, Ctirad Macháček³, Tomáš Nebeský⁴, Zdeněk Řehák⁵, Luděk Pour², Renata Koukalová⁵, Marta Krejčí², Zdeněk Král²

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Radiodiagnostická oddělení nemocnice Třebíč

⁴Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁶Oddělení PET CT a RECAMO Masarykova onkologického ústavu Brno

Popisujeme případ fibrózní dysplazie mandibuly. Onemocnění začalo bolestí zubů a otokem čelisti a přilehlé části krku. Panoramatický snímek čelisti a CT zobrazení čelisti prokázaly deformitu mandibuly, která mohla souviset jak s osteomyelitidou, tak s nádorovým procesem. Histologické vyšetření materiálu odebraného z mandibuly a histologické vyšetření regionálních mízních uzlin prokázalo fibrózní dysplazii mandibuly a zánětlivé změny v regionálních uzlinách. FDG-PET/CT zobrazení prokázalo, že jde o jednolokální formu onemocnění. Po zvážení všech publikovaných informací o přínosu léků ze skupiny bisfosfonátů jsme se rozhodli pro léčbu ibandronatem v perorální formě s cílem snížit intenzitu bolestí v oblasti čelisti. V případě nedostatečného snížení bolestí při použití perorální formy budeme testovat vliv nitrožilně podávaných bisfosfonátů na intenzitu bolesti ve standardních dávkách, jaké používáme u pacientů s maligní formou osteolýzy. Pacient je dlouhodobě dispenzarizován na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, protože je zde riziko jak progresu nemoci, tak i transformace nemoci v sarkom. Riziko maligní transformace je ale menší než 1 % ročně.

Klíčová slova: fibrózní dysplazie, ibandronat, mandibula.

Mandibular pain and deformation as a presentation of fibrous dysplasia of the mandible

A case of fibrous dysplasia of the mandible is reported. The condition started with toothache and swelling of the jaw and adjacent portion of the neck. A panoramic jaw radiograph and a CT scan of the jaw revealed mandibular deformation that may have been associated with both osteomyelitis and a tumorous process. Histological examination of the material taken from the mandible and histological study of regional lymph nodes showed fibrous dysplasia of the mandible and inflammatory changes in the regional nodes. An FDG-PET/CT scan showed a single-site form of the disease. After having considered all the information published on the benefit of the bisphosphonate drug class, a decision was made to provide treatment with oral ibandronate in order to reduce pain intensity in the jaw area. If pain reduction with the oral form of the drug is inadequate, we will test the effect of intravenous bisphosphonates on pain intensity at standard doses that we employ in patients with a malignant form of osteolysis.

The patient is kept under long-term surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Masaryk University Faculty of Medicine and University Hospital Brno, Bohunice affiliate, because there is a risk of both disease progression and its transformation into sarcoma. The risk of malignant transformation, however, is lower than 1% per year.

Key words: fibrous dysplasia, ibandronate, mandible.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Pour.ludek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Jihlavská 2, 625 00 Brno

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): 41–49

Článek přijat redakcí: 10. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 19. 11. 2018

Úvod

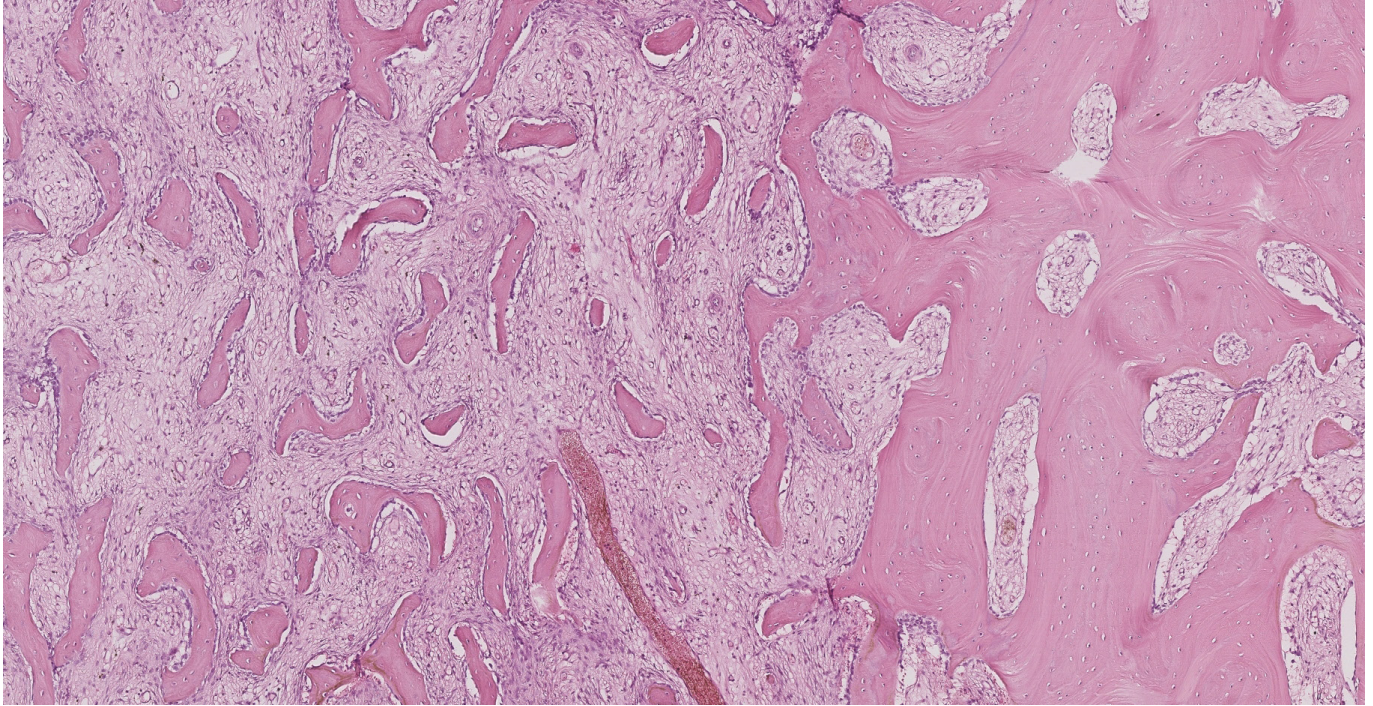
Fibrózní kostní dysplazie je choroba, při níž je kostní tkáň nahrazena vazivovou tkání, v které zůstávají neorganizované kostní ostrůvky. Způsobuje deformitu kosti. Biologicky se tato choroba chová benigně, jen zcela výjimečně může dojít k transformaci v sarkom. Nejčastěji se vyskytuje v oblasti obličejového skeletu. Podezření na tuto nemoc možno vyslovit při zjevné pomalu vznikající deformaci obličeje nebo

jiné kosti a typickém nálezů na CT zobrazení postiženého skeletu. Diagnózu je třeba stanovit histologicky.

Popis pacienta

Potíže nemocného se datují asi od léta roku 2017, kdy mu začaly bolesti v levé části dolní čelisti s patrným otokem i v přilehlé části krku. To jej přivedlo k zubními lékaři. Ten vyslovil podezření, že příčinou jsou

Obr. 1. Na přiloženém snímku histologického preparátu jsou v levé části (asi 2/3 snímku) patologické změny diagnostické pro fibrózní dysplazii, v pravé části je pro srovnání nepostížená kost, které s ložiskem sousedí



Obr. 2. Panoramatický snímek čelisti (OPG): levá část těla mandibuly vykazuje lehké známky expanze s nehomogenním zahuštěním struktury (mléčný vzhled bez periostální reakce)



zuby dolní čelisti 35, proto byla provedena trepanace zubu 35, ale bez odeznění potíží a úlevy od bolesti. Pacient byl proto odeslán na Klinikou ústní, čelistí a obličejové chirurgie (KÚČOCH) Brno, pracoviště Bohunice s podezřením na osteomyelitidu dolní čelisti. Bylo provedeno CT zobrazení a na základě něho byla započata léčba chronického zánětu typu osteomyelitidy. Vzhledem k přetrvávajícím potížím byly extrahovány zuby 35 a 37. Protože bolesti trvaly i po extrakci, byl posléze znovu odeslán na KÚČOCH FN Brno, pracoviště Bohunice.

Pro přetrvávající potíže a otok i po extrakci zubů 35 a 37 bylo rozhodnuto provést revizi dolní čelisti s dekortikací a odběrem vzorku

kosti na histologické a bakteriologické vyšetření. Během operačního výkonu nebylo jasné, zda se jedná o osteomyelitidu, nebo nádorový proces. Bakteriologicky byl nalezen *Streptococcus a-haemolyticus*. Patolog dostal k hodnocení 3 regionální lymfatické uzliny, v nichž popsal reaktivní lymfadenopatii. Dále patologovi byla zaslána změněná kostní tkáň, odebraná z mandibuly. V ní byla diagnostikována fibrózní dysplazie kosti (Obr. 1).

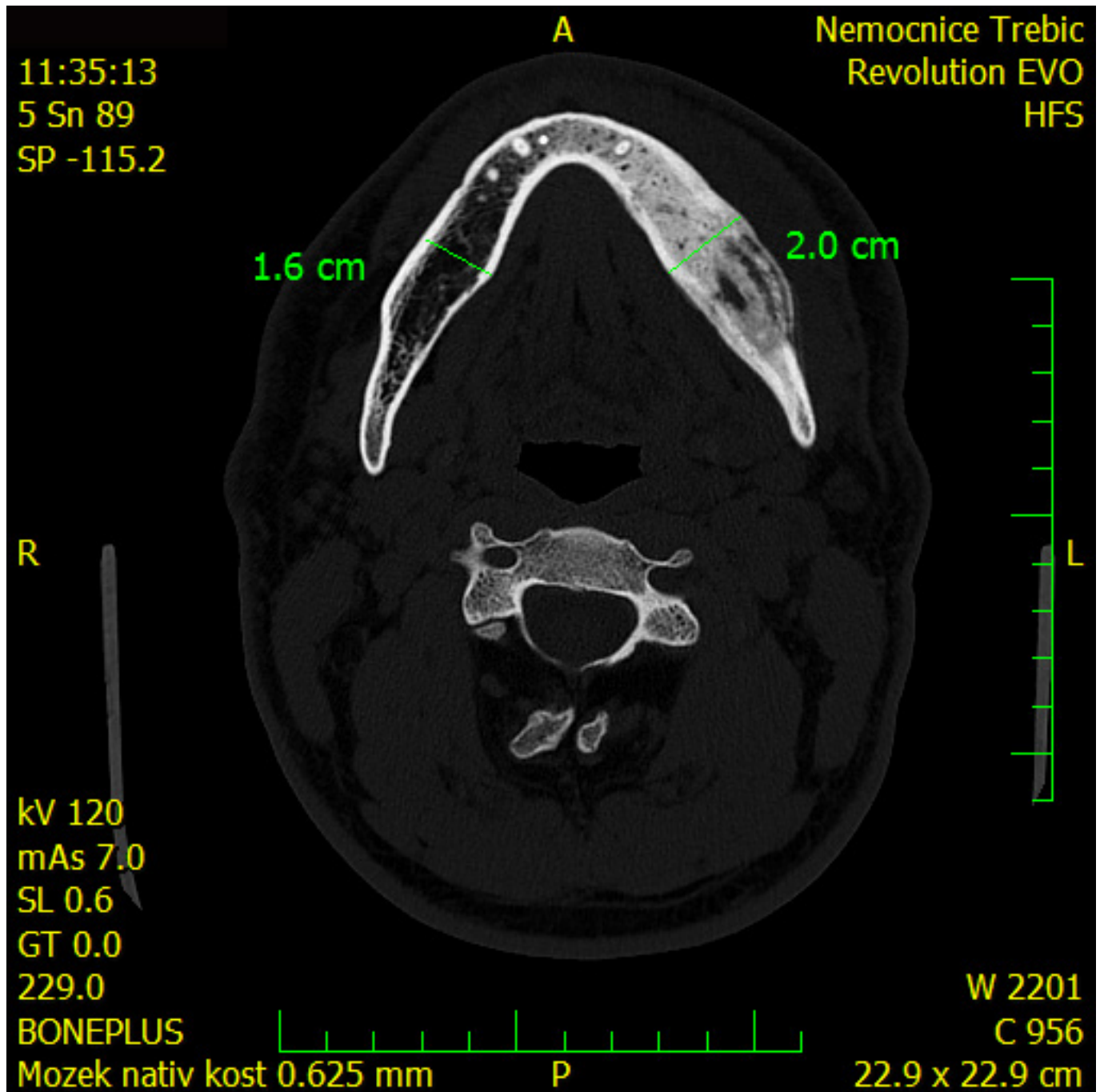
Panoramatický snímek čelisti a CT zobrazení čelisti jsou na Obr. 2 a 3.

Po operaci se pacient zhojil a byl odeslán na myelomovou ambulanci Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno,

Obr. 3. CT zobrazení čelisti pro srovnání, jak je proces vidět na OPG a jak na CT zobrazení. Levá část především těla mandibuly vykazuje známky expanze a smíšený osteoskleroticko-lytický proces především v kostní dřevě, patrné je zesílení kortikalis bez periostální reakce. K expanzi těla mandibuly došlo vlevo v premolární-molární regionu se známkami sklerózy, intrakortikální osteolýzy, tvorbou nepravidelných sklerotických lemů. Nápadné je rozšíření kanálu n. alveolaris inferior včetně větvení pro n. incisivus



Obr. 4. Viz Obr. 3



pracoviště Bohunice, k dalšímu došetření. Pro zodpovězení otázky, zda se jedná o monoostotickou formu či polyostotickou formu, bylo provedeno PET/CT celotělové vyšetření s radiofarmakem fluorodeoxyglukózou (FDG), výsledek je na Obr. 4–6.

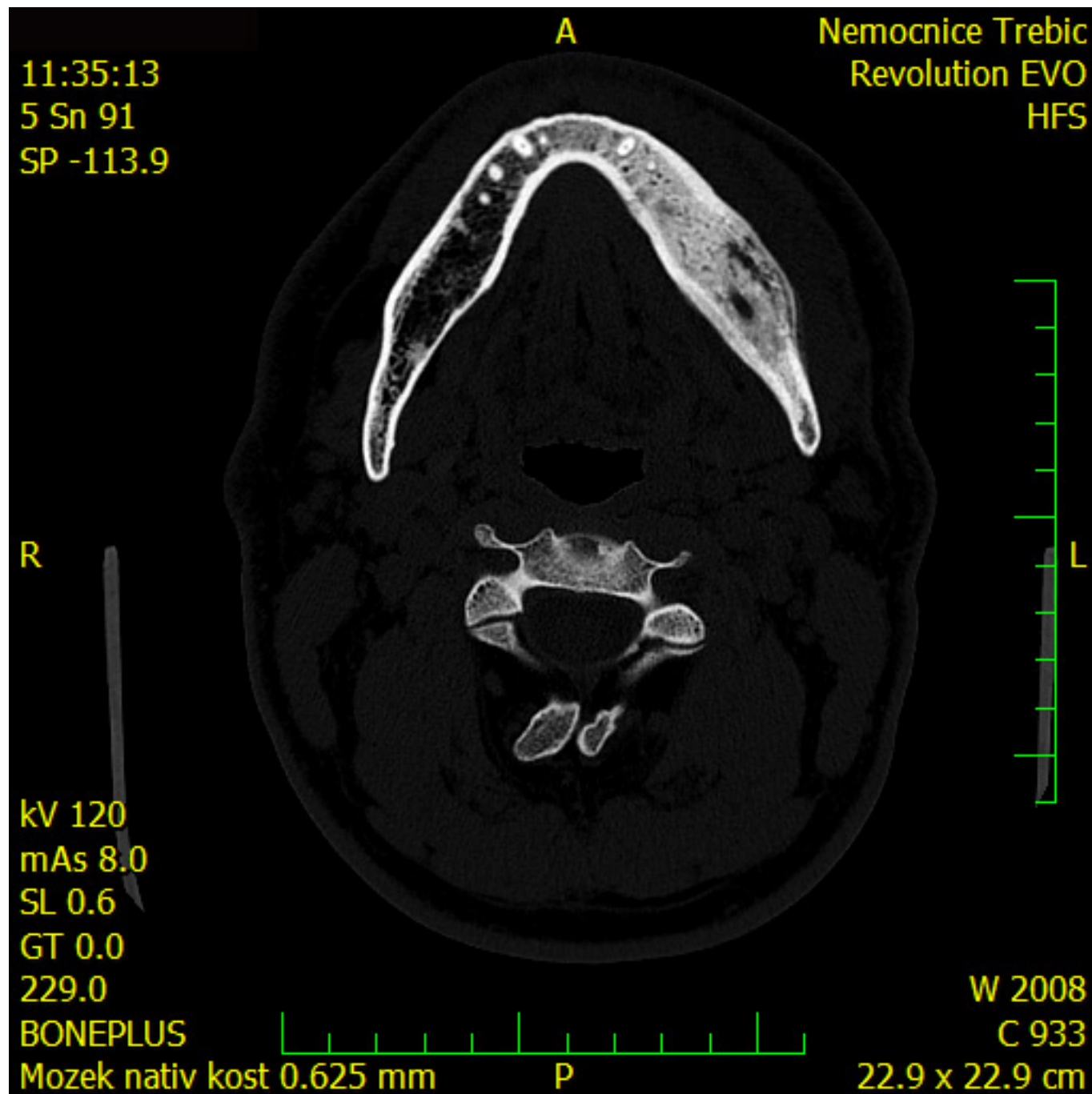
Další ložiska nebyla nalezena, vysoká akumulace FDG byla pouze v oblasti mandibuly. A tak jsme pacientovi nabídli nitrožilní léčbu bisfosfonáty (ibandronat nebo zoledronat), ale pacient preferoval tabletovou formu, a tak jsme mu předepsali ibandronat v tabletové formě (Bondronat), který dobře toleruje. Po zahájení léčby uvedl zmenšení bolesti. Ale teprve delší sledování ukáže, zda uvedené pozitivní subjektivní hodnocení byl placebo efekt, nebo skutečný trvalý efekt léčby Bondronatem.

Diskuze

Fibrózní dysplazie je nemaligní proliferace, v rámci níž je normální kost nahrazována fibrózní tkání, a neuspořádanou kostní strukturou. Ložiska fibrózní dysplazie se skládají z různě buněčného kolagenního vaziva, ve kterém jsou rozloženy nepravidelné trámečky nelamelární pletivové kosti. Některé trámečky kosti mívají tvar písmene O nebo C. Na povrchu některých trámeček bývají většinou jen v malém množství přítomny osteoblasty, někdy s příměsí osteoklastů. Vazivová složka může být silněji buněčná, zejména u mladších individuí, někdy s naznačenou uzlovitou či rohožkovitou úpravou. U některých jedinců může být myxoidně prosáklá (1, 2).

Postižena může být jen jedna kost, nebo více kostí. Příčinou je somatická mutace podjednotky a stimulačního proteinu G, který je

Obr. 5. Viz Obr. 3



kódován genem *GNASGNAS* (2–4). Fenotyp této choroby je variabilní a může být izolován na jedno ložisko v kosti (monoostotická forma) nebo na více ložisek v kosti (polyostotická forma) nebo může být asociována s kožními a endokrinními projevy jako tzv. McCune-Albright syndrom (3). Proto pokud tato nemoc postihuje dospívající, je žádoucí zaměřit se na možné endokrinní poruchy, na funkci štítné žlázy a abnormality hypofyzárních hormonů a taktéž na možné poruchy reabsorpce fosfátů.

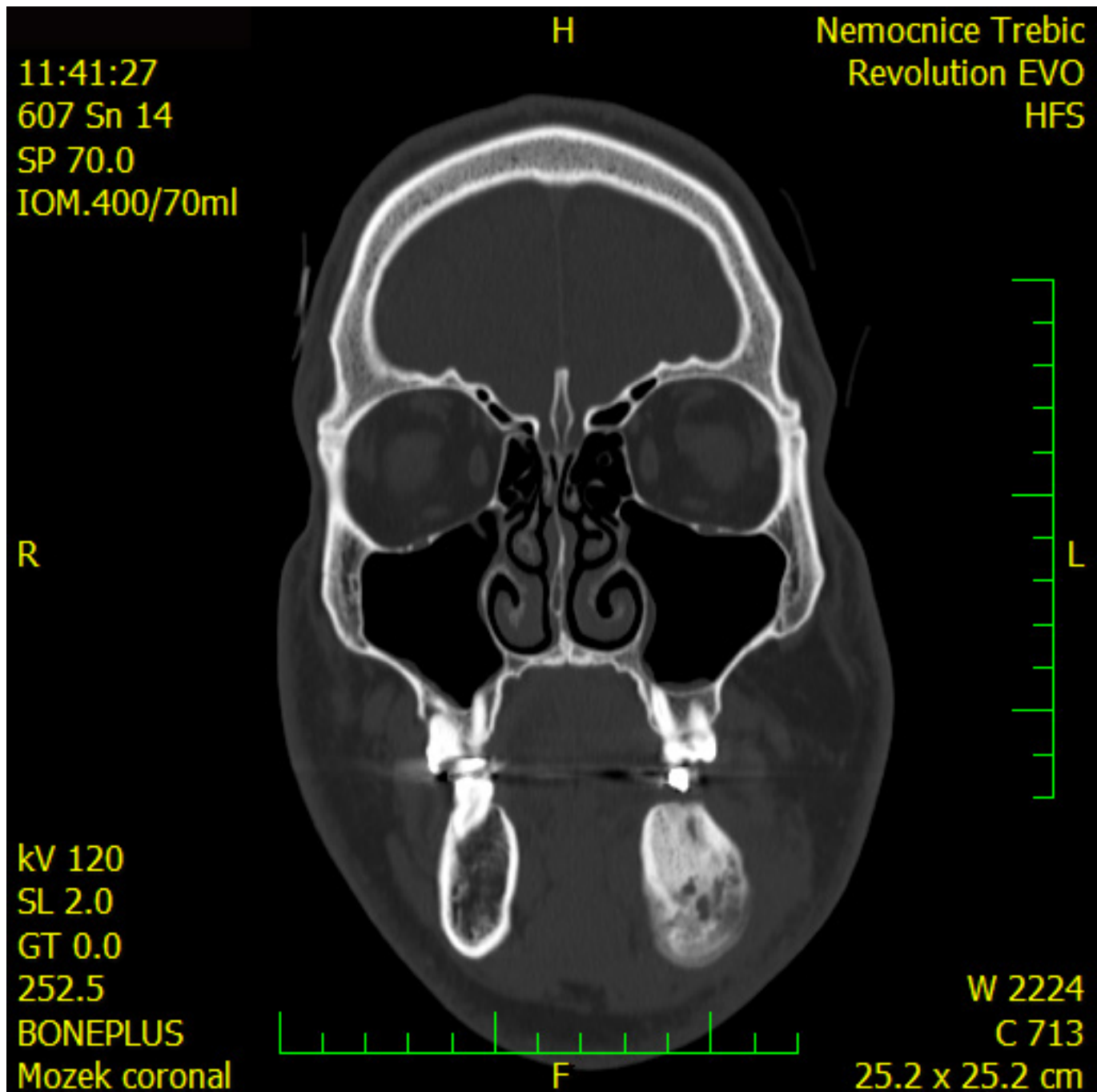
Monoostotická forma fibrózní dysplazie je nejčastější forma manifestace této nemoci, je asi 4krát častější než polyostotická forma. Nejčastější lokalizací je kraniofaciální oblast, dále pak proximální femur a žebra (4, 5). V rámci monoostotické formy je ponejvíce postižena oblast obličejového skeletu včetně čelistí. Méně

častá polyostotická forma často postihuje také kraniofaciální oblast a přední část lební báze.

U našeho pacienta byla postižena pouze mandibula, zobrazení celého skeletu pomocí PET/CT zobrazení s radiofarmakem fluorodeoxyglukózy (FDG) neprokázalo žádné další ložisko.

Choroba se projevuje deformitami a asymetrií tváře. Deformity mohou způsobit poruchy zraku, poruchy sluchu, pocity ucpaného nosu a také bolesti či parestzie v postižené oblasti. Někteří nemocní jsou dlouho bez symptomů a ke stanovení diagnózy dojde, když potkají někoho, s kým se delší dobu neviděli, a tato osoba si všimne a upozorní je na vzniklou asymetrii obličeje, kterou nezpůsobují lidé, s nimiž se vidí denně. A někdy se na diagnózu přijde zcela náhodně při RTG či CT zobrazení kalvy z jiného důvodu. Fibrózní dysplazie se

Obr. 6. Viz Obr. 3



projevuje jako pomalu, indolentně rostoucí ložisko, které však může způsobit závažné komplikace, narušením průběhu optického nervu, očníce, výstupu lícního nervu, či uvolňováním a bolestí zubů, jak to bylo v popsaném případě.

U dětí v pubertě či u adolescentů se popisuje agresivnější chování a rychlejší růst (5–12).

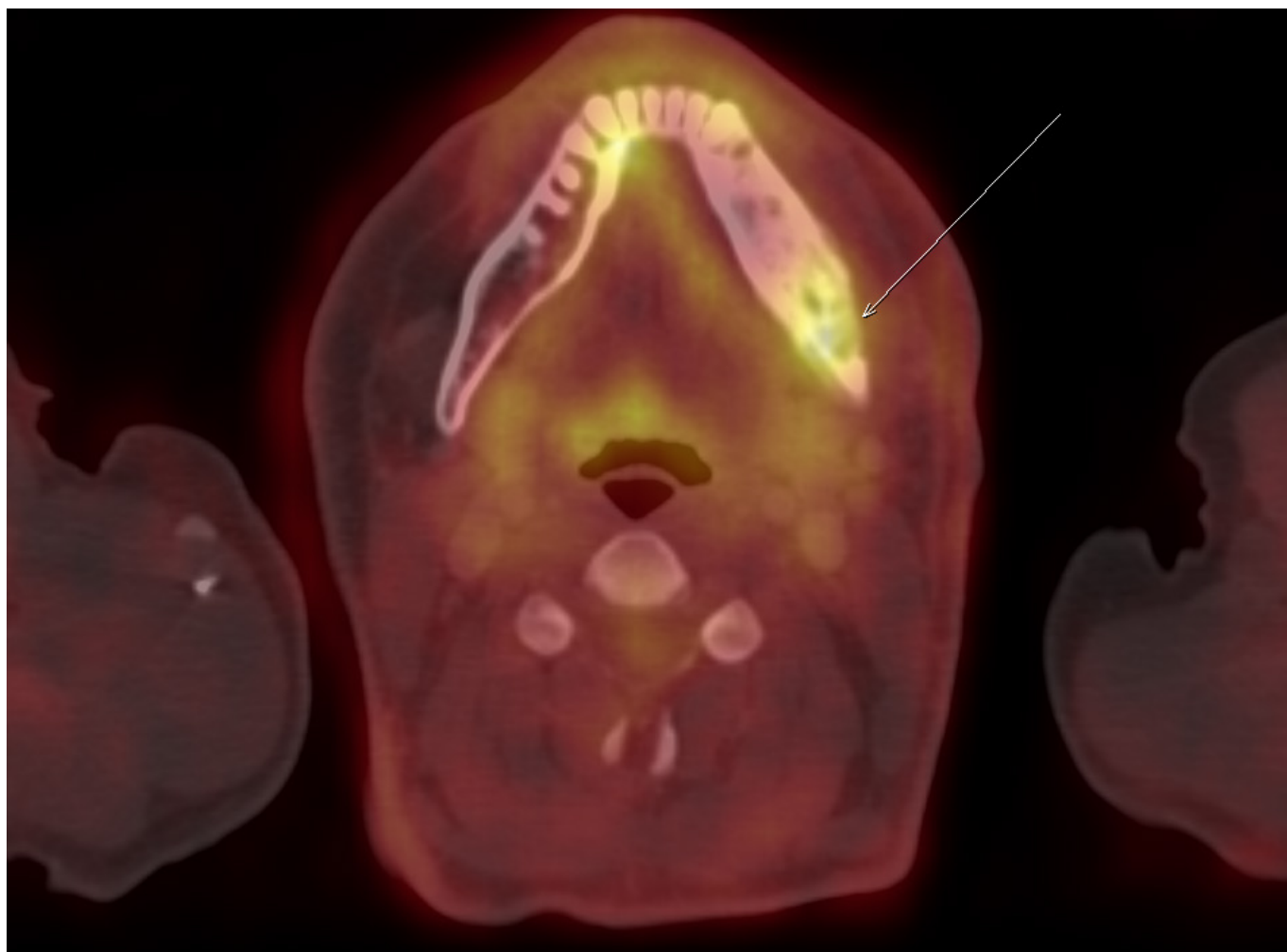
Nemoc je v České i Slovenské republice vzácná. Její incidence nebo prevalence není stanovena. Ale o výjimečnosti této diagnózy svědčí to, že všechna publikovaná sdělení ze Slovenska a Čech popisují jeden a zcela výjimečně více případů (13–36). Pacienty s fibrózní dysplazií je třeba systematicky sledovat, protože přece jenom je zde malé, ale nepřehlédnutelné riziko maligní transformace, která je popisována v méně než 1 % případů. Fibrózní dysplazie se může transformovat do

osteosarkomu, fibrosarkomu, chondrosarkomu a do maligního fibrohistiocytomu. Rozlišení low-grade osteosarkomu od fibrózní dysplazie je obzvláště obtížné. Taktéž na diferenciální diagnózu osteomyelitidy je nutno myslet.

Pro potvrzení diagnózy je pak zásadní biopsie. Histologické hodnocení však neinformuje o biologickém chování této malformace. Uvádí se, že ložiska fibrózní dysplazie jsou bohatě prokrvena a mohou snadno krváčet. V případech, kdy histologická biopsie není proveditelná, a jsou typické zobrazovací nálezy, lze diagnózu stanovit na podkladě typického zobrazovacího nálezu.

Léčba je dominantně operační. A protože se operuje v obličejové části, každý zákrok má své negativní dopady. Proto se doporučuje sledovat vývoj ložiska a operovat jen tehdy, když

Obr. 7. FDG-PET/CT zobrazení dolní čelisti. Patologický proces v dolní čelisti akumuluje FDG (a podobně i jiná radiofarmaka vcelku) ochotně. Dle FDG-PET/CT však nelze rozlišit fibrózní dysplazii od jiných kostních (nádorových) patologií. V tomto případě bylo prokázáno jen toto jediné izolované kostní ložisko v mandibule



je to nezbytné. Medikamentózní léčba je omezena na vhodná analgetika. Uvádí se, že podávání bisfosfonátů, alendronatu, pamidronatu či zoledronatu, redukuje bolesti a redukuje také rychlost progresu. Nicméně klinické studie, které popisují efekt bisfosfonátů, nemají zcela jednotné výsledky. Plotkin (43) hodnotil léčbu pamidronatem u 18 dětí a adolescentů. Popsal snížení bolesti, snížení aktivity alkalické fosfatázy v séru a snížení koncentrace N-telopeptidu v moči. Ale radiograficky ke zlepšení nedošlo. Matarazzo (44) popsál 13 pacientů léčených pamidronatem po dobu 2–6 let, a popsál snížení intenzity bolestí, snížení markerů osteolýzy a zvýšení kostní denzity při vyšetření metodou DEXA. Chan (45) popsál léčbu 3 dětí léčbu pamidronatem po probíhající po dobu 2,5–5 let. Popsál snížení bolestí v dlouhých kostech a snížení počtu fraktur, ale nezastavila se progresu ložisek v dlouhých kostech (45). Chao (46) uvádí, že při perorální léčbě alendronatem se snížila v průběhu prvních 6 měsíců intenzita bolestí hlavy a byly sníženy dávky analgetik. Zmiňuje také, že v průběhu krátkého sledování nepozorovali k progresi. K podobným závěrům, že *„bisfosfonáty snižují intenzitu bolesti, i když na biologický průběh nemoci nemají zásadní vliv,“* dospěli také autoři dalších publikací (47–53). O efektu denosumabu u této diagnózy toho

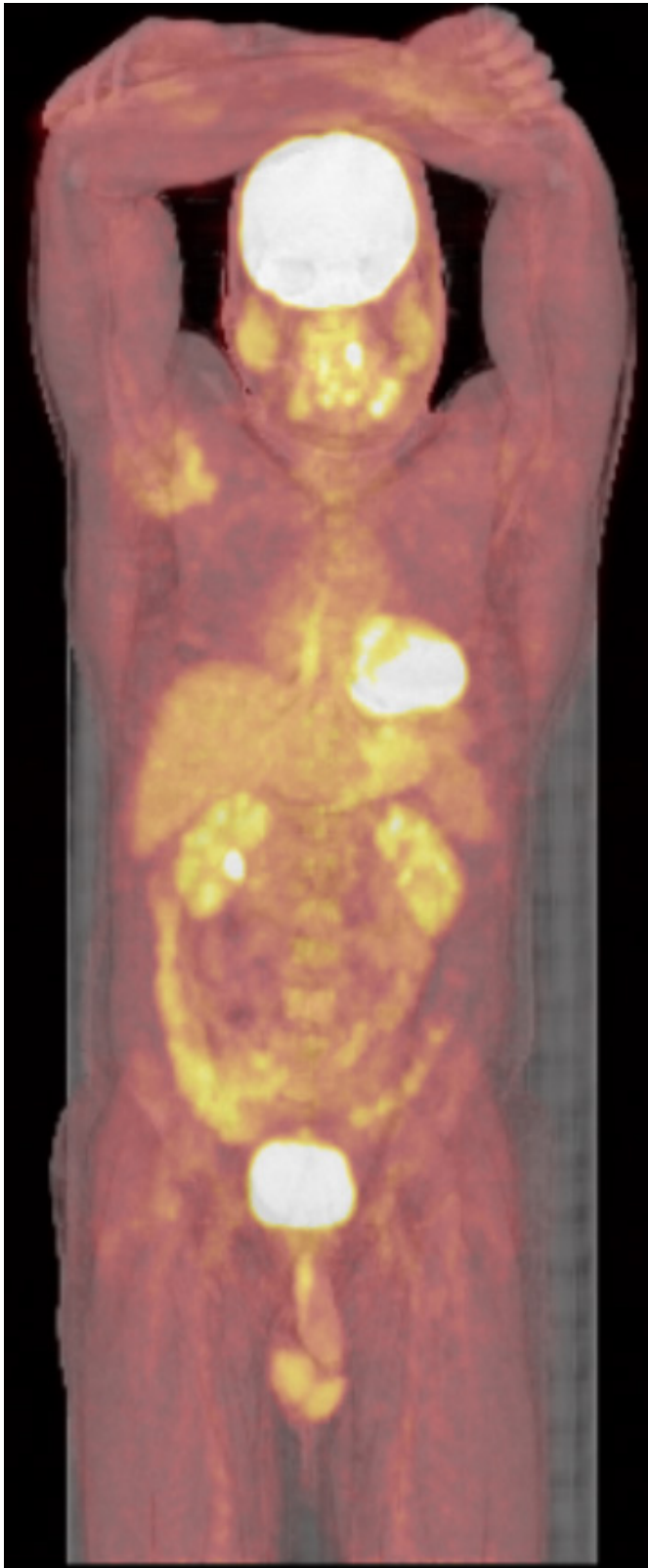
víme méně. Léčbu fibrózní dysplazie hodnotí pouze 2 publikace, s pozitivními závěry (54, 55).

Medicína založená na důkazech však vyžaduje prokázání účinku v randomizovaných klinických studiích. U pacientů s fibrózní dysplazií byla provedena pouze jedna, v níž byl testován alendronat v různých dávkách. Autoři konstatovali, že perorálně podávaný alendronat netlumil dostatečně kostní bolesti způsobené fibrózní dysplazií. Alendronat sice zvýšil kostní denzitu ložisek fibrózní dysplazie, ale neovlivnil nijak zásadně jejich radiografický obraz a obraz na kostním skenu. Svoji studií uzavírají slovy, že tablety alendronatu nejsou indikovány u pacientů s fibrózní dysplazií a že by bylo vhodné v rámci randomizované klinické studie ověřit účinek nitrožilně podávaných bisfosfonátů nebo denosumabu (56).

V současnosti se doporučuje otestovat podávání bisfosfonátů u pacientů s bolestivou formou kostní dysplazie (57, 58), a pokud bisfosfonát snižuje intenzitu bolesti, tak v něm dlouhodobě pokračovat. Zásadní však je přesné histologické klasifikování (59).

V našem případě jsme podali pacientovi Bondronat tablety, a pokud by prvotní pozitivní vliv na bolestivost vymizel, tak bude léčen nitrožilními preparáty ibandrontu (Bondronat) nebo zoledronatu (Zometa).

Obr. 8. FDG-PET/CT trupu, bez průkazu další patologické akumulace FDG a tedy bez průkazu dalšího ložiska fibrózní dysplazie



Závěr pro praxi

- Při dlouhodobé bolesti v oblasti obličeje je nutno myslet na fibrózní dysplazii a provést odpovídající vyšetření.
- Fibrózní dysplazie je indolentní proces, operační výkony se provádějí, jen když jsou nezbytné.
- Medikamentózní léčba bisfosfonáty měla v nerandomizovaných studiích analgetický efekt. Existuje jediná randomizovaná studie s alendronatem, a ta analgetický efekt alendronatu nepotvrdila.

LITERATURA

1. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, et al. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *The Amer J Pathol* 1997; 151: 1587–1600.
2. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 187: 249–258.
3. Albright FBA, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* 1937; 216: 727–746.
4. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, et al. Fibrous dysplasia. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2004; 12: 305–313.
5. Ricalde P, Horswell BB. Craniofacial fibrous dysplasia of the fronto-orbital region: a case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:157–167.
6. Wei WJ, Sun ZK, Shen CT, et al. Value of (99m)Tc-MDP SPECT/CT and (18F)-FDG PET/CT scanning in the evaluation of malignantly transformed fibrous dysplasia. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 7: 92–104.
7. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Osteosarcoma in Fibrous Dysplasia. *Clin Nucl Med* 2017; 42: 446–447.
8. Pack SE, Al Share AA, Quereshy FA, et al. Osteosarcoma of the Mandible Arising in Fibrous Dysplasia – A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 2229.e1–2229.e4.
9. Qu N, Yao W, Cui X, et al. Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e 369.
10. Mardekian SK, Tuluc M. Malignant sarcomatous transformation of fibrous dysplasia. *Head Neck Pathol* 2015; 9: 100–103.
11. Garg MK, Bhardwaj R, Gupta S, et al. Sarcomatous transformation (Leiomyosarcoma) in polyostotic fibrous dysplasia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 1120–1123.
12. Cheng J, Yu H, Wang D, et al. Spontaneous malignant transformation in craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 141–145.
13. Yao Y, Liu Y, Wang L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 295–303.
14. Xu J, Li X, Lv CS, et al. Treatment protocols for growth hormone-secreting pituitary adenomas combined with craniofacial fibrous dysplasia: A case report of atypical McCune-Albright syndrome. *Exp Ther Med* 2014; 8: 877–880.
15. Madsen H, Borges MT, Kerr JM, et al. McCune-Albright syndrome: surgical and therapeutic challenges in GH-secreting pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2011; 104: 215–224.
16. Řehák Z, Bencsiková B, Zamo I, et al. Fibrous dysplasia presenting as a cold spot in 18FFLT PET/CT Imaging *Clinical nuclear med* 2016; 41: 5100–5111.
17. Kačerovská D, Němcová J, Pomahačová R, et al. Cutaneous and superficial soft tissue lesions associated with Albright hereditary osteodystrophy. Study of 4 cases including novel mutation of GNAS gene. *Amer J Dermatopathology* 2008; 30: 417–424.
18. Kurínek F, Rudinský B, Marinčák L. Chirurgická léčba rozsáhlé fibrózní dysplazie v kraniofaciální oblasti. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2016; 79: 723–727.
19. Pečený, J, Šťastný E, Wagenknecht L, et al. Fibrózní dysplazie – patofyziologie a ortopedická léčba. *Pediatric pro praxi* 2018; 19: 72–78.
20. Hodan R, Čermáková R, Syrovátka J, et al. Fibrózní dysplazie u dětského pacienta léčená bisfosfonáty. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství* 2008; 56: 48–52.
21. Černá H, Machač J, Šlapák I. Fibrózní dysplazie a cholesteatom. *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2008; 57: 102–104.
22. Zídková H, Kolář J, Matějovský Z. Malignizace, či agresivní růst fibrózní kostní dysplazie? *Československá radiologie* 1993; 47: 139–149.
23. Chrobok V, Brtková J. Fibrózní dysplazie spánkové kosti (kazuistika). *Choroby hlavy a krku* 1998; 7: 18–21.
24. Mihál V, Michálková K, Ehrmann J, et al. Fibrózní dysplazie lebky. *Pediatric pro praxi* 2013; 14: 58–59.
25. Doležal J. Neobvyklá akumulace 67Galium-citrátu ve fibrózní dysplazii kosti temporální u pacientky s maligním melanomem. *Česká radiologie* 2010; 64: 266–268.
26. Hrabal P, Kaltofen K, Kostyšyn R, et al. Fibrózní dysplazie žeber a páteře: multioborové řešení – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2010; 73: 734–737.

27. Žižková K. Osteofibrózní dysplazie Campanacci. *Československá radiologie* 1993; 47: 22–23.
28. Matenalli H, Meisner J. Výskyt fibrózní dysplazie. *Československá pediatrie* 1994; 49: 441–442.
29. Koudelová J, Koudela K, Kunešová M, et al. Metafyzární fibrózní defekt. *Acta chirurgicae orthopaedicae et traumatologiae Čechoslovaca* 2005; 72: 355–362.
30. Heuer L, Hrušák D, Andrlé P, et al. Benigní fibrooseální léze čelistních kostí. *StomaTeam (Praha)* 2011; 11: 19–25.
31. Povýšil C, Matějovský Z, Horák M. Klasický adamantinom, diferencovaný adamantinom a osteofibrózní dysplazie dlouhých kostí. *Časopis lékařů českých* 2004; 143: 329–335.
32. Mazánek J, Povýšil C, Dobrová M. Neobvyklé klinické obrazy fibrózní dysplazie. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství* 1998; 46: 48–62.
33. Širůček P, Hodan R, Havel M. Neobvyklá příčina zduření mandibuly. *První linie* 2012; 2: 8–9.
34. Statelová D, Sítár J, Stiffel W. Fibrózní dysplázie maxilofaciálního skeletu. *Stomatolog (Martin)* 1999; 9: 15–17.
35. Poruban D, Chynoranský M, Kurill E. Fronto-orbito-zygomaticko-maxilární fibrózní dysplázie - Kazuistika. *Stomatolog (Martin)* 1999; 9: 37–39.
36. Zídková H, Kolář J, Matějovský Z. Aggressive features of pelvic fibrous dysplasia. *RöFo. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der neuen bildgebenden Verfahren* 1994; 161: 183–185.
37. Ebata K, Usami T, Tohna I, et al. Chondrosarcoma and osteosarcoma arising in polyostotic fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 761–764.
38. Kaushik S, Smoker WR, Frable WJ. Malignant transformation of fibrous dysplasia into chondroblastic osteosarcoma. *Skeletal radiology* 2002; 31: 103–106.
39. Diniz AF, Filho JA, Alencar RC, et al. Low-grade central osteosarcoma of the mandible: a case study report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 246–252.
40. Bertoni F, Fernando Arias L, Alberghini M, et al. Fibrous dysplasia with degenerative atypia: a benign lesion potentially mistaken for sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 794–796.
41. Khairallah E, Antonyshyn O, Farb R, et al. Progressive unilateral mandibular swelling in adolescence: a diagnostic dilemma. *J Craniofac Surg* 1997; 8: 32–37.
42. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, et al. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994; 73: 1411–1424.
43. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4569–4575.
44. Matarazzo P, Lala R, Masi G, et al. Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(Suppl. 3): 929–937.
45. Chan B, Zacharin M. Pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia: failure to prevent expansion of dysplastic lesions during childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 75–80.
46. Chao K, Katznelson L. Use of high-dose oral bisphosphonate therapy for symptomatic fibrous dysplasia of the skull. *Journal of neurosurgery* 2008; 109: 889–892.
47. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, et al. Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 264–276.
48. Florez H, Peris P, Vidal-Sicart S, et al. Lack of scintigraphic response of fibrous dysplasia to bisphosphonate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1735.
49. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, et al. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(Suppl. 1): S3.
50. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl. 2): P114–P119.
51. Kitagawa Y, Tamai K, Ito H. Oral alendronate treatment for polyostotic fibrous dysplasia: a case report. *J Orthop Sci* 2004; 9: 521–515.
52. Mansoori LS, Catel CP, Rothman MS. Bisphosphonate treatment in polyostotic fibrous dysplasia of the cranium: case report and literature review. *Endocr Pract* 2010; 16: 851–854.
53. Wu D, Ma J, Bao S, et al. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatol Int* 2015; 35: 767–772.
54. Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 549–550.
55. Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. *Osteoporos Int* 2014; 25: 777–782.
56. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4133–4140.
57. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 223–233.
58. Lee JS, Fitz Gibbon EJ, Chen YR, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(Suppl. 1): S2.
59. Povýšil C, et al. Patomorfologie chorob kostí a kloubů. Praha: Galén 2017, 409 s.



SLEDUJTE NÁS NA TWITTERU

@MedicalSolen

časopisy / konference

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

twitter.com/
@MedicalSolen

Nenechte si ujít aktuální informace o možnostech postgraduálního vzdělávání lékařů a lékárníků

RECENZIA MONOGRAFIE OBEČNÁ ONKOLÓGIA – doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., a kolektív

Sme svedkom nebývalého rozmachu modernej onkológie v diagnostike a liečbe malígnych nádorov. Nové poznatky pribúdajú dennodenne, preto je dôležité osvojiť si novinky čo najrýchlejšie, len to nás môže posunúť ďalej. Vypelé informačné techniky nás zahlcujú informáciami denne, najsť však podstatné a klinicky významné novinky vyžaduje skúsenosti, preto je vypracovanie tejto monografie pre širokú onkologickú odbornú verejnosť ako aj pre pregraduálne a postgraduálne štúdium v odbore onkológie významným prínosom.

Niektoré vybrané problémy modernej obecnjej onkológie, zahrnuté v monografii, približujú možnosti na dlhšie prežívanie pacientov s včasným, pokročilým a metastatickým onkologickým ochorením.

Liečba rakoviny významne pokročila vpred. Pochopenie nových liečebných cieľov predstavuje posun, v ktorom aj keď výskyt rakoviny stúpa, počet úmrtnosti v skutočnosti klesá.

Kniha „obecná onkológia“ je veľmi užitočne zvolený aktuálny materiál tohoto autorského kolektívu. Hneď úvodom možno poznamenať, že je primerane rozsiahla, ale aj významne komplexná vo svojom predsvzatí. Túto publikáciu napísali a redakčne usporiadali doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., prednosta Onkologickej kliniky Thomayerovej nemocnice a 1. LF UK Praha, a kolektív autorov MOÚ, LF MU Brno, LF UP Olomouc, LF UO Ostrava. Vzhľadom k rozsahu a obsažnosti diela má monografia 26 spolupracovníkov. Považujem za pozitívum, že kapitoly majú uvedených konkrétnych autorov, nielen pre moju zvedavosť, ale pre prípadnú konzultáciu s autorom.

Monografia je napísaná v jednom diele. Predložená kniha má 349 strán, bez použitej literatúry, s tabuľkovými a obrazovými prílohami. Texty sú obohatené citáciami najvýznamnejších publikovaných prác v súlade s témou. Celkový počet strán textu je súhrnom prehľadu všeobecných poznatkov vybraných kapitol obecnjej onkológie, od biológie nádorov, cez epidemiológiu a diagnostiku nádorov. Širokú kapitolu zaoberajú liečebné modalities vrátane chemoterapie, radioterapie, hormonálnej liečby, cielenej liečby, onkochirurgie, génovej terapie, imunoterapie, metód nukleárnej medicíny, intervenčnej radiologie, vysokodávkovanej chemoterapie. Súčasťou publikácie sú aj kapitoly prístupu k pacientom zahrňajúcim problematiku psychoonkológie, komunikácie s pacientom, pojednania o kvalite života a základné princípy farmakoekonomiky a hodnotenia klinického benefitu liekov. Významným prínosom sú aj kapitoly o alternatívnej liečbe, podrobne rozpracované princípy podpornej liečby a nutrie v onkologii. Niekoľko kapitol rozoberá časté symptómy malignít, dlhodobé komplikácie onkologickej liečby a tiež onkofertilitu. V monografii je v krátkosti spomenutá aj problematika geriatrickej onkológie, ktorá si dnes už vyžaduje mimoriadnu pozornosť.

Súčasťou monografie je 36 kapitol okrem toho doporučených zdrojov informácií, prehľadom použitých skratiek, zoznamom obrázkov a v závere publikácie je uvedený aj medailónik autora. Každá kapitola je spracovaná podľa jednotnej šablóny. Zvlášť chvályhodným prínosom je spracovanie a začlenenie minima pre prax pripravené v každej kapitole na úvod.

Pre budúcich čitateľov je podstatné udržať krok s novými informáciami, ktoré v onkologii narastajú rýchlejšie ako v iných odboroch, a získať prakticky prehľad prínosu výsledkov klinických štúdií, ktoré sú mnohokrát tendenčne postavené. Tato kniha prináša aj prehľad laboratórnych vyšetrení a zobrazovacích metód, rizikových faktorov a prevencii, screeningu, klasifikácii a stagingu nádorov, symptomatológie a hovorí tiež o nádorových markeroch a tekutej biopsii. Táto skutočnosť významne zvyšuje praktický prínos publikácie. Monografia by mala byť dostupná každému odborníkovi v oblasti klinickej onkológie. Nájde v nej odpoveď na otázky, ktoré ho zaujímajú, a nejasnosti, ktoré ho napadnú v priebehu pracovného procesu. Zárukou spoľahlivosti údajov je aj to, že mnohé kapitoly spracoval viacčlenný kolektív autorov.

Ďalším prínosom knihy je zaradenie popisu klinických príznakov aj keď veľmi stroho. Autori poskytujú prehľad možnosti chirurgickej liečby, rádioterapie a antineoplastickej liečby cytostatikami, cielеныmi biologikami a imunoterapiou. Liečebný postup je postavený na mnohých relevantných výsledkoch klinických štúdií.

Kapitoly sú napísané stručne, zrozumiteľne, dokumentované tabuľkami a obrázkami na dobrej úrovni bez výhrad. Autori nevynechali ani prehľadné informácie o genetických zmenách. Text sa zaoberá aj možnosťami využitia rôznych markerov v diagnostike a hodnotení biologických vlastností jednotlivých malígnych nádorov.

Neisté respektíve kontroverzné výsledky sú dobre komentované. Prakticky návod liečby pre klinickú prax je jasne formulovaný. Len liečebné algoritmy založené na validných výsledkoch klinických štúdií preverených nezávislým hodnotením odborníkov regulačných liekových agentúr, môžu priniesť prospech pacientom. A takéto údaje tieto kapitoly obsahujú.

Dôležitou súčasťou tímovej práce v onkologii je spolupráca s diagnostikom, so zobrazovacími metódami a ich príspevok pre staging a stratifikáciu. Onkológ musí poznať možnosti, ktoré mu toto vyšetrenie môže poskytnúť. Podobné informácie musí mať o možnostiach chirurgickej liečby a radioterapie. Vzhľadom k tomu, že naozaj nie je možné každú kapitolu podrobne rozoberať, dotkla som sa len niektorých otázok.

V prehľade komplexného pohľadu na diagnostiku a liečbu jednotlivých malígnych entít, nechýba aj upozornenie na najčastejšie a najzávažnejšie toxické prejavy odporúčanej liečby. Tieto informácie sú pre kvalitu života a kvalitu onkologickej liečby pacienta mimoriadne dôležité.

Možno by stálo za zmienku vypracovať otázky z jednotlivých spracovaných kapitol obecnjej onkológie aj s možnosťou k nahliadnutiu správnej odpovede, aby si čitateľ mohol overiť správnosť získaných poznatkov.

V posudzovanom texte nenachádzam etické problémy.

Pri hodnotení formálnej stránky predloženej práce je potrebné konštatovať, že je kvalitne spracovaná. Jednotlivé kapitoly sú dobre vyvážené, obsahujú dôležité informácie.

V texte z hľadiska formálneho nechýbajú nutné základné informácie o problematike. Z hľadiska vecného práca obsahuje vyšší počet preklepov a občasné jazykové nepresnosti.

Autorovi a jeho spolupracovníkom sa podarilo úspešne napísať mimoriadne aktuálnu monografiu vybranej problematiky obecnjej onkológie pre prax, ktorá bude najbližšie roky slúžiť pri skvalitňovaní poznatkov nielen pre študentov, ale aj pri výchove mladých kolegov, a tiež aktívnych lekárov iných odborov. Onkológia, ako je v monografii zdôraznené, vyžaduje tímovú spoluprácu mnohých odborníkov rôznych špecializácií.

Záverom možno konštatovať, že predložená publikácia obecnjej onkológie je kvalitne a dobre spracovaná po formálnej i obsahovej stránke. Splňa kritéria pre vzdelávanie v pregraduálnej aj postgraduálnej výchove a je mimoriadnym prínosom, aj pre všetkých odborníkov pracujúcich v iných odboroch pri využívaní nových poznatkov z onkológie v bežnej praxi.

Založení profesního spolku SAI – sdružení ambulantních internistů, z. s.

Milé kolegyně a kolegové,

18. 11. 2019 byl založen profesní spolek **SAI – sdružení ambulantních internistů, z. s.**, (www.saicr.cz), jehož hlavním cílem je být silným a respektovaným partnerem, který zajistí **pro nestátní ambulantní zařízení odbornosti 101 interna takové podmínky, které přinesou dlouhodobou ekonomickou stabilitu a perspektivu pro rozvoj oboru**. V prvním pololetí 2020 nás čekají hned tři velké úkoly:

- **dohodovací řízení o úhradách pro rok 2021**
- **jednání s pojišťovnami o strategii v oboru**
- **jednání o valorizaci výkonů**

SAI bude úzce spolupracovat s Českou internistickou společností ČLS JEP a jsme přesvědčeni, že toto spojení zajistí jednotný postup při prosazování zájmů oboru interny jako celku. Nezbytnou podmínkou pro úspěch však je mít dostatečně silný mandát v podobě plných mocí od poskytovatelů, konkrétně nestátních zdravotnických zařízení. Jsme přesvědčeni, že ambulantní internisté potřebují silnou reprezentaci k prosazování svých společných zájmů a priorit vůči zdravotním pojišťovnám a Ministerstvu zdravotnictví, přičemž pro dosažení úspěchu je nezbytné hrát aktivní roli.

Je vaší svobodnou volbou se rozhodnout, komu svou plnou moc dáte, ale **byli bychom rádi, aby ti z vás, kteří dali zmocnění jiným spolkům, případně doposud nedali žádné, zvážili, zda nedat důvěru SAI**, přičemž nezáleží na tom, jestli jste nebo nejste jeho členem. Podepsáním nové plné moci se ruší platnost té dříve udělené.

Při vašem rozhodování prosím zvažte nejen to, kdo vás bude zastupovat v samotném Dohodovacím řízení, ale kdo za vás bude vyjednávat a bojovat ohledně bonifikací úhrad, valorizací výkonů nebo jednat se zdravotními pojišťovnami při neuhrazení poskytnuté péče. **Pokud se rozhodnete udělit plnou moc SAI, máte jistotu, že budete mít silného partnera a vyjednávače pro náš obor jak pro Dohodovací řízení, tak mimo něj, což vám ani SAS ani ČLK nezajistí.**

Vzor plné moci a přihlášky do SAI naleznete na našich stránkách www.saicr.cz, případně kontaktujte Ing. Mgr. Jakuba Webera (info@saicr.cz, 606 086 789) ze společnosti OAKS Consulting, která je naší servisní organizací a partnerem pro přípravu podkladů a samotná vyjednávání. Vyplněnou plnou moc zašlete prosím poštou na adresu:

OAKS Consulting s.r.o.
Ing. Jakub Weber
AMAZON Court, Karolinská 661/4,
186 00 Praha 8

MUDr. Miroslava Aszalayová
Předsedkyně SAI
V Praze 12. 12. 2019

Odešel velký člověk a lékař prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP



Dne 30. 1. 2020 nás všechny náhle a nečekaně navždy opustil ve věku 66 let pan profesor Vítězslav Kolek, přednosta Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN v Olomouci. Je jen těžko uvěřitelné, že tento úžasně pracovitý člověk, plný energie, zápalu a nápadů již není mezi námi.

Pan profesor byl hrdý Olomoučan. Po vystudování Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci spojil celý svůj osobní a profesní život s tímto městem a jeho fakultní nemocnicí. V roce 1977 zde nastoupil jako sekundární lékař na tehdejší Kliniku tuberkulózy a respiračních nemocí. Jen v letech 1979–1981, po rekonstrukci plicního pavilonu, krátce také pracoval na II. interní klinice. V roce 1999 převzal vedení Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy, kde působil ve funkci přednosta až do svého skonu. V roce 1991 se stal docentem pro obor vnitřní nemoci a o šest let později profesorem vnitřního lékařství. Hodnosti docenta a profesora, stejně jako vědeckých titulů CSc. a DrSc., dosáhl především za výzkum v oblasti sarkoidózy a jiných intersticiálních plicních procesů.

Profesor Kolek byl autorem 30 monografií, 36 kapitol v monografiích, 3 učebních textů a autorem či spoluautorem 504 odborných publikací a 1574 přednášek doma i v zahraničí. V letech 2004 až 2011 zastával funkci proděkana Lékařské fakulty Univerzity Palackého pro studium v cizím jazyce a zahraniční vztahy. V letech 2010 až 2018 byl předsedou České pneumologické a ftizeologické společnosti a poté až dosud jejím místopředsedou. Od roku 2008 až doposud působil jako předseda České aliance proti chronickým respiračním nemocem. Byl členem řady dalších národních i mezinárodních odborných společností, zájmových organizací, redakčních rad, organizačních a programových výborů kongresů v České republice i zahraničí. Jen výčet těchto aktivit by zabral několik stran.

V České medicíně by se našlo jen několik málo takových osobností, jako byl pan profesor. Ve svém oboru byl uznáván nejen doma, ale i v cizině a byl odborníkem evropské úrovně.

Úroveň jeho znalostí, dovedností a působnosti byla neuvěřitelně široká a dalece přesahovala meze jednoho oboru. Jeho všeobecný rozhled a paměť byly fenomenální. Měl schopnost smysluplně propojovat a uplatňovat nejmodernější poznatky medicíny a využívat je pro dobro pacientů, což byla jeho nejvyšší priorita. Svůj obor – pneumologii bezvýhradně miloval a vždy poukazoval na její rozmanitost, rozsah a obrovský rozvoj, kterého v posledních desetiletích dosáhla. Dokázal na nejrůznějších úrovních vysvětlovat důležitost svého oboru, jeho potřebnost a společenskou závažnost diagnóz, které řeší. Vždy se snažil přinášet nejnovější a nejdůležitější poznatky kolegům nejen osobně, ale i prostřednictvím uznávaných zahraničních odborníků, s kterými ho pojila nejen hluboká erudice, ale i vzájemný obdiv a přátelství.

Byl autoritou a příkladem, který vždy dokázal motivovat ostatní k podání maximálního výkonu. Dokázal trpělivě vysvětlovat a komunikovat, přesvědčovat jasnými argumenty a řešit problémy s odborníky i pacienty, jednat s politiky, obchodníky a novináři. Při tom všem dokázal být nesmírně lidský a k problémům ostatních vnímavý člověk. Snažil se pomáhat, kdykoliv a kdekoliv mohl. Nejen na vlastním pracovišti, ale i mimo. Byl nesmírně společenský a charismatický gentleman. Dokázal přicházet s naprosto novými a překvapivými nápady a inspirovat lidi kolem sebe.

Jeho zápal a vytrvalost vyplývala z jeho sportovního naturelu. Sport byl jeho velkou vášní. Byl výběrným šermířem, jako junior reprezentoval Československo. Později se věnoval běhu, cyklistice, lyžování, tenisu, golfu. Další jeho vášní byla hudba, miloval ji nejen pasivně, ale dokázal hrát krásně na klavír. Rád cestoval, navštívil všechny kontinenty a ze svých cest vždy přivezl mnoho fotografií, z kterých vytvářel kalendáře, které byly obdivuhodné.

Přes veškeré své pracovní vyčerpání se snažil věnovat co nejvíce času své rodině. V poslední době mu velkou radost dělala jeho vnoučata.

Odešla renesanční osobnost, skvělý lékař, pedagog, vědec, organizátor, autor odborných přednášek a publikací, duše mnoha odborných a společenských akcí a projektů, kolegy obdivovaný a rodinou milovaný člověk.

Víťo, děkujeme Ti.

Za celý kolektiv kliniky plicních nemocí a TBC FN Olomouc

Petr Jakubec

V Olomouci dne 4. 2. 2020

Vnitřní lékařství Ročník 66, 2020, číslo E-1

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapátková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
tel.: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám

EKG v klinické praxi

Čestmír Číhalík, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Variabilita EKG nálezů ve vnitřním lékařství a pediatrii

Čestmír Číhalík, Eva Klášková, Miloš Táborský



SOLEN

edice MEDUCA

Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty



Michaela Matoušková,
Tomáš Svoboda a kol.

SOLEN

edice MEDUCA

Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Číhalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti**.

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu získala **Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“ (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).



ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ **REDAKČNÍ PRÁCE**, PRECIZNĚ ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY (jazykové, typografické a autorské korektury)



PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ **GRAFICKÉ NÁVRHY** A SAZBU včetně zpracování obrazové dokumentace a tabulek



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH



UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY V NAŠEM E-SHOPU

