

Vnitřní lékařství

2

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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: DIABETES A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Inkretinová léčba diabetu a kardiovaskulární komplikace

SGLT-2 inhibitory a jejich postavení v současné medicíně

Obezita a kardiovaskulární onemocnění

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Diabetická noha

Diosmin/hesperidin – spolupracující tandem nebo je diosmin klíčový a hesperidin jen neúčinnou příměsí?

Stárnutí cév a vaskulární paměť

VE ZKRATCE

Co přináší internistům nové doporučení ESC – diabetes?

KAZUISTIKA

Celiakie dospělých

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Pioglitazon

DOBRÁ RADA

Jak léčit diabetes během hospitalizace

Obsahuje
i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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

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

ČASOPIS MŮŽETE OBJEDNAT:

e-mailem předplatne@solen.cz telefonem 734 254 064

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Diabetes a kardiovaskulární onemocnění

V současné době zaměstnává pozornost odborné i laické veřejnosti zejména celosvětový výskyt koronavirové infekce. Obavy vzbuzuje nejen rychle narůstající počet nakažených, ale také smrtnost, která je poměrně vysoká u jedinců vyšších věkových kategorií. Bezsporně se jedná o závažný zdravotní, ale také socioekonomický problém. Nevíme, do jaké míry nás zasáhne a kdy tato epidemie skončí. Přesto je zřejmé, že nadále existuje řada důvodů se více obávat stávající pandemie diabetu, a to zejména z dlouhodobého hlediska. Aktuálně je celosvětová prevalence diabetu odhadovaná na 463 000 000 lidí a ročně na diabetes zemře asi 4 200 000 nemocných (1). Předpokládá se, že do roku 2045 bude na světě asi 700 000 000 diabetiků a je tedy pravděpodobné, že diabetes, respektive jeho komplikace budou jednou z nejčastějších příčin úmrtí.

Na vysoké morbiditě i mortalitě pacientů s diabetem se podílí zejména kardiovaskulární onemocnění. Diabetici mají asi 2 krát vyšší riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody i úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 2–5 krát vyšší riziko vývoje srdečního selhání (2). V roce 2018 vznikla nová doporučení EASD/ADA pro léčbu diabetu 2. typu, která v terapeutickém algoritmu kladou otázku přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění na přední místo (3). Máme totiž k dispozici antidiabetika, která z tohoto pohledu mohou osud diabetiků významně ovlivnit. Pozitivní roli některých agonistů receptorů pro GLP-1 (glucagon like peptide-1) a gliflozinů v redukci kardiovaskulárních chorob zdůrazňují při výběru antidiabetické léčby také nová doporučení ESC z roku 2019 (2). O tom, že v diabetologii se stále něco děje, svědčí i aktuální update již zmíněných EASD/ADA doporučení (4). Ten vyšel za pouhý rok po jejich zveřejnění a mimo jiné rozšiřuje okruh nemocných profitujících ze zmíněných kardiovaskulárně protektivních léků o vysoce rizikovou populaci diabetiků v primární prevenci.

Této problematice a řadě dalších poznatkům se věnují stěžejní články aktuálního čísla Vnitřního lékařství. Inkretinová léčba, která zahrnuje přístup založený na zvýšení endogenních hladin GLP-1 pomocí gliptinů nebo na podávání GLP-1 agonistů, představuje moderní trend v léčbě diabetu spojený s minimem nežádoucích účinků. Profesor Haluzík se ve svém přehledném sdělení zaměřil na její kardiovaskulární působení. Poukazuje na rozdíly mezi gliptiny a GLP-1 agonisty, včetně různého ovlivnění kardiovaskulárního rizika, z čehož vyplývá jejich současné místo v terapeutickém algoritmu diabetu 2. typu. Docent Prázný se zamýšlí nad aktuálním postavením další skupiny moderních antidiabetik – gliflozinů nejen z pohledu diabetologa, ale i kardiologa a nefrologa. Revoluční přínos této léčby u nemocných se srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin je doložen bez ohledu na glykemickou kompenzaci a zřejmě brzy nastane doba, kdy se začne využívat i u nediabetiků. Profesor Svačina popisuje roli metabolických komorbidit obezity na rozvoji kardiovaskulárních chorob včetně možností jejich terapeutického ovlivnění. I zde se mohou uplatnit glifloziny a agonisté GLP-1 receptorů. Také některá další sdělení tohoto čísla jsou věnována problematice diabetu, jeho komplikacím i léčbě, a to včetně terapie diabetu během hospitalizace. Ve zkratce se dozvíme, co přináší internistům nová ESC doporučení pro léčbu diabetu, a především pro mladé lékaře je určena diferenciální diagnostika hypoglykemických stavů. Nezapomeňte si prohlédnout i články publikované v e-verzi časopisu, řada z nich se věnuje problematice metabolických a endokrinních poruch.

Žijeme ve velmi dynamické době, která přináší určité nejistoty a nepředvídatelné události. Kdo by si před půl rokem představil, že budeme čelit epidemii koronavirové infekce. Přestože počet úmrtí v souvislosti s ní roste ve světě každým dnem, pořád je o tři řády nižší ve srovnání s roční úmrtností na komplikace diabetu. V mnoha oblastech i nadále narůstá výskyt nových případů, ale objevují se také příznivé zprávy a v původních ohniscích infekce počet nakažených začíná pomalu klesat. A tak všichni doufáme, že s nástupem jarních měsíců se i v Evropě situace podstatně zlepší. Nezbývá, než si přát, aby se tato epidemie stala minulostí, abychom se bez obav mohli nejen setkávat na našich odborných akcích, ale abychom se nadále mohli plně věnovat naší každodenní práci včetně péče o nemocné s diabetem.



doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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


LITERATURA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107–843.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493.

ÚVODNÍK / EDITORIAL

- Diabetes a kardiovaskulární onemocnění**
Diabetes and cardiovascular disease
David Karásek - - - - - 71
-  **Epidemiologie infekcí vyvolaných Clostridium difficile (CDI) v České republice**
Epidemiology of Clostridium difficile (CDI) infections in Czech Republic
Marcela Krůtová
-  **Extraintestinální projevy celiakie**
Extraintestinal manifestations of coeliac disease
Marcela Krůtová




PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

-  **Vztah mezi hladinami testosteronu a složením těla, tělesnou funkcí a vybranými biochemickými parametry u dospělých mužů**
Relation between testosterone levels and body composition, physical functioning and selected biochemical parameters in adult males
Milan Sedliak

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

- Inkretinová léčba diabetu a kardiovaskulární komplikace**
Incretin-based treatment of diabetes and cardiovascular complications
Martin Haluzík - - - - - 74
- SGLT-2 inhibitory a jejich postavení v současné medicíně**
The position of SGLT2 inhibitors in current medicine
Martin Prázný - - - - - 82
- Obezita a kardiovaskulární onemocnění**
Obesity and cardiovascular disease
Štěpán Svačina - - - - - 89

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Diabetická noha**
Diabetic foot
Robert Bém, Michal Dubský, Vladimíra Fejfarová, Jitka Husáková, Veronika Wosková - - - - - 92
- Diosmin/hesperidin – spolupracující tandem nebo je diosmin klíčový a hesperidin jen neúčinnou příměsí?**
Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only?
Debora Karetová, Josef Suchopár, Jan Bultas - - - - - 97
- Stárnutí cév a vaskulární paměť**
Blood vessel ageing and vascular memory
Jan Václavík - - - - - 104
-  **Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy**
Clostridium difficile Infection: an update on treatment and prevention
Roman Stebel
-  **Hypoxemie/hypoxie a nové koncepty oxygenoterapie v intenzivní péči**
Hypoxemia/hypoxia and new concepts of oxygen therapy in intensive care
Jan Máca
-  **Klinické aspekty depozice tuku v epikardu**
Clinical aspects of epicardial fat deposition
Markéta Sovová

E Adipocytokíny a tyreopatie

Adipocytokines and thyreopathies
Štefan Sotak

E Thymom – možnosti diagnostiky

Thymoma – diagnostics options
Petr Konvička

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Co přináší internistům nové doporučení ESC – diabetes?

What is new for internists in ESC guidelines on diabetes?

Jan Škrha jr. - - - - - 111

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Celiakie dospělých

Celiac disease in adults

Zuzana Vacková - - - - - 116

E Cushingov syndróm a akromegália na podklade pikoadenómu hypofýzy

Cushing's syndrome and acromegaly based on picroadenoma of the pituitary gland

Ivana Ságová

E Vrozený deficit C2 složky komplementu – variabilní klinická manifestace (kazuistiky a přehled problematiky)

Inherited C2-complement deficiency: variable clinical manifestation (case reports and review)

Pavčina Králíčková

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Pioglitazon

Pioglitazone

David Karásek - - - - - 121

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Jak léčit diabetes během hospitalizace

Diabetes management in hospital

Jan Škrha jr., Eva Horová, Tomáš Štulc - - - - - 126

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

Diferenciální diagnostika hypoglykemie

Differential diagnosis of hypoglycemia

Jan Schovánek, Ľubica Cibičková, Filip Čtvrtilík, Zdeněk Fryšák, David Karásek - - - - - 129

DOPISY REDAKCI / LETTERS TO THE EDITOR

E K práci „Diagnostika akutních poruch acidobazické rovnováhy“

To the work „Diagnosing acute acid-base disorders“

Viktor Rosival

E Článek najdete v e-verzi tohoto čísla na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz v podobě listovačky, jež je součástí on-line verze tohoto výtisku.



Inkretinová léčba diabetu a kardiovaskulární komplikace

Martin Haluzík

Centrum diabetologie IKEM a ÚLBDL 1. LF UK a VFN, Praha

Kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou zvýšené mortality u nemocných s diabetem 2. typu. Proto je důležitým cílem léčby diabetiků 2. typu snížení jejich celkového kardiovaskulárního rizika a tím i kardiovaskulární morbiditativy a mortality. K tomu je nutná intenzivní intervence klasických rizikových faktorů, tedy léčba dyslipidemie, arteriální hypertenze, zákaz kouření a změna životního stylu. Velmi důležitá je také uspokojivá kompenzace diabetu a pokud možno i použití antidiabetik s pozitivním vlivem na kardiovaskulární komplikace.

Inkretinová léčba zahrnuje přístup založený na zvýšení endogenních hladin antidiabeticky působícího glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) pomocí zablokování jeho štěpení dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP-4 inhibitory neboli gliptiny) nebo podávání GLP-1 agonistů, které mají díky modifikované struktuře podstatně delší poločas než endogenní GLP-1 a působí po vazbě na receptor pro GLP-1.

Cílem tohoto článku je shrnout použití těchto dvou lékových skupin – gliptinů a GLP-1 agonistů – u pacientů s diabetem 2. typu se zaměřením na jejich kardiovaskulární účinky a ovlivnění kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulární komplikace, inkretinová léčba, gliptiny, GLP-1 agonisté.

Incretin-based treatment of diabetes and cardiovascular complications

Cardiovascular complications are main cause of increased mortality in patients with type 2 diabetes. Decrease of overall cardiovascular risk and subsequently cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes patients is therefore an important treatment aim. To this end, intensive intervention of classical risk factors such as dyslipidemia, arterial hypertension, smoking along with lifestyle intervention is necessary. Good diabetes control optimally with the use of antidiabetic medication and smoking with positive effect on cardiovascular complication is of high importance as well.

Incretin-based therapy includes an approach based on an increase of endogenous GLP-1 concentrations by inhibition of its breakdown by dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4 inhibitors or gliptins) or the use of GLP-1 receptor agonists that owing to modified structure have much longer half-life than endogenous GLP-1 and act the use through stimulation of GLP-1 receptor.

The aim of this paper is to summarize the use of these two groups of antidiabetic drugs – gliptins and GLP-1 receptor agonists – in patients with type 2 diabetes focusing on their cardiovascular effects and their influence on cardiovascular complications.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, incretin-based therapy, gliptins, GLP-1 receptor agonists.

Úvod

Stoupající prevalence obezity a diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) je celosvětovým problémem, který se nevyhýbá ani České republice (1). Komplexní důvody tohoto stavu (nadměrný příjem energeticky bohaté stravy, snižující se fyzická aktivita, genetická zátěž) jsou dobře popsány, jejich účinné ovlivnění je však velmi obtížné a v praxi jen omezeně realizovatelné.

Obezita je zásadním rizikovým faktorem pro vznik inzulinové rezistence a u predisponovaných jedinců později pro rozvoj DM 2. typu (2). Zároveň obezita přispívá ke vzniku a rozvoji poruchy metabolismu lipidů, arteriální hypertenze, prokoagulačního stavu a řadě dalších odchylek, které jsou společně označovány jako metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence (3). Přítomnost tohoto syndromu vede k významnému zvýšení kardiovaskulární morbiditativy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc, halm@ikem.cz

Centrum diabetologie IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 74–81

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2020

11 LET
ZKUŠENOSTÍ
S LÉČBOU⁶

Eucreas[®]
vildagliptin/metformin

VČASNÁ KOMBINAČNÍ LÉČBA¹⁻⁵

- ✓ **Dlouhotrvající kontrola HbA1c déle než 5 let⁴**
- ✓ **0 2 roky navíc bez dekompenzace DM2 oproti zahájení léčby metforminem^{4,5}**
- ✓ **Rychlý účinek s nižším rizikem hypoglykemií^{*1-5}**

* V porovnání s deriváty SU.

Zkrácená informace, EUCREAS[®] 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS[®] 50 mg/1000 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochlorid 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminum 660 mg nebo 780 mg). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykemie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonyleureo (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulínem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykemie stabilní dávkou inzulínu a samotným MET. **Dávkování:** Dávkování antidiabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, * jakýkoli typ metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), * akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA), Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo > 3x > ULN, při ztoutece nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvážena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. * Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. * Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipinem, digoxinem, ramiprilem, simvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. * U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému. * Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroideálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatrnost je třeba u kationaktivních látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jodových kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závratě, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulínem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, * myalgie. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg: EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 23.4.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. • **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Eucreas[®] 4/2018. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895. 3. Matthews DR, et al. Diabet Med. 2019;36:505-13. 4. Matthews DR, et al. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. 5. Matthews DR et al. (e-pub ahead of print Sep 18, 2019) The Lancet (supplementary appendix). 6. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady, 11.5.2009.

a mortality, které se dále prohlubují u pacientů s neuspokojivou kompenzací DM 2. typu (4).

Současná léčba DM 2. typu dokáže u řady pacientů kompenzaci významně zlepšit. Klasická antidiabetika (inzulin, deriváty sulfonylurey, glinidy, pioglitazon) vedou často ke zvyšování hmotnosti a také k postupnému zhoršování funkce β -buněk (5). Léčba deriváty sulfonylurey a inzulinem navíc zvyšuje riziko hypoglykemie, která může mít řadu závažných důsledků včetně prohloubení kardiovaskulárního rizika (6).

Inkretinová léčba zahrnuje přístup založený na zvýšení endogenních hladin antidiabeticky působícího glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) pomocí zablokování jeho štěpení dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP-4) – DPP-4 inhibitory neboli gliptiny – nebo podávání GLP-1 agonistů, které mají díky modifikované struktuře podstatně delší poločas než endogenní GLP-1 a působí po vazbě na receptor pro GLP-1 (7). Tato léčba byla také od svého uvedení na trh spojována s velkými nadějemi, jak pokud jde o snížení kardiovaskulárního rizika, tak i možnou ochranu beta-buněk. Zpomalení progresivního úbytku beta-buněk zatím v klinických studiích u inkretinové léčby potvrzeno nebylo. Zatímco u gliptinů byl prokázán neutrální vliv na kardiovaskulární komplikace jednoznačně potvrzeno nebylo, řada GLP-1 agonistů v kardiovaskulárních studiích snížila výskyt kardiovaskulárních komplikací a některé z nich i celkovou a kardiovaskulární mortalitu (8).

Antidiabetická léčba a kardiovaskulární komplikace

Antidiabetická léčba byla tradičně hodnocena na základě účinnosti při zlepšení kompenzace diabetu posuzované jako snížení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v kombinaci se sledováním bezpečnosti a nežádoucích účinků (vzestup hmotnosti, výskyt hypoglykemií atp.). Studie nutné k registraci nových antidiabetik nemusely být dlouhodobé (obvykle trvaly 6 měsíců, výjimečně 1 rok) a nebyl v nich systematicky sledován vliv na kardiovaskulární komplikace. Teprve v devadesátých

letech a především v prvním desetiletí 21. století byly více prováděny studie primárně zaměřené na otázku, zda zlepšení kompenzace diabetu intenzivní antidiabetickou léčbou povede také ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací. Na základě jasné korelace mezi neuspokojivou kompenzací diabetu a zvýšením rizika kardiovaskulárních komplikací bylo předpokládáno, že strategie intenzivnější léčby diabetu vedoucí ke zlepšení kompenzace bude mít za následek i snížení četnosti kardiovaskulárních komplikací.

Zásadní informace o vlivu antidiabetik na kardiovaskulární komplikace (před zavedením inkretinové léčby a glifozinů) tak pocházejí především z britské studie UKPDS a jejího prodloužení a ze studií ADVANCE, ACCORD a VADT. Studie UKPDS byla prováděna u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu dosud bez kardiovaskulárních komplikací (9). Tato studie prokázala, že časná intenzivní léčba diabetu vede ve srovnání s léčbou méně intenzivní ke snížení kardiovaskulární mortality i morbidity, a to již po deseti letech v případě metforminu, respektive po ještě delším časovém období (zjištěno až při prodlouženém sledování) v případě derivátů sulfonylurey či inzulinu. Do studie však bylo z dnešního pohledu zařazeno relativně málo pacientů, a tak její výsledky nejsou zejména v kardiologických kruzích považovány za dostatečně přesvědčivé.

Studie ADVANCE, ACCORD a VADT byly provedeny naopak u pacientů s delším trváním neuspokojivě kompenzovaného diabetu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (10–12). Tyto studie neprokázaly, že by intenzivní antidiabetická léčba pozitivně ovlivnila kardiovaskulární komplikace či mortalitu. Naopak výskyt mikrovaskulárních komplikací (zejména diabetické nefropatie) při intenzivnější léčbě významně poklesl. Diabetická větev studie ACCORD byla dokonce předčasně ukončena pro neočekávané zjištění zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů (13). Přesný důvod zvýšené mortality u intenzivně léčených pacientů nebyl dosud objasněn. Lze nicméně předpokládat, že se jednalo o zvýšení rizika hypoglykemie. Intenzivní léčba v těchto

Tab. 1. Kardiovaskulární studie s GLP-1 agonisty

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6
testovaný lék	<i>lixisenatid</i>	<i>liraglutid</i>	<i>semaglutid s.c.</i>	<i>exenatid</i>	<i>Albiglutid</i>	<i>dulaglutid</i>	<i>semaglutid p.o</i>
počet pacientů	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
+ KVO	100 %	72,4 %	72,2 %	73,1 %	100 %	31,5%	84,7 %
medián sledování	25 měsíců	45,6 měsíců	25,2 měsíců	38,4 měsíců	19,2 měsíců	64,8 měsíců	15,9 měsíců
MACE-3 endpoint	13,4 % vs. 13,2 %	13,0 % vs. 14,9 % HR 0,87	6,6 % vs. 8,9 % HR 0,74	11,4 % vs. 12,2 %	7 % vs. 9 % HR 0,78	12,0 % vs. 13,4 % HR 0,88	3,8 % vs. 4,8 %
nefatální IM	8,9 % vs. 8,6 %	6,0 % vs. 6,8 %	2,9 % vs. 3,9 %	6,2 % vs. 6,4 %	2,43 vs. 3,26 HR 0,75	4,1 % vs. 4,3 %	2,3 % vs. 1,9 %
nefatální CMP	2,2 % vs. 2,0 %	3,4 % vs. 3,8 %	1,6 % vs. 2,7 % HR 0,61	2,1 % vs. 2,4 %	1,25 % vs. 1,45 %	2,7 % vs. 3,5 % HR 0,76	0,8 % vs. 1,0 %
úmrť z KV příčin	5,1 % vs. 5,2 %	4,7 % vs. 6,0 % HR 0,78	2,7 % vs. 2,8 %	4,6 % vs. 5,2 %	3 % vs. 3 %	6,4 % vs. 7,0 %	0,9 % vs. 1,9 % HR 0,49
hospitalizace pro srdeční selhání	4,0 % vs. 4,2 %	4,7 % vs. 5,3 %	3,6 % vs. 3,3 %	3,0 % vs. 3,1 %	samostatně neuvezeno	4,3 % vs. 4,6 %	1,3 % vs. 1,2 %
celková mortalita	7,0 % vs. 7,4 %	8,2 % vs. 9,6 % HR 0,85	3,8 % vs. 3,6 %	6,9 % vs. 7,9 % HR 0,86	2,44 vs. 2,56	10,8 % vs. 12,0 %	1,4 % vs. 2,8 % HR 0,51

+ KVO – podíl nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, MACE-3 endpoint – výskyt KV úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda.

Tučně jsou (spolu s HR – hazard ratio) zvýrazněny výsledky, kdy byly rozdíly v četnosti příhod mezi skupinou s testovaným lékem a placebem statisticky významné v případě studie, respektive horní limit 95 % intervalu spolehlivosti (CI) byl nižší než 1 (studie PIONEER 6)

studiih totiž obvykle odpovídala nasazení či intenzifikaci inzulínové terapie, což s sebou zvýšení rizika hypoglykemie nevyhnutelně přináší.

Zcela zásadním mezníkem v diskuzi o kardiovaskulární bezpečnosti anti-diabetik byla metaanalýza publikovaná Nissenem a spoluautory 2007 prokazující zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací při léčbě tehdy oblíbeným a často využívaným anti-diabetikem rosiglitazonem (agonista PPAR- γ receptorů) (14). Na základě intenzivní debaty o kardiovaskulárních efektech rosiglitazonu přijaly regulační agentury – americká FDA i Evropská medicínská agentura doporučení, ukládající všem výrobcům anti-diabetik nově uváděných na trh provedení studie potvrzující jejich kardiovaskulární bezpečnost. To je hlavní důvod, proč v případě inkretinové léčby i další nové skupiny anti-diabetik glifozínů mají prakticky všechny nové léky z těchto skupin provedenu prospektivní dvojité slepou placebo kontrolovanou studii zaměřenou na kardiovaskulární bezpečnost.

Antidiabetické a další metabolické účinky gliptinů a GLP-1 agonistů

Inkretinová léčba je v rámci terapeutického algoritmu DM 2. typu léčbou druhé volby do kombinace k metforminu, který u diabetu 2. typu zůstává dle aktuálních doporučení lékem první volby (15). Schéma současného algoritmu léčby DM 2. typu vytvořeného na základě konsenzu Americké diabetologické asociace (ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) ukazuje obrázek 1.

Antidiabetické účinky obou skupin inkretinových léků jsou založeny na působení zprostředkovaném GLP-1 receptory (16). U většiny diabetiků

2. typu je přítomna dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem GLP-1 po příjmu potravy (kdy u zdravých jedinců výrazně stoupá jeho sekrece) (17). V případě gliptinů dochází inhibicí DPP-4 k normalizaci hladin GLP-1. GLP-1 agonisté dosahují při léčebném podávání vyšších až farmakologických hladin, což je důvodem, že mají některé účinky nad rámec působení gliptinů (18).

Gliptiny (v České republice je k dispozici sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin a linagliptin) jsou účinná anti-diabetika (účinnost je srovnatelná například s deriváty sulfonylurey), mezi jejichž výhody patří relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a především fakt, že na rozdíl od derivátů sulfonylurey nevyvolávají hypoglykémii a nezvyšují tělesnou hmotnost (19). Zvýšení endogenního GLP-1 vede ke stimulaci sekrece inzulínu a snížení tvorby hyperglykemicky působícího glukagonu. Velmi výhodné je podávání gliptinů mimo jiné u starších pacientů a u nemocných s renální insuficiencí (20). Oblíbené je také jejich podávání ve fixních kombinacích s metforminem (21). Naděje na zpomalení progresu diabetu potlačením úbytku beta-buněk však u gliptinů nebyly klinickými studiemi potvrzeny.

Synteticky připravení GLP-1 agonisté (v České republice je k dispozici exenatid, lixisenatid, liraglutid, semaglutid a dulaglutid) mají dostatečně dlouhý poločas díky rezistenci k účinku DPP-4 a působí po vazbě na GLP-1 receptor (22, 23). Tyto léky vedou u diabetiků 2. typu k významnému zlepšení kompenzace diabetu podobně jako gliptiny díky stimulaci inzulínové sekrece a poklesu hladin glukagonu. Zároveň vedou k poklesu příjmu potravy, zpomalení vyprazdňování žaludku, ke snížení tělesné hmotnosti a také k mír-

Obr. 1. Algoritmus léčby DM 2. typu dle společného konsenzu ADA a EASD aktualizovaného v roce 2020

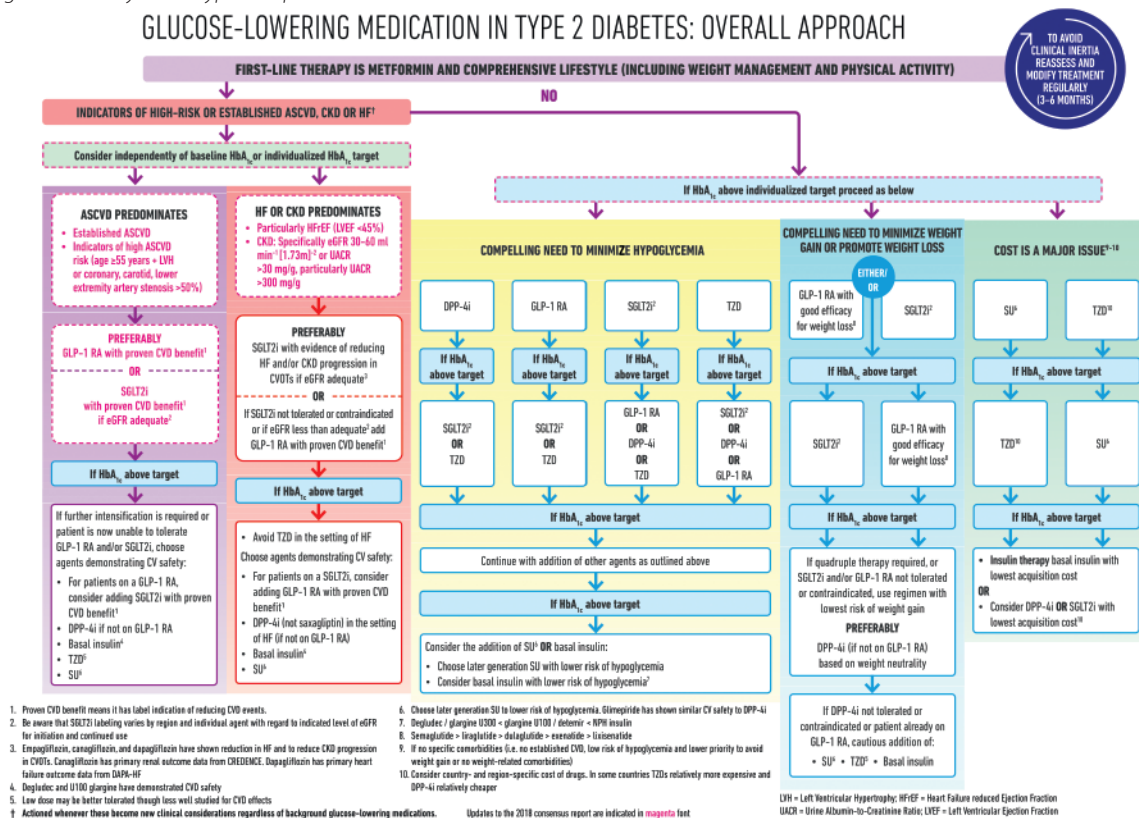


Figure 1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. RA, receptor agonist, SU, sulfonylureas; TZD, thiazolidinediones. Adapted from Davies et al. (1). © American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes, 2018.

nému poklesu systolického i diastolického krevního tlaku a zlepšení zejména postprandiální glykemie. Kombinace účinků GLP-1 agonistů je v rámci stávajícího portfolia antidiabetických léků včetně inzulínu unikátní. Mezi další výhody GLP-1 agonistů patří minimální výskyt hypoglykemií a také komplementarita jejich působení k účinkům dalších perorálních antidiabetik i inzulínu. Na rozdíl od gliptinů jsou GLP-1 agonisté podáváni injekčně (obvykle 1× denně nebo 1× týdně) a jejich aplikace je spojena s poněkud vyšším výskytem nežádoucích účinků – zejména gastrointestinálních (bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem) (24, 25). Tyto nežádoucí účinky se však obvykle nejvíce vyskytují na počátku léčby a po několika týdnech podávání se významně zmírňují až zcela mizí.

Kardiovaskulární účinky GLP-1, gliptinů a GLP-1 agonistů

Receptory pro GLP-1 jsou kromě gastrointestinálního traktu přítomny také v centrálním nervovém systému, v myokardu (zde zřejmě převážně v sinoatriálním nodu), v buňkách hladké svaloviny cév, v endoteliálních buňkách a v makrofázích (26). Navázání GLP-1 na receptor stimuluje produkci cyklického adenosin monofosfátu a aktivaci proteinkinázy A, což vede v myokardiálních buňkách ke zvýšení vychytávání glukózy a obecně k pozitivně inotropním účinkům. Podávání GLP-1 vedlo u diabetiků 2. typu ke snížení cévní rezistence a také ke zlepšení endoteliální dysfunkce (27). Kromě popsaných vlivů GLP-1 na myokard a endotel mohou být pozitivní účinky tohoto hormonu také zčásti zprostředkovány jeho působením na aterosklerotický proces (28).

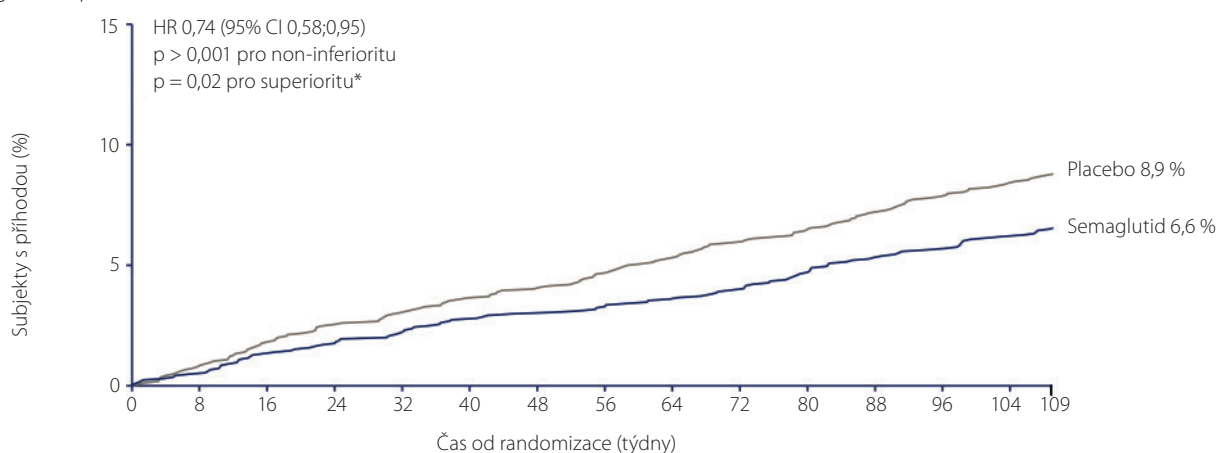
Kromě studií zaměřených na podávání exogenního GLP-1 se podobně efektivní zdá být i podání GLP-1 agonistů a v experimentu i některých gliptinů.

Kardiovaskulární studie s gliptiny a GLP-1 agonisty

V současné době jsou k dispozici výsledky 3 kardiovaskulárních studií, kde byl porovnáván vliv gliptinů vs. placebo na výskyt kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu zároveň léčených standardní antidiabetickou léčbou (studie SAVOR-TIMI se saxagliptinem (29), studie TECOS se sitagliptinem (30), studie EXAMINE s alogliptinem) (31). Výsledky pro všechny testované gliptiny byly stran kardiovaskulární bezpečnosti (kombinovaný endpoint smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod) neutrální s výjimkou zvýšení rizika hospitalizace pro srdeční selhání ve studii SAVOR-TIMI se saxagliptinem a naznačené podobné tendence s alogliptinem (29, 31). Za podrobnější zmínku stojí studie CAROLINA, která na rozdíl od předchozích tří studií neporovnávala účinky linagliptinu na kardiovaskulární komplikace s placebem, ale s derivátem sulfonylurey glimepiridem (32). Tato studie prokázala, že přidání linagliptinu u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem má na kombinovaný cíl – smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkové příhody – srovnatelný vliv jako podávání derivátu sulfonylurey glimepiridu (32). Glimepirid byl sice spojen s významně vyšším výskytem hypoglykemií, ovšem toto zvýšení se nijak neprojevovalo v ovlivnění kardiovaskulárních komplikací. Gliptiny tak lze obecně považovat za kardiovaskulárně bezpečné, ale nikoliv kardioprotektivní (33). V případě saxagliptinu a alogliptinu není dle SPC i aktuálních doporučení vhodné jejich podávání u pacientů s přítomností srdečního selhání (15, 34).

V současné době máme k dispozici výsledky 7 ukončených studií s podáváním GLP-1 agonistů – studie ELIXA (lixisenatid) (35), studie LEADER (liraglutid) (36), studie EXCEL (exenatid 1× týdně) (37), studie SUSTAIN 6 (semaglutid 1× týdně s.c) (38), studie REWIND (dulaglutid 1× týdně) (39), studie HARMONY (albiglutid 1× týdně) (40) a studie

Obr. 2. Primární kardiovaskulární endpoint (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) ve studii SUSTAIN 6 (s.c. semaglutid vs. placebo)



Počet subjektů v riziku								
Semaglutid	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

Obr. 2A. Čas od počátku do první potvrzené MACE (primární endpoint) u subjektů ve studii SUSTAIN 6 celkově. *Superiorita nebyla předem specifikována. Kaplan–Meierovy odhady: Coxův model proporcionálních rizik pro čas od randomizace do první MACE, potvrzené EAC, v celkovém analyzovaném souboru a léčba podle interakce podskupin, v případě relevance, jako fixní faktor(y). Data byla sloučena pro skupiny se semaglutidem, resp. pro skupiny s placebem. CI, interval spolehlivosti; KV, kardiovaskulární; EAC, Komise pro posuzování příhod; HR, poměr rizik; MACE, významná nežádoucí kardiovaskulární příhoda. Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 1834–1844.

PIONEER 6 (semaglutid p. o. 1× denně) (41). Podrobnější charakteristiky jednotlivých studií jsou shrnuty v tabulce 1.

Je třeba zdůraznit, že šlo (s výjimkou studie REWIND) o studie primárně designované jako non-inferioritní – tedy s cílem prokázat dle požadavku regulačních agentur, že kardiovaskulární bezpečnost podávaného GLP-1 agonisty je srovnatelná s placebem. Všechny studie byly dvojitě slepé a randomizované a účinná látka nebo placebo byly přidávány ke stávající antidiabetické léčbě. Cílem bylo dosažení optimální kompenzace diabetu u všech pacientů tak, aby se konečné hodnoty HbA_{1c} mezi aktivní a placebovou skupinou významněji nelišily.

Studie ELIXA s lixisenatidem a studie EXCEL s exenatidem podávaným 1× týdně neprokázaly signifikantní vliv těchto látek na kombinovaný kardiovaskulární cíl (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody). V případě studie EXCEL však došlo ke snížení celkové mortality.

Ve studiích LEADER s liraglutidem, SUSTAIN 6 se subkutánně podávaným semaglutidem (Obr. 2), i HARMONY s albiglutidem a REWIND s dulaglutidem (Obr. 3.) došlo k významnému poklesu kombinovaného kardiovaskulárního cíle. Ve studii PIONEER 6 srovnávající orální semaglutid s placebem byl vliv na kardiovaskulární komplikace numericky vyšší pro semaglutid a byla potvrzena non-inferiorita, avšak nikoliv superiorita vůči placebu.

Ve studii LEADER (liraglutid) byla snížena celková i kardiovaskulární mortalita. V ostatních kardiovaskulárních studiích s GLP-1 agonisty nebyla celková ani kardiovaskulární mortalita významně ovlivněna.

Jak inkretinová léčba snižuje kardiovaskulární komplikace a je efekt přítomen jen u některých GLP-1 agonistů?

V uvedených kardiovaskulárních studiích s GLP-1 agonisty nedošlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací v případě lixisenatidu a exenatidu, zatímco u ostatních GLP-1 agonistů byla kardioprotektivita přítomná. Lze tedy říci, že nejde o efekt celé třídy, ale pouze vybraných preparátů. Neutrální vliv podávání gliptinů lze zřejmě do určité míry vysvětlit nižšími dosaženými hladinami GLP-1 a nepřítomností pozitivních vlivů na tělesnou hmotnost, krevní tlak a lipidy.

Přesné vysvětlení rozdílů zodpovědných za různý efekt jednotlivých GLP-1 agonistů na kardiovaskulární komplikace je obtížné. Nabízí se poločas daného preparátu (významně kratší u lixisenatidu než u ostatních), adherence pacientů k léčbě (byla relativně nízká ve studii EXCEL asi z důvodu relativně komplikované aplikace), případně rozdíly ve struktuře jednotlivých GLP-1 agonistů (preparáty s nižší homologií s lidským GLP-1 – exenatid a lixisenatid – kardiovaskulární komplikace neovlivnily) a také určité rozdíly v populacích jednotlivých studií.

Rovněž přesný mechanismus účinku GLP-1 agonistů na snížení kardiovaskulárních komplikací není zcela jasný. Z tvaru a charakteru křivek výskytu kardiovaskulárních komplikací a jejich rozdílů mezi placebovou a léčenou skupinou vyplývá, že efekt nastupuje v řádu roku až několika let podobně jako například ve studiích se statiny. To naznačuje efekt na stabilitu a progresi aterosklerotického plátu, což potvrzují i výsledky řady experimentálních studií. Zda jde opravdu převážně o tento mechanismus nebo o kombinaci s jinými (vliv snížení hmotnosti, zlepšení

dyslipidemie, poklesu krevního tlaku či zcela jiné mechanismy), ukáže až čas a výsledky dalších studií.

Z dalších možných mechanismů stojí za zmínku ještě nefroprotektivní efekt většiny GLP-1 agonistů. V řadě studií zejména s liraglutidem, semaglutidem a dulaglutidem bylo prokázáno zpomalení progresu diabetické nefropatie – zejména snížení progresu a nového vzniku albuminurie. Vzhledem k těsné souvislosti diabetické nefropatie a kardiovaskulárních komplikací může i toto snížení v dlouhodobějším horizontu přispívat ke kardioprotektivě některých GLP-1 agonistů.

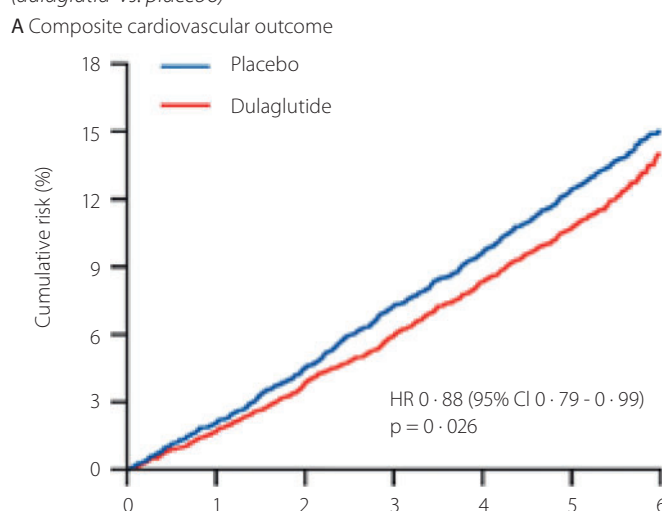
Interpretace výsledků kardiovaskulárních studií: co z nich plyne pro klinickou praxi?

K interpretaci výsledků uvedených studií je třeba vycházet z toho, že populace pacientů se v rámci jednotlivých studií dosti významně lišila, což může být zčásti zodpovědné za rozdílné výsledky. Studie se také do značné míry lišily počtem pacientů, délkou trvání a řadou dalších parametrů.

Zatímco do většiny studií byli zařazeni převážně nebo výhradně pacienti s anamnézou prodělané kardiovaskulární příhody, ve studii REWIND (dulaglutid) tvořili více než 68 % populace nemocní v primární prevenci. Tato populace byla naopak minoritní ve studii LEADER (liraglutid), SUSTAIN 6 (semaglutid s.c.), EXCEL (exenatid 1× týdně) i PIONEER 6 (semaglutid p.o.). Studie HARMONY (albiglutid) a ELIXA zahrnovaly pouze pacienty v sekundární prevenci.

Z GLP-1 agonistů, které jsou k dispozici v České republice, tak máme pro liraglutid k dispozici důkazy o snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací i kardiovaskulární a celkové mortality a pro subkutánně podávaný semaglutid a dulaglutid důkazy o snížení kardiovaskulárních komplikací (kompozit smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálních cévních mozkových příhod a nefatálního infarktu myokardu). Aktualizovaná doporučení Americké diabetologické asociace/Evropské asociace pro studium diabetu doporučují nasazení GLP-1 agonistů jako léků druhé

Obr. 3. Primární kardiovaskulární endpoint (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) ve studii REWIND (dulaglutid vs. placebo)



Number at risk							
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

volby k metforminu u diabetiků 2. typu s přítomností kardiovaskulárních komplikací (stav po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě atd.) i u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kde jsou díky studii REWIND důkazy o snížení kardiovaskulárních komplikací při podávání dulaglutidu i u nemocných v primární prevenci.

V případě liraglutidu i semaglutidu měla většina pacientů při zařazení do studie již anamnézu kardiovaskulární příhody, a výsledky lze tedy aplikovat především na pacienty v sekundární prevenci. Naopak v případě dulaglutidu byla většina populace ještě bez anamnézy kardiovaskulární příhody a pacienti tak odpovídali spíše populaci v primární prevenci. Lze předpokládat, že by působení všech tří GLP-1 agonistů mohlo být u obou populací (v primární i v sekundární prevenci) podobné, avšak jasná data z klinických studií pro tyto závěry zatím nemáme.

LITERATURA

- O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *Bmj*. 1997; 314(7085): 955–959.
- Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(2): 163–177.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 207–223.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4): 229–234.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017.
- Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(5): 1164–1170.
- Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res*. 2004; 36(11–12): 852–858.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–2701.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577–1589.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2): 129–139.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(3): 298–304.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560–2572.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545–2559.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356(24): 2457–2471.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43(2): 487–493.
- Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med*. 2008; 14(4): 161–168.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(2): E199–206.
- Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998; 47(11): 1663–1670.
- Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 505–524.
- Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2013; 382(9890): 409–416.
- Mundra V. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over three months in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(6): 1048.
- Madsbad S. Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) – preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(4): 463–477.
- Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon C, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly GLP-1 receptor agonists – available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011.
- Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM, Mancillas-Adame L, Lando LF. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2014; 126(6): 60–72.
- Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2009; 31(11): 2472–2488.
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014; 155(4): 1280–1290.
- Aaboe K, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. GLP-1: physiological effects and potential therapeutic applications. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(11): 994–1003.
- Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes*. 2010; 59(4): 1030–1037.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1317–1326.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232–242.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1327–1335.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(1): 69–79.
- Tella SH, Rendell MS. DPP-4 inhibitors: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(1): 127–140.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247–2257.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(13): 1228–1239.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–1844.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121–130.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a RVO VFN 64165.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Chtějte v léčbě maximum...

TRULICITY 1,5 mg 1x TÝDNĚ s.c.*

HbA1c



až o 17,5 mmol/mol^{1,2}

Automatická



aplikace dávky¹

Pomáhá redukovat



hmotnost^{1,#}

Prokázaná



KV protektivita¹

*Trulicity 1,5 mg s.c. je určena k léčbě dospělých pacientů s DM2. #Není indikováno k léčbě obezity.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:

Trulicity 0,75 mg a Trulicity 1,5 mg injekční roztok v předplněném peru obsahuje dulaglutidum 0,75 mg resp. 1,5 mg v 0,5 ml roztoku. **Indikace:*** K léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii jestliže je v důsledku intolerance nebo kontraindikací užívání metforminu považováno za nevhodné nebo jako další léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě diabetu. Výsledky studií zohledňující kombinace, účinky na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody, a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1 plného znění SPC. **Dávkování a způsob podávání:*** Doporučená dávka pro monoterapii je 0,75 mg jednou týdně a pro přídatnou kombináční léčbu 1,5 mg jednou týdně. U potenciálně ohrožených populací, může být zvážena jako úvodní, dávka 0,75 mg jednou týdně. Pokud je přípravek Trulicity přidán ke stávající léčbě metforminem a/nebo SGLT2i; a/nebo s pioglitazonem, lze v dávkách léčby pokračovat. Pokud je přidán ke stávající léčbě derivátem sulfonylurey nebo inzulínem, může se zvážit snížení jejich dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Monitorování glykémie se nevyžaduje kromě případů úpravy dávky derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulínu, zejména na začátku léčby Trulicity, kde se doporučuje snižovat dávky inzulínu postupně. Přípravek Trulicity má být aplikován subkutánně a nemá se podávat intravenózně nebo intramuskulárně. Bezpečnost a účinnost dulaglutidu u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. U pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR < 90 až ≥ 15 ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování. Velmi omezené zkušenosti jsou u pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin (< 15 ml/min/1,73 m²), proto používání přípravku Trulicity u této populace nelze doporučit. Dávku je možné podat v kteroukoli denní dobu nezávisle na jídle. Při vynechání dávky má být tato podána co možná nejdříve, pokud zbývají alespoň 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky. Pokud zbývá méně než 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky, má být zapomenutá dávka vynechána a další dávka má být podána v pravidelně naplánovaný den a pokračovat podle plánu v pravidelném dávkování jednou týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění pro použití:*** Přípravek Trulicity není inzulín, nemá se tedy používat jako náhrada za inzulín, nemají jej používat pacienti s diabetem 1. typu a nemá se používat k léčbě diabetické ketoacidózy. U pacientů závislých na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza. Pacienti léčení Trulicity mají být informováni o potenciálním riziku dehydratace, zvláště ve vztahu ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům, a o tom, že mají předjet ztrátě tekutin. Dehydratace často spojená s nauzeou, zvracením a/nebo průjemem vedla v některých případech k akutnímu selhání ledvin nebo ke zhoršení funkce ledvin, zejména při zahájení léčby. Pacienti mají být informováni o příznacích akutní pankreatitidy a při podezření na pankreatitidu má být přípravek Trulicity vysazen. Pokud je pankreatitida potvrzena, nemá být přípravek Trulicity znovu podáván. Při chybění dalších známek a příznaků akutní pankreatitidy není zvýšení pankreatických enzymů samotných ukazatelem akutní pankreatitidy. Pokud je u pacientů s DM 2. typu přípravek Trulicity přidán ke stávající léčbě derivátem SU nebo prandiálním inzulínem má být zváženo snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulínu k snížení rizika hypoglykémie. Přípravek Trulicity má zanedbatelný vliv na schopnost řídit

nebo obsluhovat stroje. Pokud je používán v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo prandiálním inzulínem, má být pacientům doporučena taková opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykémii. **Interakce:*** Přípravek Trulicity neměl vliv na absorpci testovaných perorálně podávaných léčivých přípravků do klinicky relevantní míry, nicméně u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci nebo lékové formy s prodlouženým uvolňováním, má být zváženo potenciál pozměněné expozice léku. Po současném podávání sitagliptinu s dulaglutidem se expozice sitagliptinu může prodloužit. Současné podávání dulaglutidu se sitagliptinem může zvýšit expozici dulaglutidu, která může posílit účinky dulaglutidu na hladiny glykémie. Při podávání s dulaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu, atorvastatinu, digoxinu, lisinopirinu nebo metoprololu, warfarinu, perorální antikoncepce a metforminu s okamžitým uvolňováním. **Nežádoucí příhody:*** Hypoglykémie, gastrointestinální nežádoucí účinky včetně obštipace, akutní pankreatitida, zvýšení pankreatických enzymů, cholelitiáza, cholecystitida, sinusová tachykardie, AV blok prvního stupně, hypersenzitivita projevovaná jako reakce v místě aplikace injekce nebo celková systémová hypersenzitivita (např. kopřivka, edém), vzácně anafylaxe, dehydratace. Výsledky dlouhodobé kardiovaskulární studie s 4949 pacienty randomizovými na dulaglutid a sledovanými v průměru 5,4 roku, byly s těmito zjištěními v souladu. Podezření na nežádoucí účinky nahlaste prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Gravidita a laktace:** Trulicity se nedoporučuje v těhotenství a nemá se užívat během kojení. **Balení a uchování:** Balení obsahují 2 předplněná pera. Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C - 8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. V průběhu používání: Přípravek může být uchováván po dobu až 14 dnů mimo chladničku při teplotě do 30 °C. Instrukce z příbalové informace pro použití předplněného pera k jednorázovému použití musí být pečlivě dodržovány. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** Trulicity 0,75 mg injekční roztok v předplněném peru, 2 předplněná pera EU/1/14/956/001; Trulicity 1,5 mg injekční roztok v předplněném peru, 2 předplněná pera EU/1/14/956/006. **Datum poslední revize textu 21.10. 2019.**
* všimněte si prosím změn v souhrnu údajů o přípravku

Před přeepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravcích. Úplné znění souhrnu údajů o přípravcích obdržíte na adrese: ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111
Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Lék je hrazený z veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

1. Trulicity SPC 10/2019
2. Umpeerrez GE et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016 Jun;18(6):615-22.

Lilly

ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111

trulicity
injekce dulaglutidu jednou týdně

SGLT-2 inhibitory a jejich postavení v současné medicíně

Martin Prázný

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kardiovaskulární onemocnění jsou u pacientů s diabetem 2. typu stále nejčastější příčinou úmrtnosti. V souvislosti s požadavky na průkaz kardiovaskulární bezpečnosti nových antidiabetik, která v posledních 20 letech významně rozšířila léčebné možnosti diabetu, přinesly některé prospektivní studie neočekávané výsledky. Ačkoliv byly tyto studie statisticky navrženy k vyloučení nadměrného kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 2. typu, u některých léků byla v těchto studiích prokázána nejen kardiovaskulární bezpečnost, ale také významné účinky kardioprotektivní a nefroprotektivní. Poprvé bylo snížení kardiovaskulární a celkové mortality prokázáno pro inhibitor SGLT2 empagliflozin v EMPA-REG OUTCOME u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Dnes již víme, že příznivé ovlivnění rizika srdečního selhání, ale i selhání ledvin, jsou u gliflozinů efektem společným. Revoluční přínos SGLT2 inhibitorů je dnes vnímán nejen diabetology, ale i kardiology a nefrology. Glifloziny dnes dokonce v kardiologických doporučeních u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku ohrožují dosud neotřesitelnou pozici metforminu jako první linie antidiabetické léčby a jejich indikace by dnes u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerózou, srdečním a renálním selháním měla být zvažována bez ohledu na kompenzaci diabetu, respektive hodnoty glykovaného hemoglobinu.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory, glifloziny, diabetes 2. typu, kardiovaskulární riziko, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin.

The position of SGLT2 inhibitors in current medicine

Cardiovascular disease is still the most common cause of mortality in patients with type 2 diabetes. Some prospective studies have produced unexpected results in connection with the requirements for the demonstration of cardiovascular safety of new antidiabetics, which have significantly expanded the treatment options for diabetes over the past 20 years. Although these studies were statistically designed to exclude excessive cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes, some drugs have shown not only cardiovascular safety but also significant cardioprotective and nephroprotective effects in these studies. For the first time, a reduction in cardiovascular and overall mortality was demonstrated for the SGLT2 inhibitor empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME trial in patients at very high cardiovascular risk. We already know that a beneficial effect on the risk of heart failure, but also renal failure, is a class effect in gliflozins. The revolutionary benefits of SGLT2 inhibitors are now perceived not only by diabetologists, but also by cardiologists and nephrologists. In European Society of Cardiology clinical guidelines, gliflozins even endanger the still unshakable position of metformin as the first line of antidiabetic therapy in patients with very high cardiovascular risk. Their indication should be today considered in all patients with type 2 diabetes and atherosclerosis, cardiac and renal failure regardless of diabetes control because they can reduce cardiovascular risk, risk of hospitalizations for heart failure and preserve glomerular filtration rate.

Key words: SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes, cardiovascular risk, heart failure, chronic kidney disease.

Úvod

U pacientů s diabetem 2. typu jsou kardiovaskulární onemocnění i v současné době masivní medikace rizikové populace statiny,

antihypertenzivy a protidestičkovou léčbou stále nejčastější příčinou mortality. Průměrná očekávaná doba dožití u 60letého muže s diabetem 2. typu bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění je o 6 let kratší

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin), martin.prazny@lf1.cuni.cz

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 504/1, 128 00 Nové Město

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): 82–88

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2020

než u stejně starého muže bez diabetu, a pokud má zároveň známé kardiovaskulární onemocnění, očekávané dožití se zkracuje o 12 let, což lze přičíst zejména 58% vzestupu rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (1–3).

Přítomnost diabetu 2. typu navíc zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání 2–5násobně a u pacientů se srdečním selháním zvyšuje o 60–80 % pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4, 5). Další významnou komorbiditou je u pacientů s diabetem 2. typu chronické onemocnění ledvin. Renální insuficience se rozvine až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu a stejně jako přítomnost kardiovaskulárních komplikací je u nich chronické onemocnění ledvin silným prediktorem mortality. Pokles odhadované míry glomerulární filtrace a vysoký poměr albuminu ke kreatininu jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality (6, 7).

Kardiovaskulárně zaměřené studie v diabetologii (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs)

V posledních několika letech byla v diabetologii publikována celá řada kardiovaskulárně zaměřených studií. Jako první byly publikovány studie s gliptiny, a ačkoliv byly jejich výsledky neutrální, poskytovaly vítaný důkaz kardiovaskulární neutrality, respektive bezpečnosti DPP-4 inhibitorů. Zcela překvapivě však další studie s moderními antidiabetiky ze třídy inhibitorů SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) a agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) prokázaly nejen kardiovaskulární neutralitu, ale i kardioprotektivitu.

S narůstajícím počtem kardiovaskulárně zaměřených studií s publikovanými výsledky narůstá i množství informací, které je nutno brát v úvahu při volbě antidiabetické léčby u konkrétního pacienta. Je to důležité zejména v situaci, kdy je možné volit mezi léčbou kardiovaskulárně neutrální a léčbou, která prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Prvním takovým lékem je empagliflozin, SGLT-2 inhibitor, u něhož byla pozitivní kardiovaskulární data publikována v roce 2015 ve studii EMPA-REG Outcome (8). Protože byly výsledky studie EMPA-REG Outcome dostatečně robustní, začaly brzy ovlivňovat klinickou praxi. S postupem času se ukázalo, že snížení rizika srdečního selhání a nefroprotektivita jsou u SGLT2 inhibitorů společným efektem třídy (class-effect). V jiných ohledech však studie s léky ze třídy SGLT-2 inhibitorů a také GLP-1 receptorových agonistů poskytují v určitých parametrech nekonzistentní nebo smíšené výsledky, které lze jen obtížně interpretovat. Některé rozdíly lze jistě přisoudit zaměřením na rozdílné cílové populace pacientů s odlišnými dominujícími komorbiditami, případně použitím specifické metodiky. Některé jiné výsledky (např. neprokázaná redukce MACE v populaci pacientů v sekundární prevenci u dapagliflozinu) a rizikové signály (amputace a fraktury u dapagliflozinu) však těmito odlišnostmi jednoduše vysvětlit nelze.

Glykemické účinky SGLT2i

Od roku 2013 jsou FDA schváleny čtyři inhibitory SGLT2: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin (posledně jmenovaný zatím není v ČR používán). Jejich efekt na pokles HbA_{1c} po 24–26 týdnech podávání je uveden v Tabulce 1. K dispozici jsou také kombinovaná léčiva pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako druhé aktivní

léčivo zahrnují buď metformin, nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Inhibitory SGLT2 jsou v glukocentrickém pohledu na léčbu diabetu 2. typu vnímány jako lék druhé nebo třetí linie. Mohou být také použity jako monoterapie, pokud je metformin kontraindikován. Ve studii EMPA-REG MONO snižoval empagliflozin 10 a 25 mg v monoterapii HbA_{1c} průměrně o -0,74 % až -0,85 % za 24 týdnů. V následně rozšířené studii bylo zjištěno, že antihyperglykemický účinek přetrvával po dobu 72 týdnů a účastníci studie empagliflozin dobře tolerovali. Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií porovnávala monoterapii metforminem v porovnání se zahájením kombinované terapie inhibitorem SGLT2. Přidání inhibitoru SGLT2 vedlo k dalšímu snížení HbA_{1c} o -0,43 %.

Kardiovaskulárně zaměřené studie s inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem

V současné době jsou k dispozici výsledky CVOT u empagliflozinu ze studie EMPA-REG OUTCOME (8), canagliflozinu z programu CANVAS (9) a dapagliflozinu ze studie DECLARE-TIMI 58 (10) (Tab. 2). Výsledky CVOT s ertugliflozinem ve studii VERTIS-CV (11) dosud nebyly publikovány a ertugliflozin není v ČR aktuálně dostupný.

Společným mechanismem působení gliflozinů je navození terapeutické glykosurie, doprovázené osmotickou diurézou. Glykosurie vede k poklesu glykemie, mechanismus neglykemických efektů gliflozinů není zatím objasněn: v oblasti kardioprotektivity se uvažuje o změnách v utilizaci různých energetických substrátů myokardem nebo častěji o hemodynamických změnách v důsledku osmotické diurézy, nefroprotektivita je přičítána pozitivnímu ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby v nefronu.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (8) byl testován empagliflozin navíc ke standardní péči v populaci 7 200 dospělých pacientů s DM 2. typu a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním při vstupu do studie (definováno jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris; aterosklerotické postižení více koronárních tepen; aterosklerotické postižení jedné koronární tepny s pozitivitou zátěžového testu nebo s recentní hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris; ischemická choroba dolních končetin). Empagliflozin nebo placebo bylo přidáno ke standardní léčbě, pacienti ve všech studijních ramenech byli dobře léčeni pro dyslipidemii a hypertenzi. Ačkoli byla studie EMPA-REG

Tab. 1. Efekt jednotlivých gliflozinů v různých dávkách na pokles glykovaného hemoglobinu

Gliflozin a dávka	pokles HbA _{1c} (% DCCT)
canagliflozin 100 mg	-0,77
canagliflozin 300 mg	-1,03
empagliflozin 5 mg	-0,66
empagliflozin 10 mg	-0,78
dapagliflozin 5 mg	-0,82
dapagliflozin 10 mg	-0,89
ertugliflozin 5 mg	-0,99
ertugliflozin 15 mg	-1,16

Tab. 2. Hlavní výsledky kardiovaskulárních studií s glifloziny

	EMPA-REG OUTCOME		CANVAS Program		DECLARE-TIMI 58	
	Placebo (N = 2 333)	Empagliflozin (N = 4 687)	Placebo (N = 4 347)	Canagliflozin (N = 5 795)	Placebo (N = 8 578)	Dapagliflozin (N = 8 582)
3bodový složený kardiovaskulární cíl 3P-MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP)						
příhod/1000 pacientů/rok	43,9	37,4	31,5	26,9	24,2	22,6
HR (95% CI; p)	0,86 (0,74–0,99; p = 0,04)		0,86 (0,75–0,97; p = 0,02)		0,93 (0,84–1,03; p = 0,17)	
RRR (ARR)	14% (6,5 příhod/1000 pac-roků)		14% (4,6 příhod/1000 pac-roků)		N/A	
Kardiovaskulární mortalita						
příhod/1000 pacientů/rok	20,2	12,4	12,8	11,6	7,1	7,0
HR (95% CI; p)	0,62 (0,49–0,77; p < 0,001)		0,87 (0,72–1,06) †		1,98 (0,82–1,17) †	
RRR (ARR)	38% (7,8 příhod/1000 pac-roků)		N/A		N/A	
příhod/1000 pacientů/rok	28,6	19,4	19,5	17,3	16,4	15,1
HR (95% CI; p)	0,68 (0,57–0,82; p < 0,001)		0,87 (0,74–1,01; p = 0,24)		0,93 (0,82–1,04) †	
RRR (ARR)	32% (9,2 příhod/1000 pac-roků)		N/A		N/A	
Hospitalizace pro srdeční selhání						
příhod/1000 pacientů/rok	14,5	9,4	8,7	5,5	8,5	6,2
HR (95% CI; p)	0,65 (0,50–0,85; p = 0,002)		0,67 (0,52–0,87) †		0,73 (0,61–0,88) †	
RRR (ARR)	35% (5,1 příhod/1000 pac-roků)		33% (3,2 příhod/1000 pac-roků)		27% (2,3 příhod/1000 pac-roků)	
Renální složený cíl (pokles funkce*, ESRD nebo smrt z renálních příčin)						
příhod/1000 pacientů/rok	11,5	6,3	9,0	5,5	7,0	3,7
HR (95% CI; p)	0,54 (0,40–0,75; p < 0,001) †		0,60 (0,47–0,77) †		0,53 (0,43–0,66) †	
RRR (ARR)	46% (5,2 příhod/1000 pac-roků)		40% (3,5 příhod/1000 pac-roků)		47% (3,3 příhod/1000 pac-roků)	

Přímé srovnání studií nemusí být přesné díky odlišnostem v designu, populacích pacientů a metodice. RRR a ARR jsou uvedeny jen v případě statisticky významného rozdílu nebo nominálně významné redukci v případě explorační analýzy

*definováno jako: zdvojení sérového kreatininu doprovázené eGFR < 45 ml/min/1,73 m²

v EMPA-REG OUTCOME; ≤ 40% pokles eGFR v programu CANVAS; ≤ 40% pokles eGFR pod < 60 ml/min/1,73 m² v DECLARE-TIMI 58

† explorační analýza, hodnota p je nominální nebo nedostupná

3P-MACE – 3-bodový kardiovaskulární složený cíl; ARR – redukce absolutního rizika; CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; pac-roků – pacient-roků; RRR – redukce relativního rizika

Outcome navržena k testování non-inferiority pro kardiovaskulární cíle, studie nečekaně ukázala také superioritu se snížením relativního rizika o 14 %, což bylo primárně způsobeno zejména 38% snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Superiorita byla prokázána i u dalších sekundárních cílů: riziko hospitalizace pro srdeční selhání bylo sníženo o 35 % a o 32 % byla při léčbě empagliflozinem snížena celková mortalita. Počet pacientů, které bylo nutno léčit pro zabránění jednoho úmrtí během 3 let, byl vypočten jako 39. Nebyly však pozorovány žádné významné rozdíly proti placebo pro nefatální cévní mozkové příhody nebo nefatální infarkt myokardu. Snížení kardiovaskulární mortality bylo podobné u pacientů se známým srdečním selháním na počátku studie (zemřelo 3,2 % pacientů léčených empagliflozinem vs. 5,3 % pacientů na placebo – poměr rizik 0,60; 95% CI 0,47–0,77) jako u pacientů, kteří diagnózu srdečního selhání neměli: (mortalita 8,2 % vs. 11,1 % – poměr rizik 0,71; 95% CI 0,43–1,16).

Populace EMPA-REG Outcome také zahrnovala pacienty s významnou renální zátěží, eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² mělo 26 % pacientů a v rozmezí 60–90 ml/min/1,73 m² se nacházelo 52 % pacientů. Hlavní renální složený cíl (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zahájení renální substituční terapie nebo úmrtí na onemocnění ledvin) byl významně snížen o 39 % a zdvojnásobení sérového kreatininu s eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² bylo sníženo o 44 %. Přestože

jsou renální data empagliflozinu velmi povzbudivá a ačkoliv subanalýza EMPA-REG Outcome ukázala, že pacienti po renální stránce profitovali i při hodnotách eGFR v rozmezí 30–60 ml/min/1,73 m², v souladu s SPC nemá být empagliflozin nasazován u pacientů s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² a při hodnotách pod 45 ml/min/1,73 m² má být vysazen. Bližší pohled na renální data empagliflozinu by měla přinést studie EMPA-KIDNEY, do které jsou kromě pacientů s diabetem zahrnuti i pacienti nediabetičtí.

CANVAS Program

CANVAS Program zahrnuje dvě původně nezávislé studie, kardiovaskulárně zaměřenou studii CANVAS (12) a renálně zaměřenou CANVAS-R (13) sledující progresi albuminurie (zařazeno 5 813 pacientů se střední dobou sledování 2,1 roku). Do studie CANVAS bylo zařazeno 4 330 pacientů s DM 2. typu s prokázanou tepennou aterosklerózou (postižení jedné nebo více koronárních tepen, cerebrovaskulární onemocnění nebo ischemická choroba dolních končetin) nebo s více kardiovaskulárními rizikovými faktory (věk ≥ 50 a dva nebo více následujících: dyslipidemie, hypertenze, současný kuřák, diabetes ≥ 10 let trvání nebo albuminurie). zkombinována pro souhrnnou analýzu (s vyloučením hodnocení příhod vzniklých před posledním odslepením hodnocených dat). Souhrnná data umožňují hodnocení 5 795 pacientů léčených canagliflozinem a 4 347 pacientů na placebo.

Primární analýza přinesla pozitivní výsledek pro složený kardiovaskulární cíl (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97, $p = 0,02$ pro superioritu). Superiorita pro celkovou mortalitu však nebyla prokázána (HR 0,87; 95% CI 0,74–1,01). Na tomto místě je vhodné zmínit, že test superiority pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl do protokolu přidán až při jeho úpravě na souhrnnou analýzu CANVAS Program s cílem prokázat superioritu pro jednotlivé složky kompozitního kardiovaskulárního cíle v očekávání, že jednotlivé komponenty by mohly přinést silnější výsledek než složený cíl, podobně jako tomu bylo ve studii EMPA-REG Outcome. To se nicméně neprokázalo, a proto je nutné všechny další analýzy CANVAS programu včetně hodnocení srdečního selhání a renálních cílů brát jako průzkumné (14).

Nesignifikantní výsledek canagliflozinu pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl z klinického hlediska do značné míry zklamáním, nicméně je nutné zdůraznit, že v CANVAS Programu bylo zahrnuto jen necelých 66 % pacientů s prokázanými aterosklerotickými komplikacemi na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome, kde bylo takových pacientů 99 %. Populace pacientů tedy byla v CANVAS Programu značně heterogenní.

Exploratorní analýza renálních dat (v CANVAS Programu mělo 20 % pacientů eGFR pod 60 mL/min/1,73 m² a 55 % pacientů eGFR v rozmezí 60–90 mL/min/1,73 m²) ukázala rovněž nadějně výsledky kromě snížení progresu albuminurie bylo pozorováno i snížení rizika progresu renální insuficience, konkrétně zdvojnásobení sérového kreatininu. Tyto výsledky jsou v souladu s renálními daty studie EMPA-REG Outcome.

Studie DECLARE-TIMI 58

Zveřejněním výsledků studie s dapagliflozinem DECLARE-TIMI 58 (10) zakončilo triádu kardiovaskulárně zaměřených studií s nejčastěji používanými glifloziny, což umožňuje komplexnější analýzu kardiovaskulárních a renálních výsledků napříč třídou inhibitorů SGLT2. Zajímavé je, že DECLARE-TIMI 58 zahrnula větší část pacientů, kteří byli v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Celých 59 % pacientů mělo kumulaci více kardiovaskulárních rizikových faktorů (muž ve věku ≥ 55 let nebo žena ve věku ≥ 60 let a jeden nebo více následujících kritérií: dyslipidemie, hypertenze, nebo aktivní kuřák), zatímco pouze 41 % pacientů mělo prokázané aterosklerotické kardiovaskulární postižení (věk ≥ 40 let s postižením jedné nebo více koronárních tepen nebo po ischemické cévní mozkové příhodě nebo s ischemickou chorobou dolních končetin). Po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG Outcome byl se souhlasem regulačních orgánů přidán další primární cíl zaměřený na srdeční selhání a redukcii kardiovaskulární mortality, protože tyto výsledky mohou být u inhibitorů SGLT2 vysoce klinicky relevantní. Podle očekávání se ve studii DECLARE-TIMI 58 prokázala pro dapagliflozin non-inferiorita z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti v primárním složeném kardiovaskulárním cíli. DECLARE-TIMI 58 přidal další důkazy, že snížení rizika srdečního selhání je silně konzistentní napříč třídou inhibitorů SGLT2, protože byl splněn i druhý primární cíl – kombinované snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Snížení rizika v tomto kombinovaném parametru však bylo prakticky výhradně způsobeno významným poklesem hospitalizací pro srdeční selhání, zatímco kardiovaskulární mortalita

ve studii DECLARE-TIMI 58 významně ovlivněna nebyla, podobně jako celková mortalita. Ani v subanalýze provedené pouze u pacientů, kteří měli prokázané aterosklerotické komplikace (počet pacientů byl srovnatelný se studií EMPA-REG Outcome) nebyla prokázána superiorita pro tříbodový kardiovaskulární kompozitní cíl – stejně jako zde nebyl i přes pozitivní trend pozorován statisticky významný pokles kardiovaskulární nebo celkové mortality.

Studie z reálného světa – RWE (Real World Evidence)

Randomizované placebem kontrolované kardiovaskulárně zaměřené studie doplňují analýzy dat z reálné klinické praxe, nejčastěji z různých národních registrů nebo databází velkých poskytovatelů zdravotnických služeb. Tyto studie poskytují tzv. důkazy z reálného světa – real world evidence – RWE. CVD-REAL je studie typu RWE, která srovnávala míru hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých byla nově zahájena léčba glifloziny proti starší anti-diabetické léčbě (15). Dále byly jako sekundární parametry sledovány celková mortalita a kompozity celkové mortality a srdečního selhání. Do studie CVR-REAL byli zahrnuti pacienti jak se známými aterosklerotickými komplikacemi, tak pacienti bez komplikací. Data pro CVD-REAL byla získána z registrů ze šesti různých zemí (USA, Velké Británie a severských zemí). Porovnány byly skupiny pacientů o velikosti přes 150 tisíc osob v každé větvi. Pacienti byli o něco mladší než v randomizovaných studiích (57 let vs. 63–64 let v CVOT), 53 % pacientů bylo léčeno canagliflozinem, 37 % dapagliflozinem a 10 % empagliflozinem. Zastoupení gliflozinů se v různých zemích lišilo (v USA bylo léčeno canagliflozinem téměř 76 % pacientů, v Evropě naopak 92 % pacientů užívalo dapagliflozin). Všechny tři primární analýzy vyšly lépe pro SGLT2 inhibitory před staršími antidiabetiky: hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,73, $p < 0,001$); celková mortalita o 51 % (HR 0,49; 95% CI 0,41–0,57, $p < 0,001$) a složený cíl srdečního selhání nebo mortality o 46 % (HR 0,54; 95% CI 0,48–0,60, $p < 0,001$) (29). Podrobnosti o výsledcích jednotlivých gliflozinů nebyly zveřejněny. Podobný design studie byl použit i v související studii CVD-REAL 2 – analýza byla rozšířena o další státy a výsledky byly velmi podobné jako v první studii CVD-REAL (16).

Studie EASEL je retrospektivní kohortová analýza efektu gliflozinů ze státních databází USA (Ministerstvo obrany a Vojenský zdravotní systém) (17). Pacienti, u kterých byla nově zahájena léčba inhibitory SGLT2, měli o 43 % méně hospitalizací pro srdeční selhání nebo celkové mortality ve srovnání s jinou léčbou (HR 0,57; 95% CI, 0,50–0,65). Podobné bylo snížení rizika kardiovaskulárních příhod – 33 % (HR 0,67; 95% CI, 0,60–0,75). Souhrnná bezpečnostní data ukázala přibližně dvojnásobné riziko amputace dolní končetiny pod kolenem podobně jako v programu CANVAS; riziko se u různých gliflozinů mírně lišilo, přičemž canagliflozin vykazoval o něco vyšší incidenci amputací než empagliflozin nebo dapagliflozin.

Aktuálně probíhá v USA studie z reálného světa s empagliflozinem EMPRISE (18), která již v předběžných analýzách naznačila pokles hospitalizací pro srdeční selhání v široké populaci pacientů s DM 2. typu nově léčených empagliflozinem ve srovnání s pacienty, u nichž byly nově in-

dikovány gliptiny, přibližně o 50 %. Tyto výsledky jsou zcela konzistentní s výsledky EMPA-REG Outcome. Data ohledně kardiovaskulární a celkové mortality dosud publikována nebyla, nicméně předběžné výsledky ukazují pokles hospitalizací, návštěv urgentních příjmů a obecně snížené využívání zdravotnických služeb u osob léčených empagliflozinem.

Bezpečnostní profil gliflozinů

Bezpečnostní výsledky z programu CANVAS ukázaly přibližně dvojnásobně zvýšené riziko nižší amputace končetin u canagliflozinu ve srovnání s placebem (6,3 vs. 3,4 pacientů s amputací na 1 000 pacientů/rok; HR 1,97; 95% CI 1,41–2,75, $p < 0,001$) a potvrdily předchozí nález zvýšeného rizika fraktur (15,4 vs. 11,9 pacientů s frakturou na 1 000 pacientů/rok; HR, 1,26; 95% CI 1,04 až 1,52, $p = 0,02$). Jediným dalším významným výsledkem po stránce bezpečnosti v CANVAS Programu byl nárůst genitálních infekcí u mužů i žen ($p < 0,001$), jak lze pozorovat i u ostatních SGLT2 inhibitorů.

Výskyt amputace dolní končetiny při canagliflozinu nebyl jednotný: pacienti s aterosklerózou a po předchozí amputaci měli vyšší riziko amputace, a ačkoli nízké amputace pod kotníkem byly nejčastější, docházelo i k vysokým amputacím. Někteří pacienti měli více než jednu amputaci a v některých případech byly amputace oboustranné. V únoru 2017 vydala agentura EMA prohlášení vyžadující varování před možným zvýšeným rizikem amputace pro všechny inhibitory SGLT2. Prohlášení však uvádí, že vyšší riziko amputací nebylo pozorováno ve studiích s empagliflozinem nebo dapagliflozinem. EMA i FDA požadovaly doplnit varování ohledně zvýšeného rizika amputací do příbalového letáku pouze pro canagliflozin.

Na rozdíl od posledních údajů z CANVAS Programu nebyl v první analýze ani v dalších cílených testech prokázán ve studii EMPA-REG Outcome zvýšený výskyt fraktur nebo amputací dolních končetin, a to ani u pacientů se známou diagnózou ischemické choroby dolních končetin. Podobně nebyly tyto rizikové signály pozorovány ani ve studii DECLARE-TIMI 58.

Jediná nepříznivá událost, u které byla ve studii EMPA-REG Outcome pozorována ve spojení s empagliflozinem statisticky významně vyšší incidence, byl výskyt genitálních infekcí (celkově 6,4 % vs. 1,8 %; $p < 0,001$). Nejčastěji se jednalo o snadno léčitelné infekce, pro které nebylo nutné trvale přerušovat léčbu. Žádná z trojice kardiovaskulárně zaměřených studií s glifloziny neukázala významně zvýšené riziko infekcí močového traktu, určitý signál byl pozorován pouze u žen užívajících empagliflozin.

U všech SGLT2 inhibitorů se může vzácně vyskytnout diabetická ketoacidóza, která je nebezpečnou komplikací a na rozdíl od typické ketoacidózy známé u pacientů s DM 1. typu se může projevit atypicky a při jen mírně zvýšené glykemii – označuje se proto jako euglykemická. Riziko ketoacidózy bylo ve všech kardiovaskulárně zaměřených studiích s glifloziny velmi nízké, rizikový signál byl pozorován v programu CANVAS (HR 2,33; 95% CI 1,10–7,17) a studii DECLARE-TIMI 58 (HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30).

Srdeční selhání a renální parametry

Effekt gliflozinů na srdeční selhání byl ve všech třech studiích podobný. Výsledky s empagliflozinem ukázaly snížení relativního rizika hospi-

talizací pro srdeční selhání o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85, $p < 0,001$) a exploratorní data s canagliflozinem (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) a dapagliflozinem (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88) ho replikují, což naznačuje class-efekt a potvrzuje klinický význam gliflozinů u pacientů se srdečním selháním. Ačkoliv se sledované renální cíle ve všech studiích lišily, podobně jako pro srdeční selhání platí, že všechny tři glifloziny vykazují v CVOT významnou nefroprotektivitu se snížením relativního rizika sledovaných renálních ukazatelů o 39–47 %. Do velké studie CREDENCE s canagliflozinem (19) byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu s již potvrzeným chronickým onemocněním ledvin, jejichž glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 30 až 90 ml/min/1,73 m² a zároveň u nich byla přítomná albuminurie v rozmezí 300 až 5 000 mg/g. Ve skupině pacientů léčených canagliflozinem se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 % (HR = 0,70; 95% CI 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Z nefrologického hlediska se přitom v této studii jednalo o velmi rizikové pacienty s průměrnou hodnotou eGFR 56 ml/min/1,73 m². Rovněž nefroprotektivita je považována za class-efekt gliflozinů.

Použití gliflozinů u nediabetiků

Nedávno byla publikována data ze studie DAPA-HF (20), ve které bylo randomizováno 4 744 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí < 40 % nebo méně na dapagliflozin v dávce 10 mg nebo placebo. Primárním cílem byla kombinace zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo urgentní návštěva vedoucí k intravenózní léčbě srdečního selhání) nebo kardiovaskulární smrti. Během přibližně 1,5 roku sledování byly výsledky významně lepší o 26 % pro dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85; $P < 0,001$). Kardiovaskulární mortalita byla snížena o 18% (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98) a celková mortalita o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97) při dapagliflozinu přidaném k jinak standardní léčbě. Výsledky u pacientů s diabetem a bez něho se nelišily. Studie DAPA-HF tudíž otevírá cestu ke zlepšení prognózy srdečního selhání široké populaci pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu. S dapagliflozinem probíhají ještě další studie, menší DEFINE-HF a PRESERVED-HF a velká studie DELIVER.

Recentní tisková zpráva přinesla zklamání nad výsledky ze studií EMPERIAL (21) (EMPERIAL preserved a EMPERIAL reduced), nebyla prokázána superiorita v primárním cíli (tím byla zlepšená tolerance fyzické zátěže u pacientů se srdečním selháním) při užívání empagliflozinu. Pozitivní zprávou je, že se ve studiích EMPERIAL neobjevily žádné nové bezpečnostní signály. Bližší výsledky zatím zveřejněny nebyly. S empagliflozinem dále probíhají dvě velké studie EMPEROR (EMPEROR-REDUCED a EMPEROR-PRESERVED) u pacientů se sníženou a zachovalou ejekční frakcí.

Podobně probíhají aktuálně větší studie zaměřené na onemocnění ledvin, které zahrnují i pacienty bez diabetu, např. EMPA-Kidney (22) nebo DAPA-CKD. Jejich výsledky jsou rovněž netrpělivě očekávány.

Promítnutí studií s glifloziny do klinických doporučení

V diabetologii je za dominující dokument nejčastěji považován společný konsenzus Americké diabetické asociace ADA a Evropské asociace pro studium diabetu EASD (23), který je některými národními

společnostmi buď beze změn přebírá, nebo jsou z něho častěji jednotlivá národní doporučení odvozována, což je i případ České republiky. Tento dokument byl naposledy aktualizován v prosinci roku 2019 (24). Doporučení léčit vysoce rizikové pacienty s diabetem 2. typu pomocí GLP-1 RA nebo gliflozinů, protože snižují riziko kardiovaskulárních příhod nebo kardiovaskulární mortalitu zároveň s pozitivním ovlivněním srdečního selhání a renálního selhání (příčemž ovlivnění srdečního a renálního selhání je doménou inhibitorů SGLT2), se nemění. Hlavní změnou v těchto guidelines je doporučení, že **úvaha o takové indikaci by měla proběhnout vždy bez ohledu na hodnotu glykovaného hemoglobinu, protože neglykemické pozitivní efekty obou tříd moderních antidiabetik nejsou závislé na míře hyperglykemie a hodnotě HbA_{1c}**. Další významnou změnou je posun indikací kardioprotektivní medikace do méně rizikových skupin pacientů s diabetem 2. typu – do oblasti primární prevence u pacientů s větším množstvím rizikových faktorů. Rozhodnutí o počáteční kombinované terapii u nově diagnostikovaného diabetu 2. typu by mělo být konsenzuální napříč různými specialisty.

Nově se glifloziny doporučují následovně:

- Klinický přínos je nejvyšší pro pacienty s aterosklerotickými komplikacemi nebo bez nich, ale zejména se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (EF < 45 %) nebo chronickým onemocněním ledvin (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² nebo UACR > 30 mg/g, a zejména při UACR > 300 mg/g).
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu se srdečním selháním, zejména u pacientů s redukovanou ejekční frakcí, ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Pacienti s ulceracemi na dolních končetinách nebo s vysokým rizikem amputace by měli být léčeni glifloziny pouze po pečlivém sdíleném rozhodnutí po diskusi o rizicích a přínosech této léčby zároveň s komplexní edukací v oblasti péče o nohy a prevenci amputace.

Významný dopad na rozhodovací proces v klinické praxi mohou mít i klinická doporučení jiných odborností, například kardiologie. Nová do-

poručení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2019 (25) jsou do jisté míry průlomová, neboť za striktního použití principu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) narušují u pacientů s diabetem 2. typu ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku konzervativní sekvenci antidiabetické léčby počínající metforminem a staví do první linie moderní antidiabetika s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V tomto ohledu se ovšem pohled diabetologů a kardiologů liší. Hlavním protiargumentem (nejen diabetologů) je zejména fakt, že všechny studie nových antidiabetik u pacientů s DM 2. typu probíhaly na pozadí léčby metforminem a nelze extrapolovat, že by stejného výsledku bylo dosaženo i bez něho. Vždy však musíme brát v úvahu fakt, že klinická doporučení jsou nástrojem, který má usnadňovat rozhodovací proces, ale že zároveň musí být používána v souladu se zásadami správné klinické praxe, preferencí pacienta a zdravým rozumem. U vysoce rizikových pacientů je jistě možné uvažovat o indikaci časně kombinace metforminu a dalšího antidiabetika s prokázanou kardio- nebo nefroprotektivitou.

Závěr

Ačkoliv je snížení kardiovaskulární a celkové mortality prokázáno jen pro empagliflozin u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, výsledky studií s dalšími antidiabetiky, jejich metaanalýzy a také výsledky studií z reálného světa naznačují příznivé kardiovaskulární účinky napříč třídou gliflozinů a také napříč rizikovým spektrem pacientů s diabetem. Příznivé ovlivnění rizika srdečního selhání, ale i selhání ledvin, jsou naproti tomu dnes u gliflozinů již jasně prokázaným společným efektem pro celou tuto třídu léků. Revoluční přínos SGLT2 inhibitorů je dnes vnímán nejen diabetology, ale i kardiology a nefrology. Neglykemické efekty gliflozinů zasahují již i do skupin pacientů bez diabetu. Glifloziny v posledních kardiologických doporučeních u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku dokonce ohrožují dosud neotřesitelnou pozici metforminu jako první linie antidiabetické léčby a i podle nejnovější aktualizace světových diabetologických doporučení by jejich indikace měla být zvažována u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerózou, srdečním a renálním selháním bez ohledu na kompenzaci diabetu, respektive hodnotu glykovaného hemoglobinu.

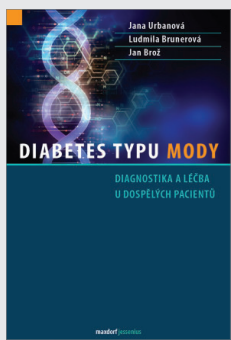
LITERATURA

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 1998; 15(7): 539–553.
2. World Health, O., Global Report on Diabetes. *Global Report on Diabetes*, 2016.
3. Nwaneri CH, Cooper DBJ. Mortality in type 2 diabetes mellitus: Magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 2013; 13(4): 192–207.
4. Cubbon RM, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2013; 10(4): 330–336.
5. MacDonald MR, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure – An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*, 2008; 29(11): 1377–1385.
6. Matsushita K, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 2010; 375(9731): 2073–2081.
7. Reidy K, et al. Molecular mechanisms of Diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2014; 124(6): 2333–2340.
8. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117–2128.
9. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(7): 644–657.
10. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(4): 347–357.
11. Cannon CP, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *American Heart Journal*, 2018; 206: 11–23.
12. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2018; 6(9): 691–704.
13. Neal B, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017; 19(3): 387–393.
14. Neal B, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017; 19(7): 926–935.

15. Kosiborod M, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 2017; 136(3): 249–259.
16. Kosiborod M, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 71(23): 2628–2639.
17. Udell JA, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation*, 2018; 137(14): 1450–1459.
18. Paterno E, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the EMPRISE Study. *Circulation*, 2019; 139(25): 2822–2830.
19. Jardine MJ, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *American journal of nephrology*, 2017; 46(6): 462–472.
20. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381(21): 1995–2008.

21. Abraham WT, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2019; 21(7): 932–942.
22. Herrington WG, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clinical Kidney Journal*, 2018; 11(6): 749–761.
23. Davies MJ, 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(12): 2461–2498.
24. Buse JB, et al. 2019 update to: 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*, 2020; 63(2): 221–228.
25. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2019; 41(2): 255–323.

KNIŽNÍ NOVINKY



DIABETES TYPU MODY, DIAGNOSTIKA A LÉČBA U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

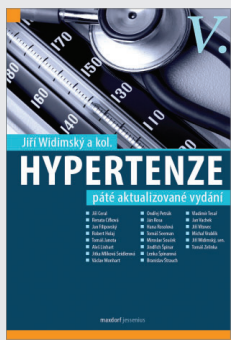
Jana Urbanová, Ludmila Brunerová, Jan Brož

Pacienti s diabetem typu MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) byli ještě donedávna spíše opomíjenou skupinou diabetiků, rozptýlenou bez správné diagnózy mezi pacienty s běžnějšími typy diabetu. Až širší dostupnost genetického vyšetření a zjištění, že frekvence monogenního diabetu v populaci je významně vyšší, než se původně předpokládalo, společně s odhalením některých specifík jeho léčby, zvýšilo zájem o jeho správnou diagnostiku.

Avšak i přes rostoucí povědomí lékařů o MODY jako o samostatném a relativně častém podtypu diabetes mellitus, až 90 % pacientů s MODY zůstává stále neodhalených, a po dlouhou řadu let nesprávně zařazených a léčených nejčastěji pod diagnózou diabetu 1. či 2. typu. Ke správné klasifikaci dochází o mnoho let později (v průměru až o 13 let). Lze se však domnívat, že v řadě případů jedinci s MODY zůstanou skryti pod nálepkou jiného typu diabetu trvale. Přitom rozpoznání MODY představuje pro pacienty značný přínos, jelikož zásadně mění pohled na prognózu nemocného a především často umožňuje změnit dosavadní způsob vedení léčby diabetu.

Maxdorf 2019, 64 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, cena: 195 Kč, 125 × 190 mm, měkká (V2)

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz



HYPERTENZE – 5., AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

Jiří Widimský a kolektiv

Arteriální hypertenze patří v rozvinutých zemích, včetně České republiky, k nejčastějším a bez pochyby medicínsky i ekonomicky nejzávažnějším onemocněním. Je jedním z klíčových rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních onemocnění a zásadním způsobem přispívá ke kardiovaskulární úmrtnosti, která se u obou pohlaví pohybuje kolem 50 %.

Dobrou zprávou je, že farmakoterapie hypertenze prodělala v posledních 15 letech rychlý vývoj, který k tradičním osvědčeným antihypertenzivům přidal další lékové skupiny, včetně účinných kombinací. Horší je však využití těchto léčebných možností v široké lékařské obci.

Páté vydání knihy *Hypertenze* – nejvýznamnější publikace na českém trhu věnované problematice krevního tlaku – přináší aktuální stav poznání, včetně recentních platných doporučení. Autorský kolektiv vedený prof. MUDr. Jiřím Widimským, CSc., je složen z předních odborníků v této problematice. Věříme, že publikace přispěje ke zvýšení efektivity léčby hypertenze v ČR.

Maxdorf 2019, 560 str., edice Jessenius, cena: 795 Kč, 154 × 230 mm, vazba pevná, ISBN 978-80-7345-621-4

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

Obezita a kardiovaskulární onemocnění

Štěpán Svačina

III. interní klinika UK – 1. LF a VFN Praha

Obezita bez komorbidit nepřináší pravděpodobně kardiovaskulární riziko, a dokonce se uplatňuje tzv. paradox obezity, kdy obezita může prognózu kardiovaskulárních onemocnění zlepšovat. Kardiovaskulární komplikace vznikají především nepřímo vlivem metabolických komorbidit obezity. Nepochybný je však i trombogenní potenciál obezity. Velmi důležitou otázkou současné obezitologie je, zda antidiabetika podávaná nyní u obézních nediabetiků budou mít podobný pozitivní kardiovaskulární efekt jako u diabetiků. Ochranný vliv na kardiovaskulární systém mají nepochybně hormony svalové tkáně – myokiny. Významný je dále výzkum epikardiálního a perikardiálního tuku. Jeho vyšetřování i terapeutické ovlivnění pomůže odhalit další možnosti diagnostiky a léčby kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: komplikace obezity, paradox obezity, kardiovaskulární riziko, antidiabetika, antiobezitika, epikardiální tuk, perikardiální tuk.

Obesity and cardiovascular disease

Obesity with no comorbidities probably carries no cardiovascular risk, and the so-called obesity paradox even comes into play, wherein obesity may improve the prognosis of cardiovascular disease. Cardiovascular complications primarily occur indirectly due to metabolic comorbidities of obesity. However, a thrombogenic potential of obesity has also been established. A very important question in contemporary obesitology is whether antidiabetics currently administered in obese non-diabetic individuals will have a positive cardiovascular effect similar to that in diabetics. Myokines, muscle tissue hormones, certainly have a protective effect on the cardiovascular system. Also of importance is the research into epicardial and pericardial fat. Its investigation and management will aid in finding additional options of diagnosing and treating cardiovascular disease.

Key words: obesity complications, obesity paradox, cardiovascular risk, antidiabetics, antiobesity drugs, epicardial fat, pericardial fat.

Úvod

Obezita je částečně oprávněně spojována s kardiovaskulárními onemocněními. Situaci však není vhodné spojovat s pojmem rizikového faktoru. Obezita, zejména ta, která je spojena s viscerální a abdominální kumulací tuku, je součástí tzv. metabolického syndromu a v tomto smyslu je důležitým rizikovým faktorem aterosklerózy. Neplatí to však o každé obezitě. Nepochybně platí i paradox obezity, kdy obezita v řadě situací zlepšuje kardiovaskulární prognózu. Obezita tedy potřebuje k negativnímu působení na kardiovaskulární aparát prostředníka – vznik tzv. komorbidit obezity diabetu 2. typu, hypertenze či dyslipidemie. Již podle starší Botnia study (1) a řady dalších (podrobně v 2) obezita nezvyšuje kardiovaskulární mortalitu v období 7–10 let. Existují metabolicky zdraví obézní. To jsou v mládí prakticky téměř všichni obézní a během života se u části z nich rozvíjejí komorbidity obezity a tzv. metabolický syndrom (podrobně v 2). V časopise Vnitřní lékařství jsem v čísle k naro-

zeninám prof. Michala Aschermanna publikoval článek Obezita a srdce (3) s rozsáhlými tabulkami rizik. Shrňme nejprve stručně, co platilo před 6 lety, a doplníme v druhé části, co je v problematice nového.

Kardiovaskulární problematika spojená tradičně s obezitou

Obezita je spojována s mechanickým zatížením kardiovaskulárního aparátu. Pohyb a zátěž kardiovaskulárního aparátu prospívají a nelze vyloučit, že i zátěž vysokou hmotností může být pro kardiovaskulární aparát příznivá. Obezita sama není pravděpodobně přímo příčinou rozvoje aterosklerózy včetně ischemické choroby srdeční. Obezita nezvyšuje kardiovaskulární mortalitu žen a jen mírně ji zvyšuje u mužů, ale velmi záleží na délce sledování (4). Delší časový interval vede obvykle u části pacientů ke vzniku kardiovaskulárně velmi rizikových komorbidit obezity, např. hypertenze, prediabetu a diabetu. Obézní, který má

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., svacina@lf1.cuni.cz

III. interní klinika UK – 1. LF a VFN Praha, U Nemocnice 504/1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 89–91

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2020

pravidelný pohyb (obvykle označován fit fat), může mít výrazně lepší prognózu než štíhlý jedinec. To souvisí s tzv. hormony svalové tkáně – myokiny (5). Ty mají výrazný imunopresivní a antiaterogenní vliv.

Nepochybně má však obezita výrazný potenciál trombogenní. Obézní pacient má např. stejné riziko trombotických komplikací jako štíhlý heterozygot Leydenské mutace (podrobně v 2).

Především s kardiovaskulárními onemocněními je spojován fenomén paradoxu obezity – tedy situace, kdy obézní mají lepší prognózu než štíhlí. To se týká selhávání srdce i dalších kardiovaskulárních onemocnění. Je známo, že protektivní vliv na myokard má z hormonů tukové tkáně adiponektin. V uvedeném článku v tomto časopise (3) je uveden v tabulce rozsáhlý přehled klinických studií, které fenomén paradoxu obezity potvrzují. Pojem paradox obezity je však také velmi paradoxní. Nevylučuje, že by obezita byla rizikovým faktorem onemocnění, ale konstatuje, že pokud onemocnění vznikne, prstoná obézní nemocný do své smrti mnohem delší čas než štíhlý. Již před 6 lety jsme zde uvedli (3), že velmi významným fenoménem je kumulace epikardiálního a perikardiálního tuku. Ta je spojována s postižením srdce včetně rozvoje koronární aterosklerózy. Tato forma steatózy je stejnou viscerální obezitou, jaká postihuje játra, pankreas, cévní stěnu, a vysvětlení postižení myokardu je pak nejen lokálním působením tuku u srdce, ale i metabolickým syndromem – tedy postižením klíčových orgánů, resp. celého organismu s komplexním aterogenním vlivem.

Novinky v léčbě obezity ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním

V posledních letech byl prokázán pozitivní efekt na výskyt kardiovaskulárních příhod a částečně i u srdečního selhání u řady antidiabetik (některých inkretinových analog a gliflozinů – podrobně v 6). U pioglitazonu, semaglutidu a dulaglutidu je přítomen dokonce efekt na prevenci mozkových příhod. Ve Spojených státech jsou užívána i další antidiabetika a antiobezitika bromocriptin a lorcaserin, která pozitivní kardiovaskulární efekt mají. Bromocriptin v antidiabetické indikaci má kardiovaskulární studii s pozitivním efektem a antiobezitikum lorcaserin má dílčí studie a hlavní kardiovaskulární studie bude publikována pravděpodobně letos (podrobně v 7). Semaglutid je jako injekční antidiabetikum dostupný ve světě i u nás a v tabletové formě ve Spojených státech od října 2019 (tbl. za velmi vysokou cenu 750 USD na měsíc). Injekční i tabletová forma mají již studie u obézních nediabetiků. Liraglutid (s pozitivním kardiovaskulárním efektem prokázaným v diabetologii) se přes vysokou cenu i u nás stává běžným antiobezitikem. Některé glifloziny mají prokázaný pozitivní efekt u srdečního selhání i v nediabetologické indikaci. Probíhá řada studií s užitím některých gliflozinů (obvykle kombinovaných SGLT1 a 2 inhibitorů) jako antiobezitik. Zatím však nejsme schopni odpovědět na otázku, zda výsledky kardiovaskulárních studií s antidiabetiky jsou přenositelné a na obézní nediabetiky (podrobně v 8). Nejasné je i postavení centrálně působícího antiobezitika Mysimby (naltrexon/bupropion). Zde kardiovaskulární studie vycházela v prvních měsících pozitivně a v dalších měsících se již lék jevil jako kardiovaskulárně neutrální (podrobně v 7). Je třeba tedy vyčkat dalších studií.

Novinky v epidemiologii a patogenezi kardiovaskulárních onemocnění u obézních

Kardiovaskulární riziko obézních je vázáno především na abdominální obezitu a metabolický syndrom. Riziko abdominální obezity přináší podobné riziko jako kouření či pravidelný příjem alkoholu. S uvedenými riziky se pravděpodobně násobí (Tab. 1. podle 9).

Tab. 1. Relativní riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na abdominální obezitě, kouření a pití alkoholu (podle 9)

Relativní riziko kardiovaskulární příhody	
nikdy nekouřící + normální obvod pasu	1,0
kuřáci + normální obvod pasu	2,4
abdominální obezita + nikdy nekouřící	1,6
abdominální obezita + kuřáci	5,3
abstinenti + normální obvod pasu	1,0
Pravidelně alkohol + normální obvod pasu	1,6
abdominální obezita + abstinenti	1,8
abdominální obezita + pravidelně alkohol	4,4

Z problematiky paradoxu obezity jsou zajímavé práce, které prokazují nižší mortalitu obézních po sepsi (10). Je přitom známo, že po septických stavech a infekcích výrazně stoupá riziko kardiovaskulárních příhod obecně (11). Z dalších fenoménů vázaných na paradox obezity byl potvrzen lepší funkční stav nemocných s obezitou než štíhlých při dimisi po kardiochirurgickém výkonu (12) i znovu potvrzena lepší životní prognóza obézních při fibrilaci síní (13).

Přibývá prací o epikardiálním, perikardiálním a parakardiálním tuku nejen výzkumných a patofyziologických, ale i prací s klinickým dopadem, které potvrzují význam pro určení kardiovaskulárního rizika (14). Šíře epikardiálního tuku stanovená při echokardiografii může predikovat restenózu ve stentu (15 – Tab. 2).

Tab. 2. Epikardiální tuk a jeho vztah ke stenózám ve stentu (podle 15)

	In stent restenóza	bez restenózy	P
Epikardiální tuk mm	5,5	4,1	p = 0,006
Epikardiální tuk nad 4,7mm	senzitivita	specifita pro restenózu	
	75 %	69 %	

Šíře epikardiálního tuku koreluje také s kalcifikacemi v mitrálním anulu (16). Je zajímavé, že šíře epikardiálního tuku je významně nižší po léčbě statinem (17).

Je otázkou, zda něco z poznatků bude mít terapeutický význam. V léčbě dosud nepoužíváme léky ovlivňující GIP receptor. V brzkém klinickém využití jsou hybridní molekuly inkretinů s funkcí GIP, GLP-1 a glukagonu. Podle experimentů se zdá, že ovlivnění GIP receptoru by mohlo mít pozitivní efekt na kardiovaskulární aparát i epikardiální tuk (18). Zajímavá je studie proteinů CTRP (C1Q/TNF related protein – podrobně v 8). Jde o nové adipokiny, které však mohou vznikat i v myokardu a epikardiálním tuku. Jejich genetické varianty mohou diferencovaně predikovat kardiovaskulární úmrtnost diabetiků. Zároveň však mohou i napomáhat reperfuzi po ischemii myokardu (19). V terapii koronárních příhod budou mít význam v budoucnosti pravděpodobně i léky ovlivňující epikardiální tuk.

Patogeneze endoteliální dysfunkce jako klíčového faktoru aterogeneze u obézních s metabolickým syndromem je komplikovaná (podrobně

např. v 8). Zahnuje negativní vliv adipokinů, snížený pozitivní vliv myokinuů, hyperkoagulaci, inzulinovou rezistenci i ovlivnění NO. Je zajímavé, že právě tyto fenomény včetně redukce tuku ovlivňují inkretinové léky a glihoziny. Právě v těchto skupinách léků je možno hledat nejvíce kandidátů na ovlivňování patogeneze kardiovaskulárních komplikací obezích.

Závěr

Téma kardiovaskulárních komplikací obezity je i nadále kontroverzní. Obezita může před kardiovaskulárním onemocněním chránit nebo rizika nezvyšovat. Pro klinickou praxi je zatím nejdůležitější sledování rozvoje

tzv. komorbidit obezity, které pak kardiovaskulární riziko pacienta výrazně zvyšují. Rozhodně však platí, že i u antiobezitik by měl být i nadále ve studiích sledován kardiovaskulární efekt. To jednak proto, že historie nás poučuje o negativním kardiovaskulárním efektu mnoha antiobezitik (např. sibutraminu či dexfenfluraminu – podrobně v 2), z nich např. diethyl propion hydrchlorid (Tenuate) je stále užíván i v některých evropských zemích. Velmi významně však obezitologii v nejbližších letech ovlivní inkretinová analoga. Pokud by se prokázalo, že jejich kardiovaskulární protektivní vliv na obezní diabetiky je přenositelný na obezní nediabetiky, mohlo by to významně přispět k rozhodnutí o úhradě těchto léků.

LITERATURA

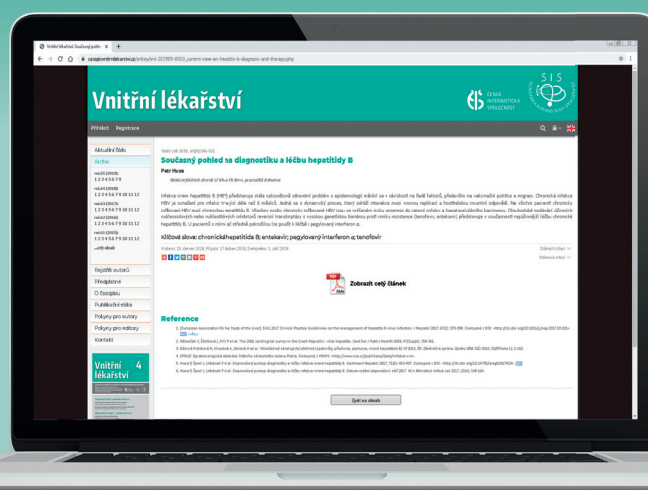
1. Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr; 24(4): 683–689.
2. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu Triton Praha 2015.
3. Svačina Š. Obezita a srdce *Vnitř Lek*. 2014 60(12): 1068–1071.
4. Jee SH, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24; 355(8): 779–787.
5. Stránská Z, Svačina Š. Myokiny hormony svalové tkáně *Vnitř Lek*. 2015 61(4): 365–368
6. Svačina Š. Léčba obezního diabetika *Mladá Fronta Praha* 2018.
7. Svačina Š. Antidiabetika Historie současnost a budoucnost, Axonite, Praha 2016
8. Svačina Š. Jsou metabolická onemocnění příčinou všech nemocí. *Mladá Fronta, Praha* 2019.
9. Luo WS, et al. Interaction of tobacco smoking and alcohol consumption with obesity on cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Coron Artery Dis*. 2019 Dec 19 e-publikace.
10. Mewes C, et al. Favorable 90-Day Mortality in Obese Caucasian Patients with Septic Shock According to the Sepsis-3 Definition. *J Clin Med*. 2019 Dec 24;9(1). e-publikace.
11. Svačina Š. Akutní infekce a riziko infarktu myokardu. *Svět praktické medicíny* 1, 2019, 9–10.
12. Saioth M, et al. Effect of obesity and underweight status on the hospital-acquired functional decline in patients with cardiovascular surgery: an analysis of data from a prospective observational multicenter cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Dec 21. e-publikace.
13. Liu X, et al. The obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation: Evidence from an exposure-effect analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2019 Dec 17. e-publikace.
14. Ueda Y, et al. Association Between the Presence or Severity of Coronary Artery Disease and Pericardial Fat, Paracardial Fat, Epicardial Fat, Visceral Fat, and Subcutaneous Fat as Assessed by Multi-Detector Row Computed Tomography. *Int Heart J*. 2018 Jul 31; 59(4): 695–704.
15. Cabrera-Rego J, et al. Epicardial fat thickness correlates with coronary in-stent restenosis in patients with acute myocardial infarction. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Mar - Apr; 31(2): 49–55.
16. Nabati M, et al. Epicardial adipose tissue and its association with cardiovascular risk factors and mitral annular calcium deposits. *Ultrasound*. 2019 Nov; 27(4): 217–224.
17. Parisi V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1; 274: 326–330.
18. Greenwell AA, Chahade JJ, Ussher JR. Cardiovascular biology of the GIP receptor. *Peptides*. 2019 Dec 5: 170228 e-publikace.
19. Zhao D, et al. Cardiac-derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calcitriol-dependent inhibition of apoptosis. *Cell Death, Dis*. 2018 Jun 20;9(7): 723.

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvitrnilekarstvi.cz

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



Diabetická noha

Robert Bém, Michal Dubský, Vladimíra Fejfarová, Jitka Husáková, Veronika Wosková

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Diabetická noha (Syndrom diabetické nohy – SDN) je závažnou pozdní komplikací diabetu, která je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou, přičemž často vede k amputaci dolní končetiny. Mezi hlavní rizikové faktory vzniku SDN patří neuropatie, infekce a ischemie. Zásadní pro snížení počtu amputací je prevence vzniku ulcerací. Efektivní dispenzarizace a aplikace preventivních opatření, jako jsou vhodné boty a péče o dolní končetiny, může snížit incidenci ulcerací v rámci SDN až o polovinu. Léčba defektů nohy u diabetiků je nákladná, spočívá zejména v odlehčení postižené končetiny, léčbě infekce a ischemie. Opomenuta nesmí být ani lokální léčba a uspokojivá kompenzace diabetu. Odborná péče o tyto pacienty by vzhledem k nutnosti multidisciplinárního přístupu měla být směřována do specializovaných podiatrických ambulancí.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetická noha, amputace.

Diabetic foot

Diabetic foot (DF) is a serious late complication of diabetes associated with high morbidity and mortality, often leading to lower limb amputation. Risk factors for DF include neuropathy, infection, and ischemia. The prevention of ulceration is essential for reducing amputation rate. Effective follow-up of patients and application of preventive approaches such as using of appropriate shoes and foot care can reduce the incidence of ulcerations by up to 50 %. DF treatment is very expensive and includes offloading of the affected foot, treatment of infection and revascularization. Local treatment and satisfactory diabetes control are also very important. Professional care for these patients should be directed to specialized podiatric clinics due to the need for a multidisciplinary approach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot, amputation.

Úvod

Diabetická noha – syndrom diabetické nohy (SDN) je definován jako infekce, ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání nohy spojená s neurologickými abnormalitami a s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin (noha – část končetiny distálně od kotníku) (1, 2). SDN je závažnou pozdní komplikací diabetu, která je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou pacientů a se značnými finančními náklady na léčbu (3, 4). V průběhu života postihuje až 25 % všech pacientů s diabetem, přičemž při současném výskytu diabetu, kdy je postiženo téměř 10 % celé populace (5), se jedná o významné procento populace. Nejzávažnějším následkem SDN je vysoká amputace končetiny, tj. amputace v oblasti bérce či stehna. Amputaci u pacientů s diabetem v 85 % předchází ulcerace nohy (Obr. 1), přičemž 4 z 5 ulcerací jsou způsobeny vnějším traumatem, nejčastěji při nošení nevhodné obuvi (6). Nejeftektivnější léčbou SDN je prevence jejího vzniku. Na prvním místě je třeba identifikovat rizi-

kové pacienty formou pravidelného skríninku a dle stratifikace rizika následně aplikovat účinnou prevenci (7). Prognóza pacientů se SDN je velmi nepříznivá, často srovnatelná se závažnými onkologickými onemocněními (Obr. 2.) (8).

Obr. 1. Neuropatický defekt nohy u pacienta s diabetem



Prevence syndromu diabetické nohy

Na základě diagnostiky rizikových faktorů můžeme pacienty s diabetem zařadit do jedné z kategorií (0–3), od čehož se pak odvíjí frekvence kontrol a samotná preventivní opatření. Stratifikace rizika a doporučená frekvence kontrol dolních končetin u pacientů s diabetem je uvedena v Tab. 1. Dle kategorie rizika SDN je pak třeba následně aplikovat preventivní opatření (7).

Mezi tato opatření patří zejména řádná edukace pacientů stran vhodné obuvi, ponožek a vložek, pravidelná sebekontrola nohou pacientem, hygiena nohou, pravidelné cvičení, pedikúra, uspokojivá kompenzace diabetu, léčba i drobných poranění nohy, a pokud již dojde ke vzniku ulcerace, tak včasná kontrola u odborníka na tuto problematiku (9).

Speciální pozornost se v poslední době věnuje riziku reulcerací (kategorie 3), které jsou zásadním rizikovým faktorem vysokých amputací. Dá se říct, že pacient se zahojenou ulcerací není vyléčen stran SDN, ale pouze v remisi (8).

Rizikové faktory syndromu diabetické nohy a jejich diagnostika

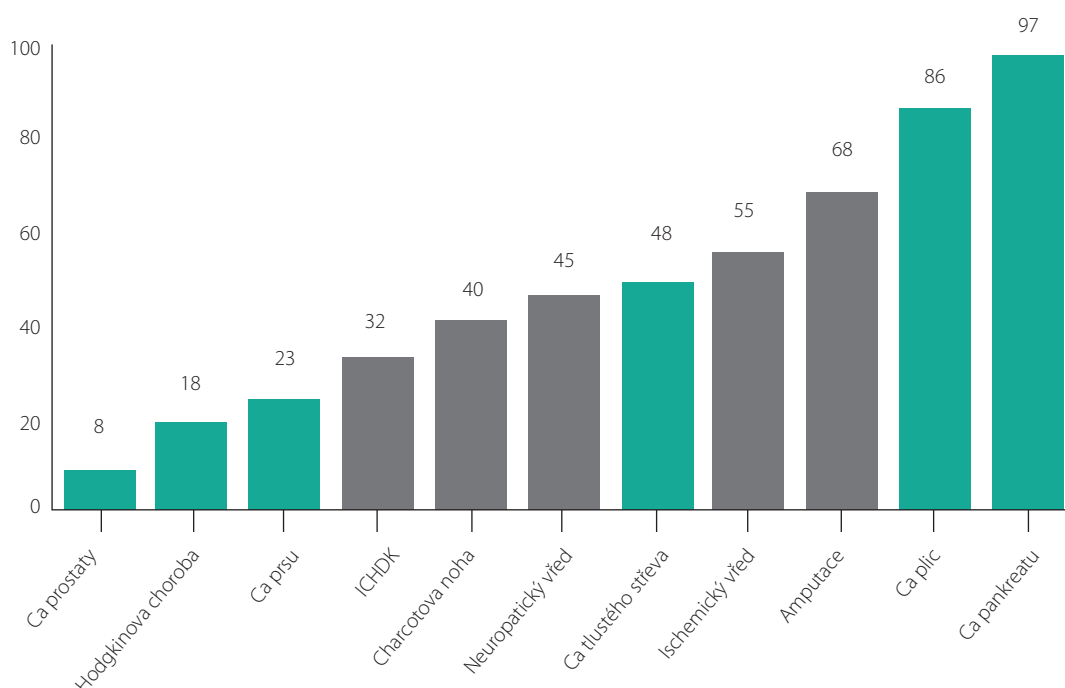
Vznik ulcerací v rámci SDN je nejčastěji podmíněn diabetickou neuropatií a ischemií; diabetická neuropatie byla prokázána u 85–90 % diabetiků s ulcerací, ischemie byla prokázána asi u 45 % pacientů (10). Pokud již dojde ke vzniku ulcerace, pak ta nezřídka bývá komplikována infekcí měkkých tkání nebo i skeletu (osteomyelitis). To už je jen malý krůček k nutnosti provedení amputačního výkonu. Tzv. schody k amputaci jsou znázorněny na Obr. 3.

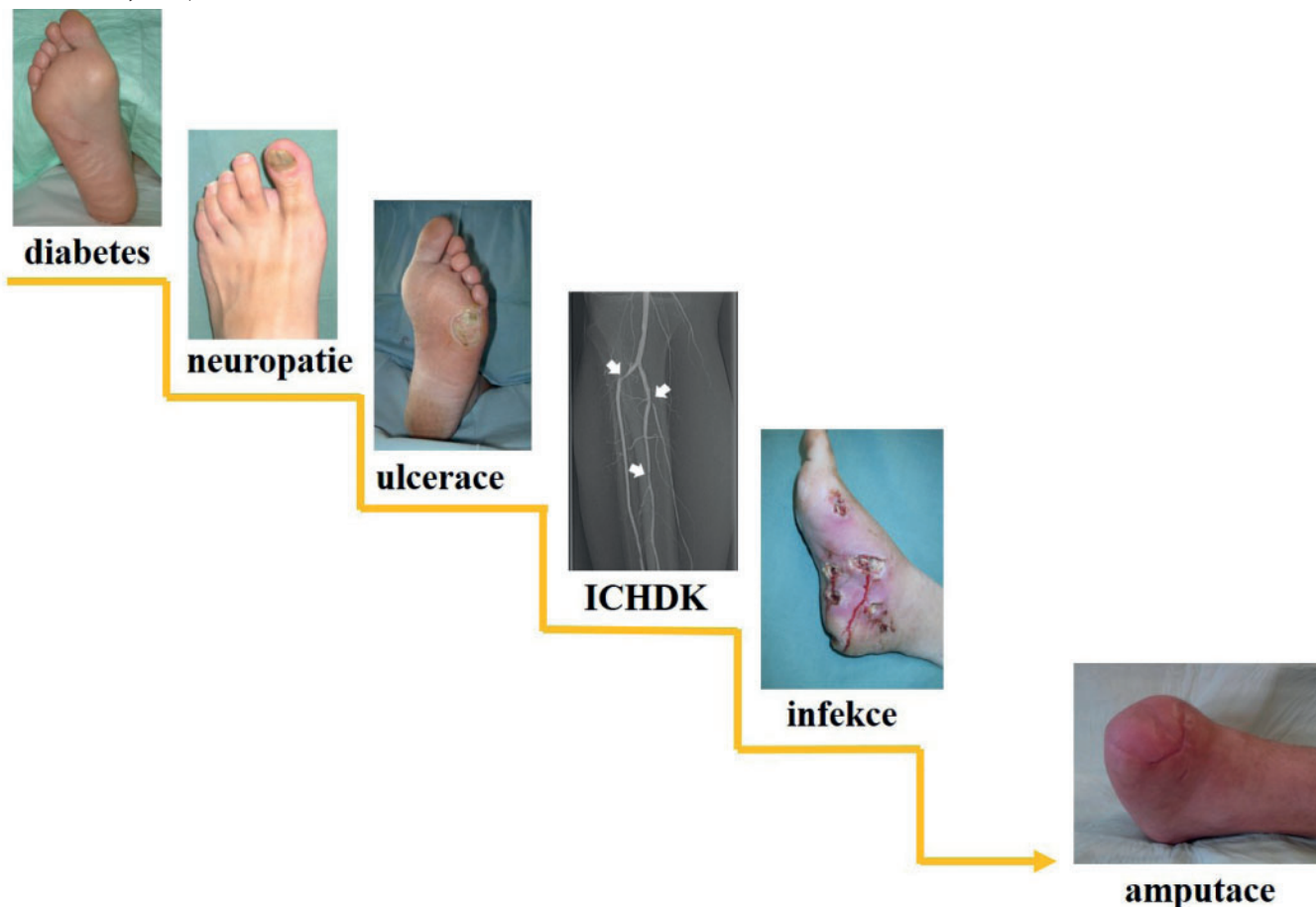
Diabetická neuropatie působí negativně hned několika způsoby. Především dochází k poruše senzoričkových nervů, která vede k necitlivosti na bolestivé podněty, vnímání teploty a tlaku, což působí snadno vznik otlaků z obuvi. Pacienti nezřídka nosí boty, které jsou naprosto nevyhovující, ale pacientem jsou vnímány jako velmi pohodlné. Dále se jedná o smíšenou poruchu senzoričkových a motorických nervů, která vede při svalové dysbalanci mezi flexory a extenzory nohy ke vzniku deformit prstů i celé nohy. Významným

Tab. 1. Kategorizace rizika syndromu diabetické nohy

Kategorie rizika	Charakteristika	Frekvence kontrol	Dispenzarizace	Obuv
0 = nízké riziko	Zachována protektivní citlivost	1x ročně	Praktický lékař/diabetolog	Běžná
1 = střední riziko	Senzoričková neuropatie, bez deformit, bez anamnézy ulcerací a amputací	Každých 6 měsíců	Praktický lékař/diabetolog	Diabetická profylaktická
2 = vysoké riziko	Senzoričková neuropatie, přítomnost deformit, bez anamnézy ulcerací a amputací	Každé 3 měsíce	Diabetolog/podiatr	Diabetická profylaktická/individuální
3 = velmi vysoké riziko	Senzoričková neuropatie, přítomnost ulcerací a amputací v anamnéze, renální insuficience	Každý 1–3 měsíc	Diabetolog/podiatr	Diabetická individuální

Obr. 2. Relativní 5letá mortalita u jednotlivých diagnóz syndromu diabetické nohy a vybraných onkologických onemocnění (8)



Obr. 3. Schody k amputaci

patogenetickým faktorem je i autonomní neuropatie, která působí hyperemii především shuntovou cirkulací. Noha je proto zdánlivě dobře prokrvená, teplá až oteklá, avšak je snížený průtok nutritivními kožními a svalovými kapilárami (11). Diabetická neuropatie se vyšetřuje pomocí Semmes-Weinsteinových monofilament (hmotnost 10 g), kde se hodnotí počet správně lokalizovaných dotyků monofilamenta na noze. Biothesiometr je pak používán ke stanovení vibrační citlivosti na noze. Výsledek je uveden ve voltech (V) a při hodnotě nad 25 V pak hovoříme o těžké periferní neuropatii. Další možností vyšetření periferní neuropatie je např. elektromyografie, skříninkovou metodou může být vyšetření pomocí tzv. Neuropadu.

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je závažnou pozdní komplikací diabetu, která nejenže může vést ke vzniku ulcerací nohy, ale je i velmi častou příčinou amputací. Diabetici s ICHDK mají poškozenou především nutritivní kapilární cirkulaci, kterou nelze ztožňovat s diabetickou mikroangiopatií. Diabetická mikroangiopatie tak nepatří mezi přímé patogenetické faktory SDN. V počátečním stadiu ICHDK nemusí pacient pociťovat žádné příznaky. Později se může ischemie projevit typickým příznakem – klaudikačními bolestmi, které jsou u pacientů s diabetem poměrně vzácné. Příčinou je diabetická neuropatie a odlišná lokalizace stenóz. Diabetes je spojen s aterosklerotickými změnami lokalizovanými na dolních končetinách především ve femoropopliteální a podkolenní oblasti; na rozdíl od jiných rizikových faktorů (kouření, hypertenze), které postihují oblast

aorto-ileo-femorální (12). K diagnostice ICHDK se nejvíce používá měření periferních tepenných tlaků Dopplerem (index kotník/paže – normální rozmezí je 0,8–1,2), transkutánní kyslík (T_{cp}O₂) na dorzu nohy a palcové tlaky. Standardem pro diagnostiku ICHDK, zejména před intervenčními cévními výkony (perkutánní transluminální angioplastikou – PTA, bypasseem), u pacientů s diabetem je MR či CT angiografie.

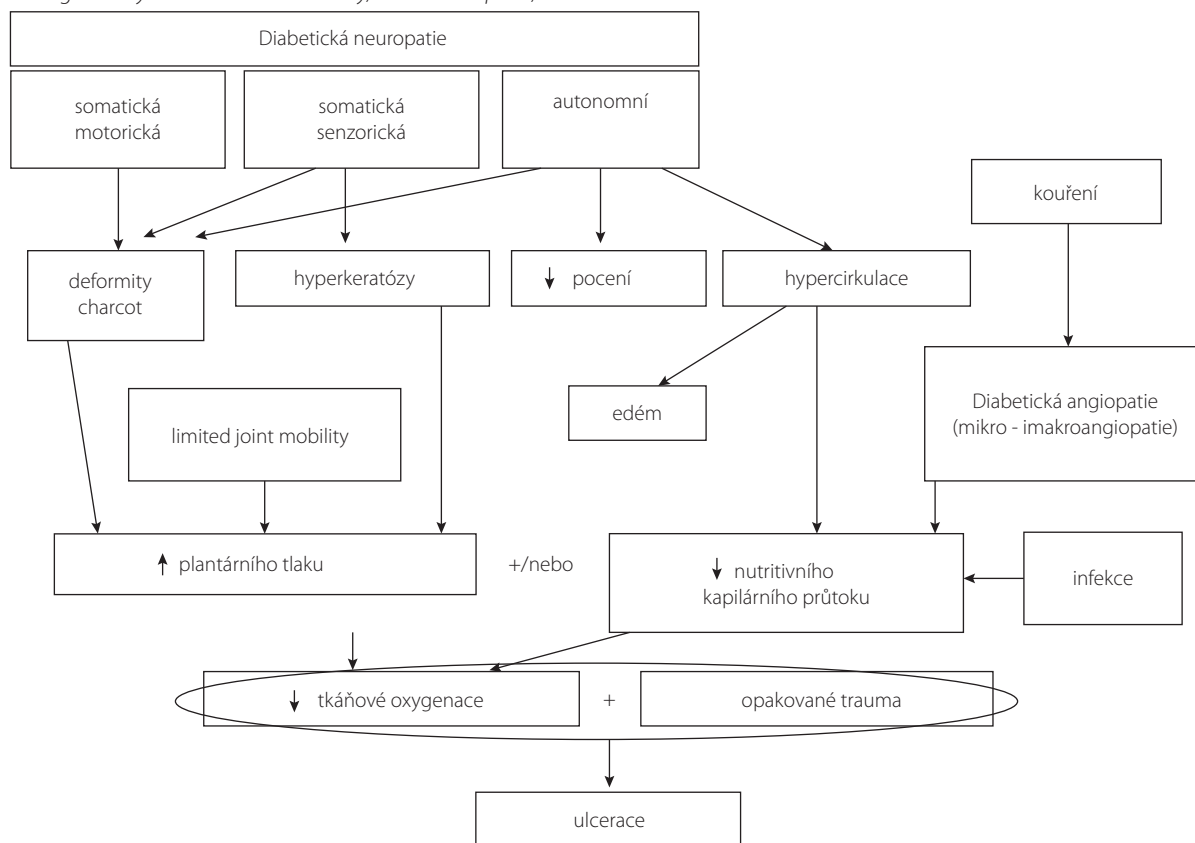
Dalšími rizikovými faktory SDN jsou zvýšená kožní teplota, limitovaná pohyblivost kloubů, nevhodná obuv, deformity nohou, ulcerace v anamnéze, předchozí chirurgické zákroky (amputace) na dolních končetinách a další přidružené diabetické komorbidity (např. diabetická retinopatie a nefropatie). Schéma patogeneze SDN je uvedeno na Obr. 4.

Léčba

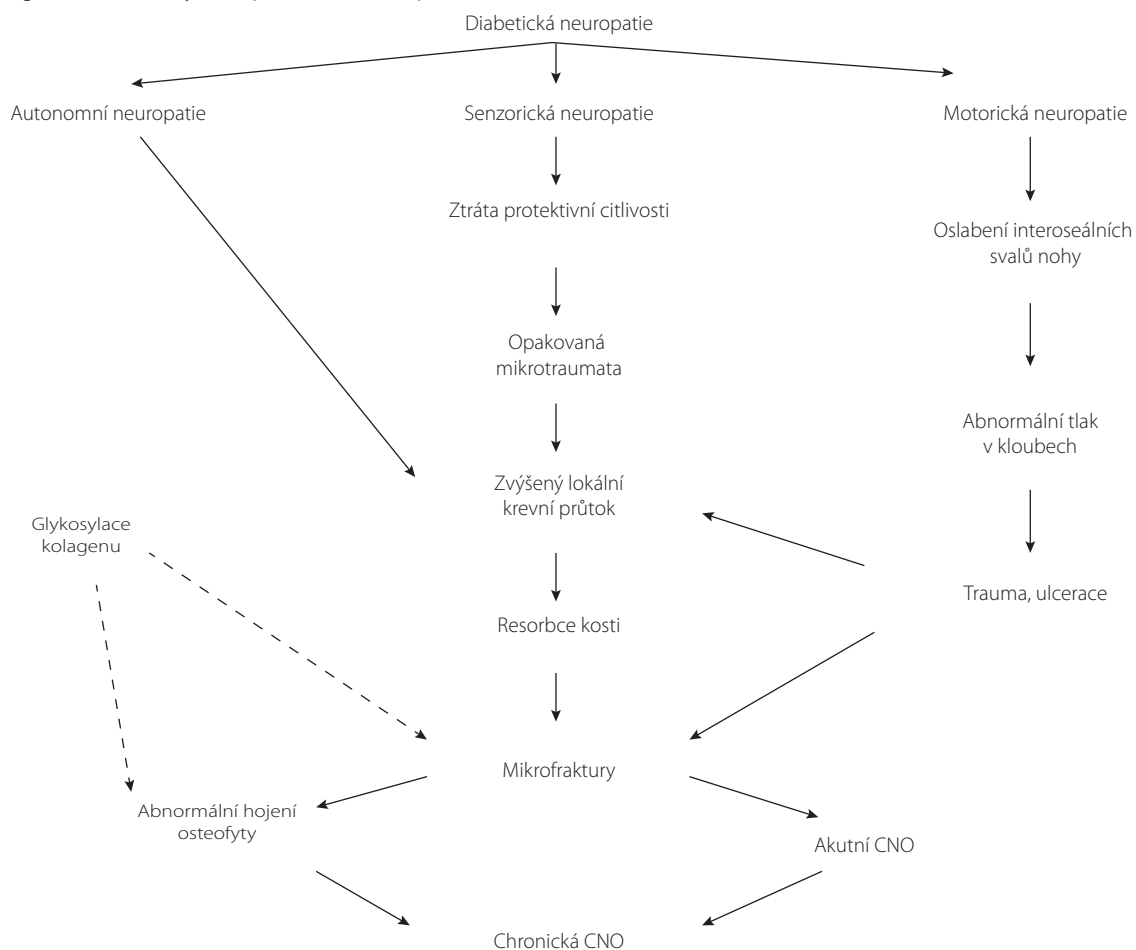
Léčba syndromu diabetické nohy je často obtížná a její úspěšnost velmi závisí na jejím včasném zahájení. Základem je multidisciplinární přístup (13).

Mezi nejdůležitější opatření při léčbě diabetických ulcerací je jejich maximální odlehčení. Bez odstranění tlaku na ulceraci je hojení velmi obtížné, prodlužuje se významně jeho délka a je vysoké riziko přechodu akutního defektu do chronického stadia (14). Terapie chronického defektu je pak mnohem náročnější, nezdědka pak vyžaduje delší a nákladnou terapii. K odlehčení defektů využíváme celou řadu opatření a pomůcek. Mezi tyto pomůcky patří terapeutická obuv, kontaktní semirigidní fixace, ortézy, které se používají současně

Obr. 4. Patogeneze syndromu diabetické nohy, úloha neuropatie, ischemie a infekce



Obr. 5. Patogeneze Charcotovy neuropatické osteoartropatie



s podpažními berlemi. Zvláštní skupinu tvoří speciální odlehčovací vložky, individuálně vyrobené dle typu a lokalizace defektu, které pak můžeme vložit do terapeutické obuvi nebo ortézy. Při výskytu defektů na obou dolních končetinách je nutné odlehčení pomocí pojízdných vozíků. Ve zvláštních případech indikujeme klid na lůžku. Pacienti s diabetickými ulceracemi nohy nesmí chodit bez prostředků zajišťujících úplné odlehčení ulcerace. Užívání pomůcek k odlehčení je nutné i v domácím prostředí; studie ukazují, že pacienti v domácím prostředí nachodí přibližně stejnou vzdálenost jako při pohybu mimo domov, přičemž míra aktivity je přímo úměrná riziku ulcerace (15).

U pacientů s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin a nehojící se ulcerací nohy je možností volby provedení angioplastiky (PTA) nebo periferního by-passu, v poslední době je i možnost léčby pomocí kmenových buněk (16). V případě přítomnosti známek infekce (otok, erytém, patologická sekrece z rány, zvýšená lokální teplota) je nutno zahájit adekvátní antibiotickou terapii – nejprve empirickou, posléze dle klinického obrazu a výsledku kultivace z rány cílenou (17). Léčba osteomyelitis (OM) u SDN je značně problematická a v současné době nejsou jasné doporučené postupy. Konzervativní léčba zahrnující zejména dlouhodobé podávání antibiotik je velmi zdoluhavá a nezřídka stejně končí amputačním výkonem. K této léčbě jsou indikováni pacienti s první atakou OM, s dobrou citlivostí na ATB léčbu při uspokojivém prokrvení nohy a motivovaní spolupracující pacienti. Při selhání konzervativní terapie je indikováno chirurgické řešení – odstranění postižené kosti (resekce nebo amputace) (18).

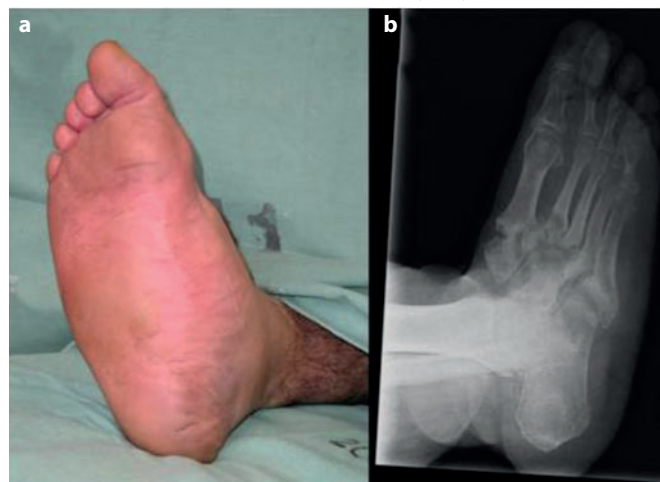
Další nezbytnou součástí terapie diabetických ulcerací je lokální léčba. V první fázi je nezbytný debridement – očištění rány a snížení hyperkeratóz. Podle typu rány pak přikládáme vhodné krytí. V současné době existuje celá řada typů krytí – inertní, antiseptické, hydrogely, algináty, hydrokoloidy, pěny (polyuretany), silikony, vlákna. Volba správného krytí pak může přispět k urychlení hojení ulcerace. Mezi moderní lokální léčbu patří léčba larvami, lokálním podtlakem, ozónem, chladnou plazmou či biologickými kryty (19–21).

Nesmí být opomenuta na léčba edémů, kompenzace diabetu a léčba dalších onemocnění ovlivňujících hojení.

Charcotova neuropatická osteoartropatie

Charcotova neuropatická osteoartropatie je chronické, progresivní onemocnění kostí a kloubů nohou vznikající na podkladě neuropatie (Obr. 5.) (22). Nejčastější příčinou periferní neuropatie je právě diabetes. V akutním stadiu onemocnění je noha oteklá, zarudlá a se zvýšenou kožní teplotou, málokdy je končetina bolestivá (Obr. 6.). V tomto stadiu často není stanovena správná diagnóza, takže u řady pacientů dochází ke vzniku závažných deformit nohy. Základní diagnostickou metodou je čtyřfázová dynamická scintigrafie skeletu, popř. magnetická rezonance. Diagnostika pomocí RTG vyšetření je pozdní, často až ve stadiu komplikací (dislokace, fraktury) (23). Terapie se liší v jednotlivých stadiích podle aktivity onemocnění. Léčba aktivního stadia Charcotovy neuropatické osteoartropatie spočívá zejména v maximálním odlehčení postižené končetiny. V některých případech je indikována antire-

Obr. 6. Aktivní Charcotova noha (a), RTG nález s typickým postižením skeletu (b)



sorpční terapie, vždy za vyšetření parametrů kostního metabolismu (24). U pacientů s nestabilitou nohy je indikována stabilizace skeletu pomocí zevní či vnitřní fixace hřeby (25). Léčba pacientů s CNO, zejména v akutním stadiu, musí být zahájena co nejdříve. Léčba je často zdoluhavá (nejčastěji trvá 3–12 měsíců) a klade velké nároky na spolupráci pacienta. U pacientů v chronickém stadiu onemocnění se musí dbát zejména na prevenci vzniku ulcerací, zvláště pak u pacientů s deformitami. Za předpokladu včasné diagnózy a vhodné terapie se může deformitám zcela předejít. U těchto pacientů je indikována profylaktická obuv, u pacientů s deformitami speciální ortopedická, která nemá za cíl korigovat deformitu, ale redukovat plantární tlaky na plosce. V ojedinělých případech může CNO postihnout kteroukoliv část skeletu – kolenní kloub, páteř, kyčelní kloub apod.

Organizace péče o pacienty se SDN v rámci České republiky

Komplexní péče o pacienty se SDN je zajišťována především podiatrickými ambulancemi nejčastěji vedenými diabetologem. V současné době je v České republice evidováno celkem 33 těchto ambulančí, přičemž seznam těchto ambulančí je uveden na webových stránkách České diabetologické společnosti (www.diab.cz). Vzhledem k vysokému počtu pacientů s diabetem v populaci je zřejmé, že k zajištění adekvátní péče je potřeba jedné podiatrické ambulance na 100 tisíc obyvatel, což např. v podmínkách ČR znamená potřebu 100 podiatrických ambulančí. Kritéria vzniku podiatrických ambulančí (personální zajištění, vybavení i návaznost na další odbornosti) jsou definovány výběrem České diabetologické společnosti. Pravidelně probíhá hodnocení kvality a dostupnosti péče pomocí vnitřních a vnějších auditů, které probíhají každé dva roky.

Závěr

Syndrom diabetické nohy je významný faktor podílející se na morbiditě a mortalitě pacientů s diabetem. Je proto nezbytné aktivně vyhledávat rizikové pacienty a případně včas zahájit adekvátní terapii, abychom předešli relativně vysokému počtu amputací u pacientů s diabetem, a tím i snížení kvality jejich života.

Literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Diosmin/hesperidin – spolupracující tandem nebo je diosmin klíčový a hesperidin jen neúčinnou příměsí?

Debora Karetová¹, Josef Suchopár², Jan Bultas³

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha

²INFOPHARM, Praha

³Farmakologický ústav 3. LF UK Praha

S příchodem nových monokomponentních venofarmak obsahujících flavonoid diosmin vznikla potřeba zodpovědět otázku terapeutické ekvivalence široce užívané mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) obsažené v přípravku Detralex a zaváděných venofarmak monokomponentních.

Experimentální práce dokládají, že každá z dvou dominantních složek, tj. diosmin i hesperidin, má svůj specifický a nezměnitelný farmakodynamický efekt. Doložen je i vzájemný synergistický efekt např. v antiexudativním působení. Klinické práce byly prováděny vesměs s MPFF, v této formě byl jednoznačně doložen efekt. Naopak výsledky prací dokládajících účinek samotného diosminu jsou rozporuplné. Vzájemné srovnání pak v žádné ze studií nepotvrdilo ekvivalenci MPFF a diosminu monokomponentního. Tuto skutečnost jednoznačně odráží i platné doporučené postupy, kdy užití MPFF při chronické žilní nemoci je jednoznačně doporučeno (evidence 1 se silou důkazů B), naopak pro monokomponentní diosmin je konstatováno, že léčba může být zvážena (2C).

Lze uzavřít, že experimentální i klinické práce dokládají, že pouze komplex biologicky aktivních flavonoidů – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – má doklad o účinku a je doporučen platnými léčebnými postupy.

Klíčová slova: mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, diosmin, hesperidin, chronická žilní choroba, ekvivalence.

Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only?

With the advent of novel monocomponent venoactive drugs containing the flavonoid diosmin, the need has arisen to answer the question of therapeutic equivalence of the widely used micronized purified flavonoid fraction (MPFF) contained in Detralex and of the currently introduced monocomponent venoactive drugs.

Experimental work provides evidence that each of the two dominant components, i.e. diosmin and hesperidin, has its specific and distinctive pharmacodynamic effect. There is also evidence of a mutual synergistic effect, e.g. in antiexudative action. Clinical studies have been carried out with MPFF for the most part, and effect has clearly been established in this particular form. Conversely, the results of studies documenting the effect of diosmin alone have been conflicting. Mutual comparisons failed to confirm equivalence of MPFF and monocomponent diosmin in any of the studies. This fact is clearly reflected in the relevant guidelines where the use of MPFF in chronic venous disease is recommended unequivocally (level of evidence 1 and strength of evidence B) while, in the case of monocomponent diosmin, it is stated that treatment can be considered (2C). It can be concluded that both experimental and clinical studies document that only a complex of biologically active flavonoids – a micronized purified flavonoid fraction – has evidence of effect and is recommended by relevant guidelines.

Key words: micronized purified flavonoid fraction, diosmin, hesperidin, chronic venous disease, equivalence.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., dkare@lf1.cuni.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 97–103

Článek přijat redakcí: 16. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2020

Tento článek by neměl být, řečeno slovy emeritního ředitele Medical Tribune Mgr. Jaroslava Hořejšího, „věšákem na reklamu“, ale analýzou situace kolem venoaktivních flavonoidů, a sice pohledem angiologa, farmakologa a farmaceuta. Podnětem k napsání tohoto přehledu je názor zástupců některých farmaceutických firem, kteří v rámci uvedení monokomponentního flavonoidu diosminu přicházejí s tvrzením, že druhá, hesperidinová složka (tj. hesperidin, diosmetin, isorhoifolin a linarin) v kombinovaném přípravku (Detralex®) je jen „nečistotou“, která vlastní farmakodynamický účinek nemá, a jediným farmakologicky účinným flavonoidem je diosmin.

Chronické žilní onemocnění je častou chorobou – v různé míře postihuje téměř tři čtvrtiny dospělých žen a polovinu mužů. Jeho význam spočívá zejména ve zhoršení kvality života v celém spektru klinické manifestace: od bolestivých i méně specifických projevů v časných fázích, po varikózní změny a jejich komplikace. Dominujícím patofyziologickým momentem je přítomnost žilní hypertenze – při insuficienci chlopninového systému nebo omezené průchodnosti hlubokých žil, nebo selhání podpůrných mechanismů důležitých pro žilní návrat. Vedle hemodynamických a anatomických změn vede chronická žilní insuficience k aktivaci řady reparačně-zánětlivých změn, které jsou zpravidla zodpovědné za průvodní algické projevy, za vlastní progresi onemocnění a spolu s krevní stázou i za případné trombotické komplikace.

V rámci reparačně zánětlivé (imflamazomové) kaskády jsou hypoxií aktivovány četné faktory (hypoxií indukovaný faktor – HIF, vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF aj.) iniciující proliferaci vasa vasorum (Obr. 1). Leukocytární metaloproteinázy pak poškozují elastickou a kolagenní složku žilní stěny a přispívají k remodelaci – vzniku dilatace a tortuosity. Konečně celá kaskáda aktivovaných zánětlivých cytokinů, interleukinů a růstových faktorů iniciuje jak nekrotické, tak apoptotické pochody (1). Vazoaktivní, resp. venofarmakologická léčba pak ovlivňuje tento proces útlumem pochodů proteolytických, prozánětlivých a protrombotických, naopak mechanismy hojení musí zůstat zachovány. Léčiva z oblasti flavonoidů (polyfenolických molekul rostlinného původu) či glykosami-

noglykanů (komplexních sacharidů s navázanou aminoskupinou) typu heparanů a dermatanů splňují řadu těchto vlastností.

Flavonoidy jsou důležitými modulátory celé řady biologických funkcí v rostlinné říši, mají antioxidační efekt, kontrolují reparační a proliferaci pochody, konkrétně odpovídají za obranyschopnost rostlin proti virům, bakteriím, plísním a nádorovému bujení. Není tak divu, že i v živočišné říši ovlivňují řadu biologických funkcí. Mechanismem jejich působení je modulace aktivity celé řady enzymů a cytokinů. Ze skupiny asi 60 bioflavonoidů je nejlépe dokumentován efekt diosminu kombinovaného s hesperidinovou frakcí (tzv. mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – MPFF). Právě na biologický efekt těchto flavonoidů se zaměříme. Z ostatních venofarmak do skupiny bioflavonoidů patří i jiné látky, konkrétně rutosidy. Řada flavonů je též účinnými látkami heřmánku, ginkgo biloba a řady jiných fytofarmak.

Prevence i léčba žilní insuficience je postavena zejména na úpravě životosprávy, kompresní léčbě, intervenčních a chirurgických přístupech a na farmakoterapii. Ta je reprezentována vazoaktivními léčivy, tradičně označovanými jako venofarmaka. Po desítky let venofarmaka používáme především jako součást léčby při obtížích provázejících chronickou žilní nemoc s cílem zmírnit řadu nepříjemných příznaků, důležitá jsou i při žilních ulceracích (bércových vředech) ke zrychlení hojení defektů, užíváme je i jako přídatnou léčbu u akutních trombóz povrchových žil nebo k urychlení léčby iritovaných či trombozovaných hemoroidálních žil. Tyto látky původu přírodního, semisyntetického i zcela syntetického, působí v různé míře jedním či více mechanismy účinku – protizánětlivě, zvýšením žilního tonu, snížením propustnosti a lomivosti kapilár, zlepšením stavu mikrocirkulace (zvýšením deformability erytrocytů či snížením aktivace leukocytů) nebo příznivým ovlivněním lymfatické drenáže. Doklady o objektivním působení u řady přípravků chybí.

Z těchto důvodů byl v posledních letech vypracován přehled doložených účinků jednotlivých léčivých substancí (Tab. 1.), který byl včleněn do

Tab. 1. Souhrn doporučení pro podávání venofarmak podle systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) dle Doporučení pro léčbu chronických žilních chorob z roku 2018 (24).

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro užití	Průkaz účinku	Síla důkazů
Úleva symptomů chronického žilního onemocnění u nemocných v třídách dle CEAP: C0s – C6s	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)	silné	střední	1B
	nemikronizovaný diosmin nebo syntetický diosmin	slabé	slabý	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt z jírovce maďalu (koňský kaštan, <i>Aesculus hippocastanum</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z listnatce ostnitého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	slabý	slabý	2C
	jiná venofarmaka	slabé	slabý	2C
Hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), přídatně ke kompresi a lokální léčbě	MPFF	silné	střední	1B

platných doporučených postupů (2–4). Jak je patrné z tabulky, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce obsahující diosmin a hesperidinovou frakci, má v indikaci úpravy příznaků chronické žilní nemoci nejsilnější doporučení pro užití, tj. v kategorii 1, a silný či středně silný průkaz účinku v kategorii A či B. V indikaci hojení žilních ulcerací (v kombinaci s lokální a kompresní léčbou) je uváděna jako jediná účinná léčba (v kategorii IB). Samotný nemikronizovaný či syntetický diosmin má doporučení pro užití jen slabé, stejně tak je velmi slabý průkaz účinku (kategorie 2C).

Jsme tedy v situaci, kdy fixní kombinace mikronizovaného diosminu s hesperidinovou frakcí (MPFF) má nejvyšší doporučení pro užití na základě kvalitních a konzistentních klinických studií, kdežto samotný diosmin, zejména není-li mikronizován, má doporučení pouze na úrovni „možno zvážit použití“. To znamená „bez jasných dokladů o efektu“. Je tedy mezi hesperidinem a diosminem rozdíl ve farmakologickém účinku, který vede k synergistickému působení? Nebo je hesperidin skutečně jen neúčinný „balast“ a veškerý efekt je dán diosminem?

a) Má hesperidin vlastní farmakodynamický účinek?

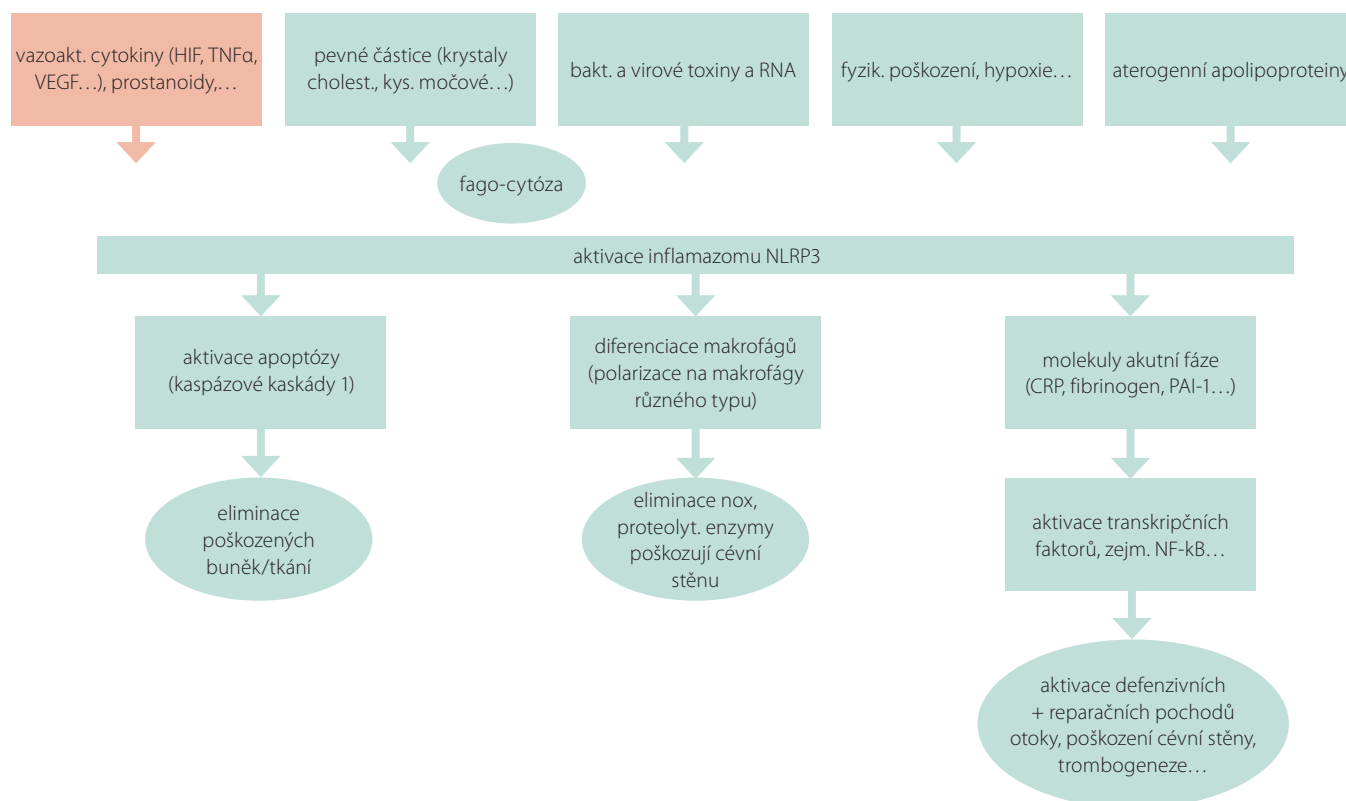
Hesperidin (HSD) a jeho aglykon – hesperetin (HST), jsou dva flavonoidy z citrusů, které do sebe vzájemně přecházejí. Proto je nutno uvažo-

vat, že jejich biologické vlastnosti jsou stejné a označujeme je HSD/HST. Zcela novým poznatkem je významný vliv HSD/HST v inhibici zánětlivých reakcí. Toho je docíleno přímým zásahem do imflamazomové kaskády. Vlastní zánět (tedy zánětlivé reparační pochody) se výrazně podílí na klinických projevech chronické žilní nemoci, resp. žilní insuficience. Regulační cytokiny typu tumor necrosis faktoru α (TNF α), interleukinů (zejm. IL1- β a IL6) a další působky aktivují „efektory“, tedy proteiny označované jako molekuly akutní fáze. Mezi tyto proteiny patří zejména C-reaktivní protein (CRP), který aktivuje zánětlivou odpověď tkání, tkáňový faktor aktivující mimo jiné trombogenezi (TF – tissue factor), či inhibitor plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1), který tlumí fibrinolýzu (Obr. 1).

Z předloženého obecně přijatého schématu je možno odvodit, že jak potlačení zánětlivé reakce, tak zásah do hemostázy (potlačení trombogeneze a normalizace trombolýzy) má v chronické žilní insuficenci zásadní význam, a sice jak pro mikrocirkulaci a riziko edému tkání, tak pro riziko trombotizace. Doklady o inhibici regulačních cytokinů (interleukinů i TNF α) a nejdůležitějšího efektoru zánětlivé kaskády – CRP – po podání hesperidinu je doložen jak daty experimentálními, tak klinickými studiemi.

Experimentální studie dokládají, že hesperidin inhibuje jak řadu cytokinů (zejm. TNF α a interleukiny 1 a 6), tak vazoadhezivních molekul (selektin, intercelulární či vaskulární adhezní molekuly ICAM, resp. VCAM). Tyto

Obr. 1. Význam aktivace zánětlivé kaskády (inflamazomu NLRP3) v etiopatogenezi chronické žilní insuficience. Celá řada nox – hypoxie, vzestup žilního tlaku, infekce, aterogenní lipoproteiny (resp. jejich apolipoproteiny) či poškození cévní stěny s uvolněním cytokinů, prostanooidů a dalších mediátorů vede k aktivaci obecné reakce na poškození – k aktivaci inflamazomu NLRP3. Dochází k aktivaci apoptotické kaskády, která na jedné straně odstraní poškozené buňky, nicméně může vést k úbytku buněčných elementů v cévní stěně. Aktivace a diferenciace makrofágů vede mimo jiné k uvolnění řady proteáz, elastáz a kolagenáz, které pak žilní stěnu přímo poškodí. Poslední reakcí je aktivace molekul akutní fáze, zejména C-reaktivního proteinu. Ten, vedle toho, že aktivuje komplement a umožní opsonizaci bakterií, dále propaguje zánětlivou reakci a poškozuje endotelie i ostatní složky žilní stěny. Fibrinogen a inhibitor plasminogenového aktivátoru 1 pak mají protrombotický efekt. Aktivace mitotické reakce, zejména nukleárního transkripčního faktoru κ B, iniciuje přestavbu žilní stěny. Výsledkem je pak oslabení žilní stěny, varikózní přeměna, tortuozita a trombotická pohotovost.



Vysvětlivky: HIF – hypoxií indukovaný faktor, VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor, TNF α – tumor necrosis faktor α , CRP – C-reaktivní protein, PAI-1 – inhibitor plasminogenového aktivátoru, NF κ B – nukleární transkripční faktor κ B

molekuly výrazně ovlivňují expresi biologicky vysoce aktivních glykosaminoglykanů, významné složky endoteliálního povrchu. Jejich přítomnost (jako heparany a dermatany) je nutná k zachování nesmáčivosti endotelu (antitrombotické působení), k regulaci proliferace buněčných složek cévní stěny (reparace defektů) a k zajištění defenzivních pochodů (např. obrana proti infekci či metastazování nádorů).

Podobně hesperidin tlumí celou řadu regulačních mechanismů počínaje nukleárním transkripčním faktorem spouštějícím celou kaskádu imflamazomu – tj. faktorem NF- κ B, tlumí expresi inducibilní NO-syntázy (iNOS) v místě zánětlivé reakce a inhibuje prozánětlivou cyklooxygenázu 2. typu (COX-2) a snižuje expresi prozánětlivých kináz typu MAPK (mitogen-activated protein kinases). Dominantní klinický význam má zřejmě inhibice COX-2, enzymu syntetizujícího vazodilatační prozánětlivé prostaglandiny, které vedle aktivace imflamazomu aktivují též bolestivé podněty. Následné snížení nabídky molekul akutní fáze, konkrétně CRP, vede k potlačení zánětu na více úrovních (5–8). Jednotlivá místa působení jsou uvedena na Obr. 2.

Platnost těchto pozorování u člověka byla potvrzena v klinických studiích provedených na zdravé populaci i v subpopulacích, kdy jsou molekuly akutní fáze aktivované (9). Takovými populacemi jsou diabetici, nemocní s aterosklerotickou příhodou či s metabolickým syndromem (10–12). Doklad o tom, že se jedná skutečně o efekt hesperidinu, byl podán ve studii, kdy změny sledovaných zánětlivých cytokinů významně korelovaly s plazmatickou hladinou hesperidinu (13).

Můžeme tedy uzavřít, že hesperidin má vlastní farmakodynamický účinek, konkrétně *snižuje nežádoucí zánětlivou reakci provázející žilní insuficienci a nepřímo zasahuje též do aktivace hemostázy a fibrinolýzy.*

b) Jaký je farmakodynamický efekt monokomponentního diosminu?

Též druhý biologicky aktivní flavonoid – diosmin – má celou řadu farmakodynamických účinků. Účinek diosminu je převážně zprostředkovaný jeho metabolitem – aglykonem diosmetinem. Jak v experimentu, tak v klinických studiích byl doložen protizánětlivý, antitrombotický účinek. Dále doložen antiexudativní efekt vedoucí k resorpci případných edémů tkáně (14–16).

Effekt MPFF, tedy kombinace diosmin/hesperidinová frakce, dokládá řada studií, často studií velmi kvalitních. Naproti tomu monokomponentnímu diosminu dosud velká pozornost věnována nebyla. Není dostupná žádná in extenso publikovaná studie, která by srovnávala účinek diosminu proti placebo. Jediná studie s názvem EDEN byla v r. 2013 přednesena pouze ve formě přednášky a in extenso nebyly výsledky studie dosud publikovány (17). Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná studie sledovala efekt diosminu 600 mg 1x denně (tedy v dávce nižší, než je doporučena) na ústup „bolestivých potíží“ u téměř 400 nemocných s chronickou žilní nedostatečností. Primárním cílem byla změna bolesti měřená na vizuální analogové škále pro hodnocení bolesti venózní etiologie. Výsledky neukázaly statisticky významný rozdíl v účinnosti ve srovnání s placebem. Nutno však zdůraznit, že v této studii byl diosmin poddáván a léčba trvala jen 28 dnů, tedy nelze říci, že léčba byla prováděna lege artis. Hodnota studie je tak malá.

Druhou studií je recentně publikovaná práce, bohužel nekontrovaná, která sledovala efekt diosminu v dávce 2x 600 mg na cytoky-

účastníci se zánětlivé kaskády – imflamazomu a na řadu růstových faktorů (18). Po tříměsíční léčbě u 35 nemocných s žilní insuficiencí došlo k významnému poklesu tumor necrosis factor α (TNF α), vascular endothelial growth faktoru (VEGF-A a VEGF-C), fibroblast growth faktoru 2 (FGF2) a interleukinu 6 (IL-6). Ze subjektivních ukazatelů došlo k mírné redukci otoků dolních končetin (obvod kotníku poklesl z 31,5 cm na 29 cm) a asi polovina nemocných udávala zmírnění bolestí. I přes absenci kontrolní skupiny je, podobně jako u hesperidinu, doložen protizánětlivý účinek diosminu, pokles koncentrace sledovaných markerů zánětu byl skutečně významný. Např. v případě TNF α klesla koncentrace na 30 % výchozích hodnot. Naproti tomu efekt na klinické parametry, s ohledem na otevřenou a nekontrovanou studii, přesvědčivý není. Místa působení jednotlivých faktorů uvedena na Obr. 2.

Shrneme-li, pak je dobře doložen protizánětlivý a protektivní efekt diosminu při standardním dávkování, nicméně nelze říci, že by byl doložen efekt na otoky a bolestivé příznaky provázející chronickou žilní insuficienci.

c) Liší se efekt samotného diosminu od diosminu v kombinaci s hesperidinovou frakcí (MPFF)?

Tato otázka je významná, v řadě případů jsme svědky, že teprve kombinace dvou léčiv vede k validnímu efektu.

Experimentální studie sice nemusí odpovídat klinické praxi, nicméně většina dokladů o farmakologických účincích léčiv je získána v laboratořích v pracích na zvířeti. Dostupná je práce na křečcích, kde autoři porovnávali antiexudativní efekt samotného diosminu a efekt jednotlivých složek MPFF (diosminu, hesperidinu, isorhoifolinu a linarinu). Experimentálně sledovaný efekt odráží klíčový efekt klinický. Závěrem článku autoři shrnují výsledek: „Hesperidin, linarin a isorhoifolin, každý samostatně měl antiexudativní účinek větší než diosmin. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce snižuje permeabilitu více než kterákoli ze složek podaných samostatně a lze předpokládat, že flavonoidy obsažené v MPFF mají synergistický účinek“ (19).

Jsou dostupné tři studie porovnávající diosmin proti kombinaci diosminu s hesperidinovou frakcí (MPFF), všechny z devadesátých let minulého století. Jediná, zcela nedávná studie, bohužel nebyla dosud zveřejněna, byť uběhly téměř dva roky od ukončení. Jak tomu bývá v podobných případech, příčinou zprodnění mohou být rozpaky nad získanými výsledky. Podívejme se však na výsledky dosavadních studií.

První dvojitě zaslepená randomizovaná studie zahrnovala 90 pacientů s chronickou žilní insuficiencí (20). Jedné podskupině pacientů byl podáván nemikronizovaný diosmin v dávkách 1 000 mg denně a druhé podskupině pacientů byla podávána MPFF v dávkách 1 000 mg denně, a to po dobu průměrně 28 dnů. Byly sledovány „funkční klinické příznaky“, tj. pocit tíhy, bolesti aj. v dolních končetinách, údaj o edému získán měřením obvodu kotníku, průtokové parametry získány pletysmografickým vyšetřením s 20, 40 a 60 mm Hg žilní okluzí. Vedle účinnosti byla sledována též tolerance terapie. Podávání MPFF bylo v hodnocení parametru „zmenšení obvodu kotníku“ i v objektivně zjištěných hodnotách žilní perfuze při pletysmografii statisticky významně účinnější než podávání diosminu, stejně tak byla lepší spokojenost účastníků studie s efektem léčby měřené ústupem potíží. Všechny uvedené ukazatele byly při léčbě MPFF (proti nemikronizovanému

diosminu) významně statisticky lepší na 99% hladině významnosti ($p < 0,01$). Tolerance obou léčebných postupů byla srovnatelná.

Obdobná dvojitě zaslepená randomizovaná studie porovnávala diosmin a MPFF, podávané dávky byly stejné jako ve studii předchozí, sledováno bylo měření obvodu kotníku, pletysmografické parametry s 20, 40 a 60 mm Hg žilní okluzí a tolerance terapie (21). Též v této studii bylo podávání MPFF v ovlivnění edému v oblasti kotníku statisticky významně účinnější než podávání diosminu ($p < 0,01$).

Třetí studie zahrnovala 69 pacientů. Stejně jako v obou předešlých se jednalo o dvojité slepou, randomizovanou studii (22). Tato studie je pouze citována různými autory, nelze ji však in extenso dohledat na relevantním zdroji informací (není obsažena ani v databázi Medline, ani v databázi Embase). Zde byly dávky odlišné, řídily se doporučenými dávkami výrobce. V první větvi byl jedné podskupině pacientů podáván diosmin (Diovenor® 600 mg) v dávkách 600 mg denně a ve druhé větvi pacientů byla podávána MPFF v dávkách 1 000 mg denně. Délka léčby byla průměrně 28 dnů. Účinnost byla sledována měřením obvodu dolní končetiny 10 cm a 30 cm nad kotníkem a kvalita subjektivního zlepšení dotazníky vyplněnými pacientem, tedy v obou případech sledováno objektivní i subjektivní hodnocení účinnosti. Podle autorů nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnocených parametrech.

Jediná recentní práce má charakter „non-inferioritní“ studie, srovnává samotný diosmin s MPFF (diosmin/hesperidinová frakce) u 120 nemocných se žilní insuficiencí (23). Ač byla dokončena počátkem roku 2018, do konce r. 2019 nebyl publikován výsledek. Běžnou praxí pak je, že pozitivní výsledky, v tomto případě by to byla absence rozdílu mezi diosminem a MPFF, bývají zveřejněny bezprostředně.

Shrneme-li, pak dvě in extenso publikované studie dokládají významnější efekt MPFF proti samotnému diosminu. Jediná studie, bo-

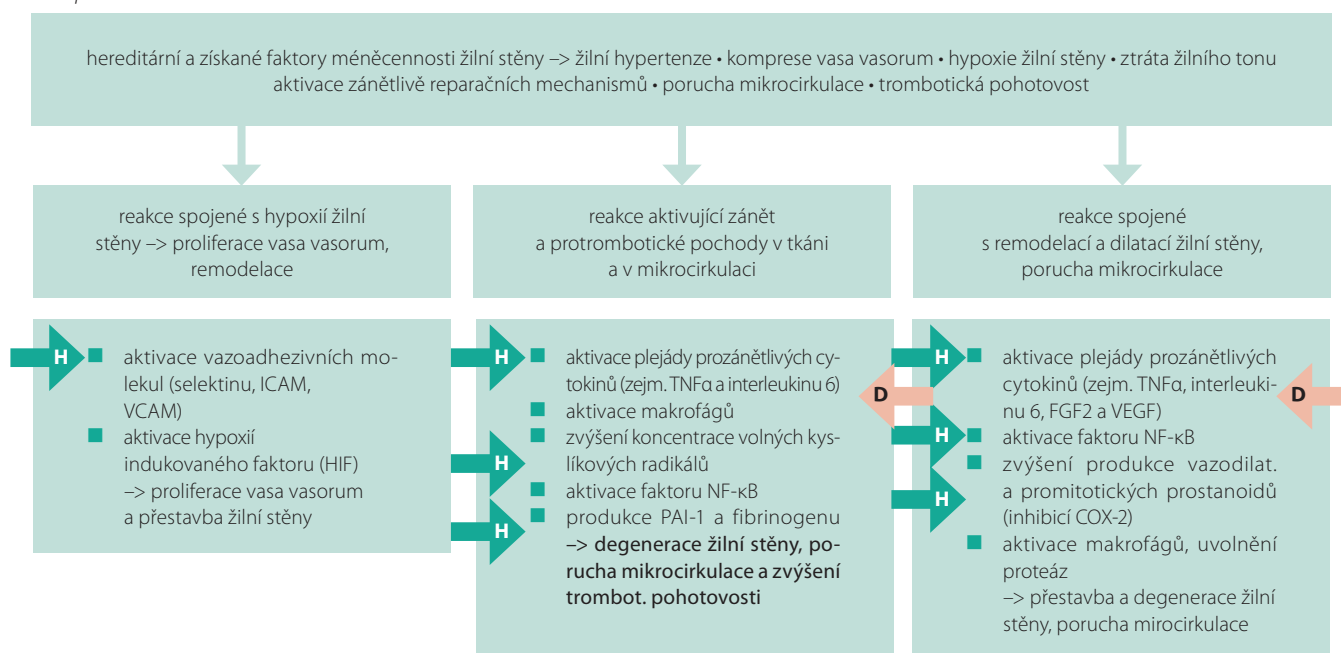
hužel v plném znění nedohledatelná, rozdíl nenalezla. Na základě dostupných dat rozhodně nelze uzavřít, že by samotný diosmin byl stejně účinný jako mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce. Naopak máme doklady, že klinicky významný rozdíl existuje.

d) Jak dalece je doložen efekt kombinace diosminu/hesperidinové frakce (mikronizované purifikované flavonoidní frakce)?

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (v České republice léčivý přípravek Detralex®) je v současné době nejlépe prozkoumaným venofarmakem, jehož účinnost u chronického žilního onemocnění, včetně bérkových vředů, a u akutní ataky hemoroidálního onemocnění lze považovat za jednoznačně doloženou. Uváděná nespochybnitelnost účinnosti vychází z homogenních výsledků řady randomizovaných kontrolovaných klinických studií, systematických přehledů a z provedených meta-analýz těchto studií. Tomu odpovídá i doporučení k užití, které je v posledních „guidelines“ klasifikováno jako „silné“ (24).

Celkem bylo v minulosti publikováno několik desítek randomizovaných klinických studií, ve kterých byla podávána MPFF, a to oproti placebo nebo jiným venofarmakům. Tyto studie měly různé uspořádání a zahrnovaly různé počty pacientů. Sledované primární i sekundární cíle se lišily podle konkrétního sledovaného onemocnění (chronické žilní onemocnění, bérkové vředy, hemoroidy). Jejich analýza ukazuje, že účinnost MPFF u *chronického žilního onemocnění včetně bérkových vředů* a u *akutní ataky hemoroidálního onemocnění* je velmi dobře doložena řadou dobře provedených randomizovaných kontrolovaných klinických studií, z nichž některé zahrnovaly řádově stovky pacientů. Z hlediska evidence based medicine lze MPFF považovat za prokazatelně účinnou a bezpečnou terapeutickou intervenci.

Obr. 2. Význam jednotlivých faktorů ovlivňujících vývoj žilní insuficience, přestavbu cévní stěny a trombotickou pohotovost, místa působení hesperidinu (H) a diosminu (D). Je patrné, že některá místa působení diosminu a hesperidinu jsou společná, nicméně hesperidin má řadu dalších míst farmakodynamického působení



Vysvětlivky: ICAM – intercellular adhesion molecule, FGF2 – fibroblast growth factor 2, COX-2 – cyklooxygenáza 2, vaskulární endoteliální růstový faktor, další zkratky společně s Obr. 1.

Vedle randomizovaných a kontrolovaných klinických studií byly dále publikovány prospektivní kontrolované studie, z nichž je nezbytné jmenovat zejména studii RELIEF (25). Tato studie byla multicentrická a probíhala v celkem 23 zemích Evropy, včetně ČR, přičemž do ní bylo zařazeno více než 10 tisíc pacientů s chronickým žilním onemocněním. Prokázáno bylo významné zlepšení závažnosti onemocnění u pacientů hodnocené ústupem subjektivních symptomů (zejm. ústup bolesti, pocitu tíhy v končetinách) i objektivními ukazateli účinku (zejm. výskyt otoku). Zlepšení kvality života i objektivně pozorovaných příznaků choroby bylo významné jak klinicky, tak statisticky ($p < 0,0001$).

Nejnovější systematický přehled amerických autorů o MPFF v indikaci léčby chronického žilního onemocnění výslovně uvádí, že po provedení kompletní literární rešerše, včetně Cochranovy databáze, bylo identifikováno celkem 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, které splňovaly přísná kritéria pro zařazení do analýzy (26). Zejména byla požadována přítomnost kompletních primárních dat dokumentujících účinnost. Autoři systematického přehledu uvádějí, že úroveň důkazů podporuje doporučení k použití MPFF v terapii chronického žilního onemocnění, neboť má příznivou klinickou účinnost a nemá žádné klinicky významné nežádoucí účinky. Autoři současně uvádějí, že MPFF je v podmínkách USA jediným venofarmakem, které je registrované jako léčivý přípravek. Autoři se ztotožňují s doporučením Evropské společnosti pro vaskulární chirurgii publikovaným v roce 2015, které doporučilo MPFF pro terapii bércových vředů a jako souběžnou terapii ke kompresivní terapii u chronického žilního onemocnění.

Nejnovější systematický přehled a meta-analýza studií v indikaci akutních hemoroidů uvádí, že po provedení kompletní literární rešerše obvyklých zdrojů dat, včetně Cochranovy databáze, bylo identifikováno celkem 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, které splňovaly přísná kritéria pro zařazení do meta-analýzy (27). Do těchto studií bylo celkem zařazeno 1 164 pacientů. Autoři uvádějí, že podávání MFPP snižuje výskyt krvácení doprovázejícího akutní hemoroidy. Výsledky v případě dalších hodnocených parametrů jsou dle autorů nekonzistentní.

K dispozici jsou v současné době tři zásadní meta-analýzy, každá z nich se zabývá jednou z tří základních indikací MPFF. Prvá se zabývá obecnou meta-analýzou studií provedenou s venofarmaky typu MPFF v indikaci chronického žilního onemocnění, druhá v indikaci léčby bércových vředů a třetí v indikaci akutní hemoroidy (27–29). Dále je dostupná jedna meta-analýza srovnávající všechna dostupná venofarmaka postupně v řadě indikací (30). Jaké jsou výsledky?

Prvá meta-analýza hodnotila studie provedené s MPFF publikované do září 2017 v indikaci léčby chronického žilního onemocnění (28). Celkem do jednotlivých studií vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno 1 692 pacientů splňujících přísná kritéria kvality. Hodnoceny byly změny subjektivních parametrů (např. bolest dolních končetin, pocit tíhy v dolních končetinách, otok, křeče, parestezie), objektivních ukazatelů (např. obvod kotníku, zarudnutí dolních končetin, změny kůže v oblasti dolních končetin) a kvalita života pacientů oproti placebu. Kvantitativní analýza dat prokázala, že MPFF ve srovnání s placebem vede ke snížení bolesti dolních končetin (RR 0,53, $p = 0,0001$, NNT = 4,2), ke snížení pocitu tíhy dolních končetin (RR 0,35, $p < 0,00001$, NNT = 2,0), výskytu křečí (RR 0,51, $p = 0,02$, NNT = 4,8), pocitu parestezií (RR 0,45, $p = 0,03$, NNT = 3,5) nebo pocitu funkčního

nepohodlí (RR 0,41, NNT = 3,0). Jak je patrné, efekt – tj. zlepšení nejméně o 50 % – byl významný jak klinicky, tak statisticky. Pokud jde o objektivní parametry, došlo ke snížení obvodu kotníku, tj. k ústupu otoků (SMD -0,59, -1,15 až -0,02), zarudnutí nohy (SMD -0,32, -0,56 až -0,07, RR 0,50, $p = 0,03$, NNT = 3,6), zlepšení kožních změn (RR 0,18, $p = 0,0003$, NNT = 1,6) a zvýšení kvality života (SMD -0,21, -0,37 až -0,04, tj. RR 0,28, $p < 0,00001$, NNT = 2,5). Nízké hodnoty NNT (Number Need to Treat) ukazují, že efekt byl přítomen u podstatné části nemocných, resp. např. v případě zlepšení kožních změn byl efekt u dvou pacientů ze třech léčených.

Druhá meta-analýza (29) hodnotila studie provedené s MPFF publikované v období let 1996–2001 v indikaci léčby bércových vředů. Zařazeny byly opět pouze studie splňující kritéria kvality a dohledatelnosti výsledků. Celkem bylo do analýzy zařazeno 723 pacientů. Z výsledků této meta-analýzy vyplývá, že podávání MPFF zvyšuje šanci na vyléčení bércových vředů o 32 % (RR 0,68, CI 90%: 0,97–0,3).

Třetí meta-analýza (27) hodnotila studie provedené s MPFF publikované v období do dubna 2018 v indikaci léčby *akutní exacerbace hemoroidů*. Do tří studií splňujících kritéria a vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno celkem 1 164 pacientů. Souhrnná analýza výsledků prokázala, že podávání placeba bylo, ve srovnání s podáváním MPFF, spojeno s vyšším relativním rizikem krvácení, a to 1,46 (1,10–1,93, $p = 0,008$), tj. proti placebu bylo riziko krvácení sníženo o třetinu.

Poslední z meta-analýz (30) hodnotila *veškeré publikované studie provedené s venofarmaky* a publikované v období let 1975–2009, pokud splňovaly kritéria pro zařazení do hodnocení, přičemž do jednotlivých studií vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno celkem 1 010 pacientů. V meta-analýze se uvádí, že MPFF má ve srovnání s placebem nejvyšší efekt ($p < 0,00001$), ostatní hodnocené intervence mají efekt nižší, nicméně ale statisticky významně vyšší než placebo. Jedinou výjimkou byl diosmin v nemikronizované formě, u této lékové formy statisticky nevýznamný rozdíl oproti placebu prokázán nebyl.

e) Jaké závěry plynou z uvedeného rozboru pro klinickou praxi?

Závěry lze shrnout do několika bodů, všechny jsou náležitě dokumentovány. Jedinou neznámou je výsledek studie porovnávající efekt samotného diosminu s MPFF (23). Do doby odevzdání rukopisu výsledek zveřejněn nebyl.

- Pro mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci, tedy diosmin v kombinaci s hesperidinovou frakcí, byla prokázána nejširší účinnost v indikaci chronického žilního onemocnění (ve všech stadiích choroby, včetně bércových vředů).
- Dosud nejsou k dispozici údaje prokazující dostatečnou účinnost monokomponentních léčivých přípravků obsahujících léčivou látku diosmin, zejména však diosmin v nemikronizované formě.
- Léčivé přípravky obsahující diosmin nejsou terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky obsahujícími mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci.
- V současné době národní, evropské i americké doporučené postupy upřednostňují mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci jako jedinou terapii s dobrým průkazem účinku k terapii chronického žilního onemocnění, včetně bércových vředů.

Na otázku, zda kombinace diosmin/hesperidinová frakce je účinným tandemem či zda je hesperidin jen neúčinnou příměsí, lze odpovědět jednoznačně. Každý z flavonoidů má svůj farmakodynamický účinek a pouze pro kombinaci obou složek existují doklady o účinku. Jak dokládá

též experimentální práce, kombinace jednotlivých složek flavonoidů má, minimálně na úrovni antiexudativního působení, synergistický účinek (19). Rozhodně tak není možno souhlasit s tvrzením, že jedinou účinnou látkou je diosmin a ostatní flavonoidy jsou jen neúčinnou příměsí.

LITERATURA

- Ligi D, Croce L, Mannello F. Chronic venous disorders: The dangerous, the good, and the diverse. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2544.
- Wittens C, et al. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 678–737.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol* 2018, June 37(3): 232–254.
- Karetová D. Chronická žilní onemocnění končetin ve světle mezinárodních doporučení publikovaných v roce 2018 (Guidelines for the management of chronic venous disorders of the lower limbs, *Int Angiol*, 2018), Postgraduální medicína 2019, ročník 21, č. 1: 52–57.
- Ding Z, Sun G, Zhu Z. Hesperidin attenuates influenza A virus (H1N1)-induced lung injury in rats through its anti-inflammatory effect. *Antivir Ther.* 2018 Apr. doi: 10.3851/IMP3235.
- Lee HJ, Im AR, Kim SM et al. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways. *BMC Complement Altern Med.* 2018 Jan 30;18(1):39. doi: 10.1186/s12906-017-2058-8.
- Tejada S, Pinya S, Martorell M et al. Potential anti-inflammatory effects of hesperidin from the genus Citrus. *Curr Med Chem.* 2017 Jul 18. doi: 10.2174/0929867324666170718104412
- Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res.* 2015 Mar;29(3): 323–331. doi: 10.1002/ptr.5256
- Milenkovic D, Deval C, Dubray C, et al. Hesperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: a randomized controlled cross-over study. *PLoS One.* 2011; 6(11): e26669.
- Salden BN, Troost FJ, de Groot E, et al. Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 25 on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals. *Am J Clin Nutr.* 2016 Dec;104(6): 1523–1533.
- Haidari F, Heybar H, Jalali MT, et al. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction. *J Am Coll Nutr.* 2015; 34(3): 205–211.
- Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): E782–792.
- Morand C, Dubray C, Milenkovic D, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(1): 73–80.
- Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 484–493.
- Das Gracias CDSM, Cyrino FZ, de Carvalho JJ, Blanc-Guillemaud V, Bouskela E. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55: 694–702.
- Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int. Angiol.* 1988; 7: 39–43.
- Efficacy and Safety of Diosmin 600 mg Versus Placebo on Painful Symptomatology in Patients With Chronic Venous Disease of Lower Limbs (EDEN), *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01532882.
- Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules.* 2019; 24(18): 3316.
- Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, et al. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol.* 2008; 27(1): 81–85.
- Amato C. Advantage of a micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) in comparison with a nonmicronized diosmin. *Angiology* 1994; 45: 531–536.
- Cospite M, Dominici A. Advantage of micronisation of Daflon 500 mg compared with a simple diosmine in the treatment of venous insufficiency. Double blind study. *Phlebologie* 1998; 51: 243–247.
- Henriet J-P. Insuffisance veineuse fonctionnelle: essai clinique comparatif d'une se- ule prise par jour de Diovenor® 600 mg (600 mg de diosmine d'hémisynthèse) versus 2 prises par jour d'un mélange de 500 mg de flavonoides (900 mg de diosmine). *Phlebologie* 1995; 48: 285–290.
- Clinical Non-inferiority Study Between Diosmin 600 mg & Diosmin + Hesperidin in Symptomatic Chronic Venous Insufficiency. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03471910.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. *Int Angiol.* 37(3): 181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
- Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2000; 51: 31–37.
- Bush R, Comerota A, Meissner M, Raffetto JD, Hahn SR, Freeman K. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF). *Phlebology* 2017; 32 (1_suppl): 3–19.
- Aziz Z, Huin WK, Badrul Hisham MD, Tang WL, Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2018; 39: 49–55.
- Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol* 2018; 37: 143–154.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198–208.
- Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 2012; 31: 310–315.

Dlouhodobě usilujeme o společensky odpovědný přístup k našemu podnikání. Důkazem je titul:



Odpovědná firma roku 2019 Olomouckého kraje

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Stárnutí cév a vaskulární paměť

Jan Václavík

Centrum pro hypertenzi, I. interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc

Při stárnutí cév dochází k postupným změnám jejich struktury a funkce. Tento proces ovlivňuje životospráva a přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů. Stav cév lze klinicky hodnotit měřením arteriální tuhosti nebo indexu kotník-paže. Vaskulární věk pacienta je možné kalkulovat pomocí projektu SCORE a udává, jaký věk by měl člověk se stejným vypočteným kardiovaskulárním rizikem, jehož rizikové faktory byly všechny v normálním rozmezí. Pozitivně lze vaskulární věk ovlivnit režimovými opatřeními, hypolipidemickou léčbou statiny a také farmakoterapií hypertenze, zejména inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Dlouhodobé sledování pacientů v minulosti zařazených v klinických studiích s antihypertenzivy a hypolipidemiky svědčí pro existenci tzv. vaskulární paměti organismu, neboť příznivé účinky těchto intervencí na ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality přetrvávají ještě řadu let po ukončení těchto studií. Včasné zahájení preventivních opatření má výraznější efekt.

Klíčová slova: stárnutí cév, vaskulární věk, kardiovaskulární rizikové faktory, intervence, metabolická paměť, vaskulární paměť.

Blood vessel ageing and vascular memory

As blood vessels age, their structure and function gradually change. This process is influenced by diet and the presence of modifiable risk factors. Blood vessel status can be clinically evaluated by measuring arterial stiffness or ankle-brachial index. The patient's vascular age can be calculated using the SCORE project and indicates what age would have a person with the same calculated cardiovascular risk, whose risk factors were all within the normal range. The vascular age can be positively influenced by nonpharmacological measures, hypolipidemic statin therapy and also by hypertension pharmacotherapy, especially renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Long-term follow-up of patients enrolled in clinical trials with antihypertensive and hypolipidemic agents suggests the existence of so-called vascular memory, since the beneficial effects of these interventions on reduction of cardiovascular morbidity and mortality persist for many years after completion of these studies. Early initiation of preventive measures has a greater effect.

Key words: vascular aging, vascular age, cardiovascular risk factors, intervention, metabolic memory, vascular memory.

Fyziologické stárnutí cév

Při stárnutí organismu dochází také k postupným změnám struktury a funkce tepen (1). Tyto změny vedou ke snižování poddajnosti tepen, nárůstu tuhosti a kalcifikaci jejich stěny, poklesu schopnosti endotelem zprostředkované vazodilatace a fibrinolýzy. Následkem těchto změn je zvýšení arteriálního a pulzního tlaku a aktivace sympatiky.

Mechanismy vedoucí ke stárnutí cév jsou znázorněny na Obr. 1. V průběhu života v cévách postupně začínají převažovat vazokonstrikční a zánětlivé faktory nad vazodilatačními. S narůstajícím věkem se postupně zvyšuje tvorba angiotenzinu II, endothelinu-1 a vaskulární NADPH oxidázy (1). Výsledný oxidační stres urychluje proces cévního stárnutí prostřednictvím několika mechanismů, které zahrnují chro-

nickou zánětlivou aktivaci, fibrózu cév, arteriální tuhosti a kalcifikaci. Dochází také k molekulárním změnám – zkracování telomer DNA, poškození DNA a epigenetickým modifikacím genů vedoucím ke změnám ve funkcích kódovacích proteinů.

V procesu vaskulárního stárnutí hraje také významnou roli systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (2, 3). Angiotenzin II indukuje aktivaci jaderného faktoru kappa B (NF-κB), expresi interleukinu 6 (IL-6), monocytárního chemoatraktantního proteinu-1 (MCP-1) a tumor necrosis faktoru α (TNF-α) v monocytech a hraje významnou roli v iniciaci a progresi zánětu a aterogeneze. Zvýšená koncentrace angiotenzinu II ve stáří také zvýšením aktivity NADPH oxidázy zvyšuje produkci reaktivních forem kyslíku a přispívá k vyššímu oxidačnímu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, vaclavik.j@centrum.cz
Centrum pro hypertenzi, I. interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): 104–110
Článek přijat redakcí: 2. 3. 2020
Článek přijat k publikaci: 9. 3. 2020

stresu. Prozářlivé a profibrotické účinky aldosteronu přispívají k rozvoji tkáňové ischemie a fibrózy orgánů a ve spojení s makrofágy indukují myokardiální fibrózu a remodelaci cév (Obr. 2.) (2).

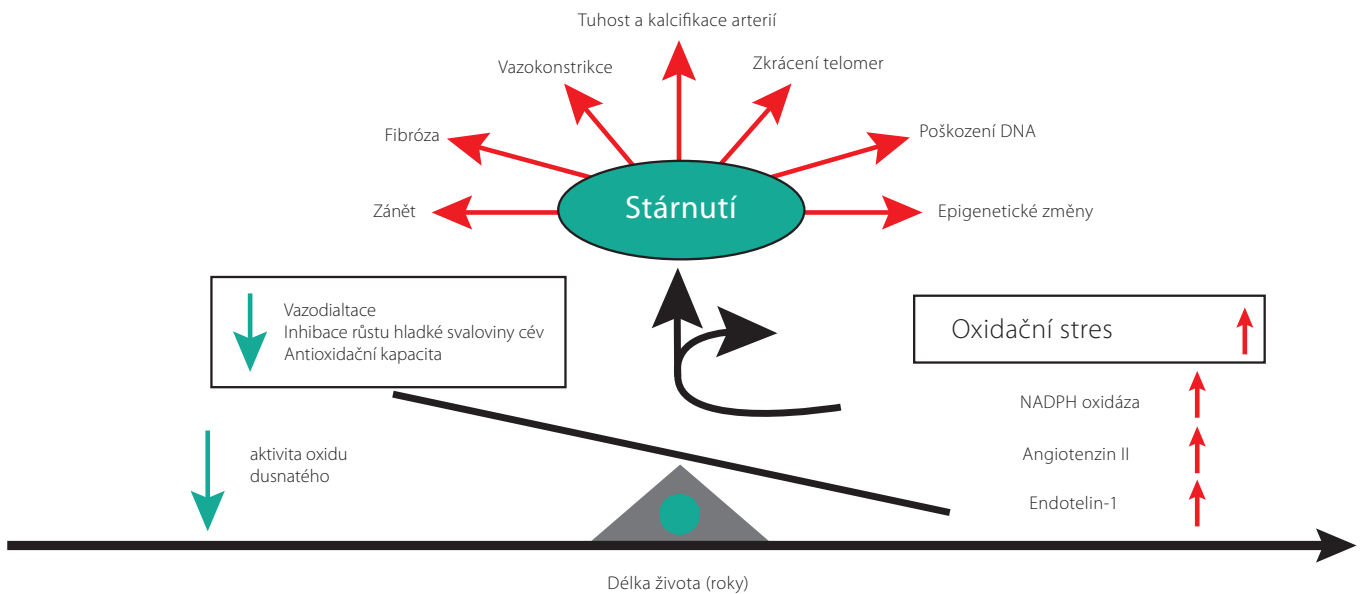
Proces stárnutí cév je velmi zásadně ovlivněn nepřítomností, nebo naopak přítomností či přetrváváním modifikovatelných rizikových faktorů. Kouření, přítomnost obezity, hypertenze, dyslipidemie, diabetu mellitu nebo např. chronického onemocnění ledvin tento proces výrazně urychluje. Terapeutické ovlivnění těchto rizikových faktorů, ať již farmakologicky nebo změnami životosprávy, může proces cévního stárnutí a aterosklerózy zpomalit, zastavit, nebo dokonce částečně zvrátit.

Klinické hodnocení vaskulárního věku

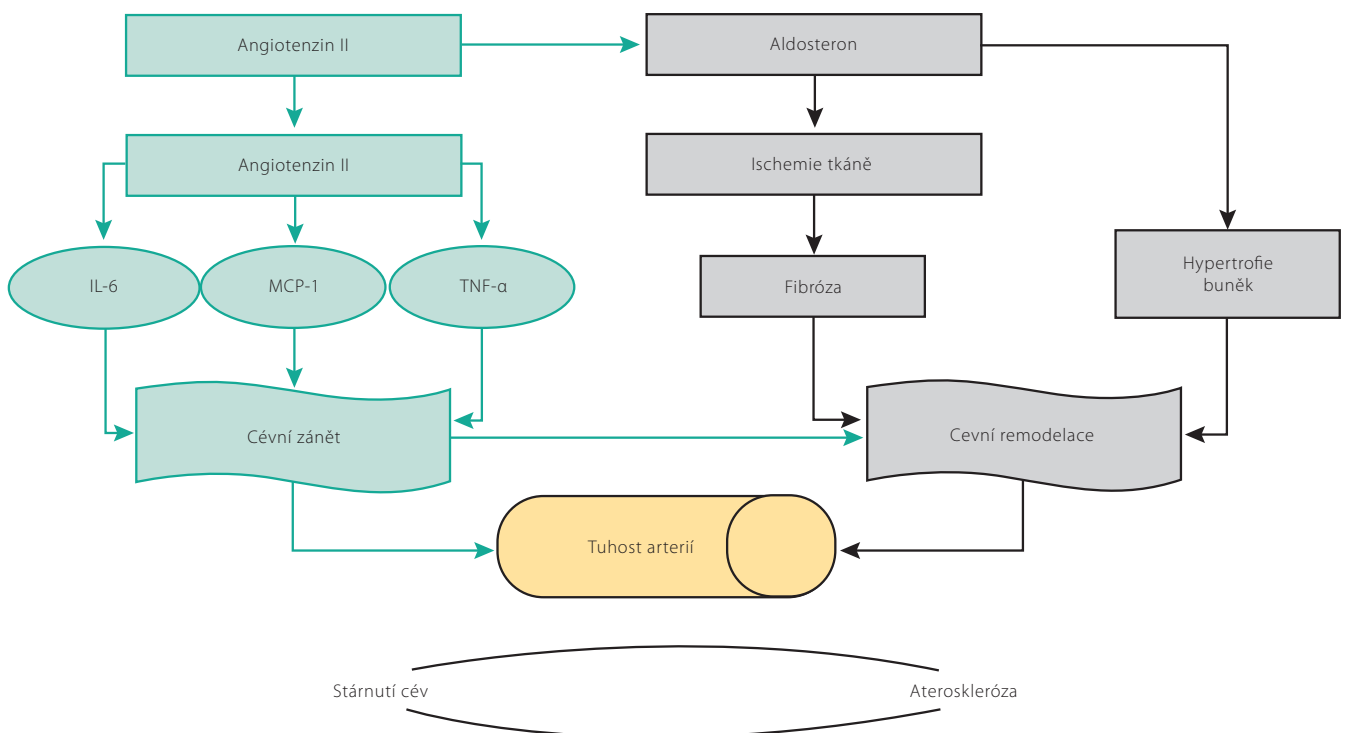
Vaskulární věk můžeme klinicky hodnotit měřením arteriální tuhosti (na základě karoticko-femorální nebo pažně-kotníkové rychlosti pulzní vlny) nebo indexu kotník-paže (ABI, ankle-brachial index).

Při stárnutí stěny velké tepny dochází k postupnému snižování obsahu elastinu, které souběžně se zvyšováním množství kolagenu a změnami mezibuněčné matrix vede ke zvýšené tuhosti tepny. Toho je využíváno při měření karotidofemorální rychlosti pulzní vlny (PWV, pulse wave velocity), která je v současnosti považována za zlatý standard v měření tuhosti tepen (4). Jelikož tužší cévní stěna vede

Obr. 1. Molekulární mechanismy vaskulárního stárnutí (Upraveno dle Barton M et al. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.062>)



Obr. 2. Role angiotenzinu II a aldosteronu v procesu vaskulárního stárnutí. Rozvoj zánětu a remodelace cévní stěny vede k narůstající tuhosti tepen. NF- κ B – jáderný faktor kappa B, IL-6 – interleukin 6, MCP-1 – monocytární chemoatraktantní protein-1, TNF- α – tumor necrosis faktor α (Upraveno dle Neves MA et al. 2017. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0252-5>)

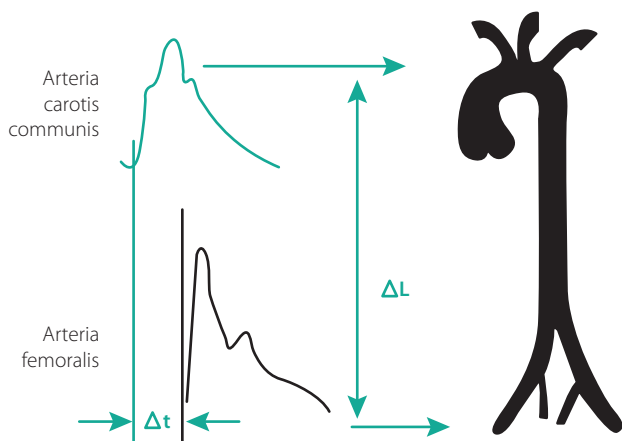


pulzní vlnu rychleji, $PWW > 10$ m/s je považována za patologickou a je také nezávislým prediktorem KV příhod u hypertoniků. V praxi se provádí měření vzdálenosti mezi místem bifurkace karotických tepen a femorální tepnou v tříse (násobené koeficientem 0,8), a dále časového zpoždění mezi začátkem pulzní vlny v karotické tepně a femorální tepně (viz Obr. 3). Tradičně se k tomuto účelu používaly přístroje s tlakovými čidly (např. přístroje Sphygmocor, Complior) nebo manžetové přístroje (brachial-ankle PWW – Omron VP 1000, cardio-ankle PWW – CAVI-Vasera). Širší rozšíření měření PWW v praxi by mohly přinést metody využívající běžnou cévní ultrazvukovou sondu s cyklováním pomocí EKG (čas od vrcholu kmitu R k začátku dopplerovského toku v tepně), jejichž první výsledky jsou velmi slibné.

Řada studií i metaanalýz prokázala, že aortální tuhost je nezávislým prediktorem celkové i kardiovaskulární (KV) mortality, koronárních příhod i CMP. Vysoká rychlost pulzní vlny tedy představuje poškození cílového orgánu. Výhodou stanovení aortální tuhosti je, že integruje kumulativní poškození aortální stěny KV rizikovými faktory za dlouhé období, zatímco jednotlivé rizikové faktory, jako je krevní tlak, glykemie a hladiny lipidů, v průběhu času kolísají a jejich aktuální hodnoty nemusí odrážet skutečný rozsah cévního poškození.

Index kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) je definován jako poměr systolického TK naměřeného na kotníku k systolickému tlaku na paži (vyšší naměřená hodnota z měření TK na levé a pravé paži). Jeho nízká hodnota $< 0,9$ svědčí pro přítomnost hemodynamicky významné stenózy v tepnách dolních končetin a obecně pro pokročilou aterosklerózu, a signalizuje dvojnásobně zvýšené desetileté riziko KV příhod a úmrtí. Při výrazných kalcifikacích periferních tepen při pokročilé ischemické chorobě dolních končetin jsou tepny špatně stlačitelné, hodnota $ABI > 1,4$ je proto rovněž považována za patologickou a měla by být indikací k podrobnějšímu vyšetření periferních tepen (5). Krevní tlak na kotníku je doporučováno měřit pomocí rtuťového sphygmomanometru a kontinuálního dopplerovského vyšetření (tužkové sondy), ale v naší praxi většinou používáme poloautomatický oscilometrický tonometr nasazený na kotník s čidlem v manžetě umístěným za vnitřním kotníkem.

Obr. 3. Měření rychlosti karotido-femorální pulzní vlny hodnotící časové zpoždění mezi začátkem systolické vlny v oblasti karotické a femorální tepny a vzdálenosti obou registrovaných míst (Upraveno podle: Laurent S et. al. Eur Heart J 2006; 27: 2588–2605.)



Výpočet vaskulárního věku pomocí projektu SCORE

Jelikož měření tuhosti tepen není v České Republice v současnosti příliš rozšířeno, nabízí se pro využití v klinické praxi mnohem jednodušší výpočet vaskulárního rizika z tabulek SCORE.

Vaskulární věk dané osoby je definován jako věk, který by měl člověk se stejným vypočteným kardiovaskulárním rizikem, ale jehož rizikové faktory by byly všechny v normálním rozmezí, tj. s rizikem pouze kvůli věku a pohlaví (6). Zvažovanými rizikovými faktory jsou věk, pohlaví, kouření, hladina celkového cholesterolu, systolický krevní tlak a diabetes.

Máme-li např. 50letého pacienta, kuřáka, se systolickým tlakem 160 mm Hg a celkovým cholesterolem 7,0 mmol/l, jeho 10leté riziko úmrtí dle tabulek SCORE je 10%. Jeho vaskulární věk pak můžeme odečíst z Obr. 4., je roven 74 letům. Je možné jej také přímo odečíst z modifikovaných tabulek SCORE (Obr. 5.). Tento pacient má tedy stejnou pravděpodobnost zemřít na KV příhodu jako zdravý 74letý člověk (7). Jinými slovy, pokud nezmění své návyky a rizikové faktory, mohl by ztratit 24 let kardiovaskulárního života.

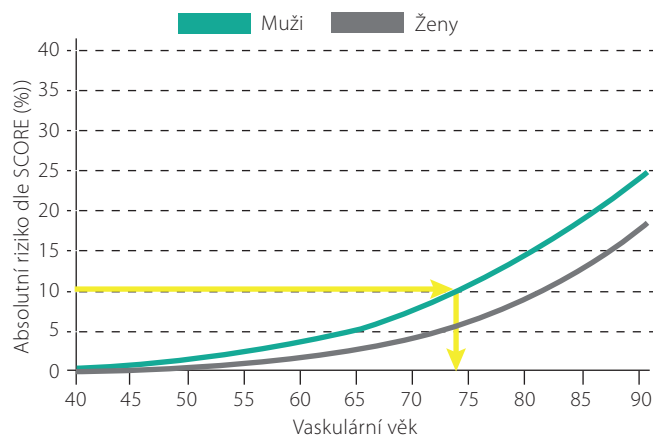
Téměř všichni mladší pacienti kolem 40. roku věku mají absolutní riziko SCORE (10leté úmrtí na KV příhody) nízké. Dle doporučených postupů je proto u mladších pacientů vhodnější provádět stanovení relativního rizika nebo stanovení tzv. vaskulárního věku (srovnání věku vyšetřovaného s věkem osoby se stejným vypočteným rizikem dle SCORE při optimální konstelaci rizikových faktorů) (8).

Může cévní věk usnadnit naši komunikaci s pacienty a zvýšit jejich motivaci k léčbě?

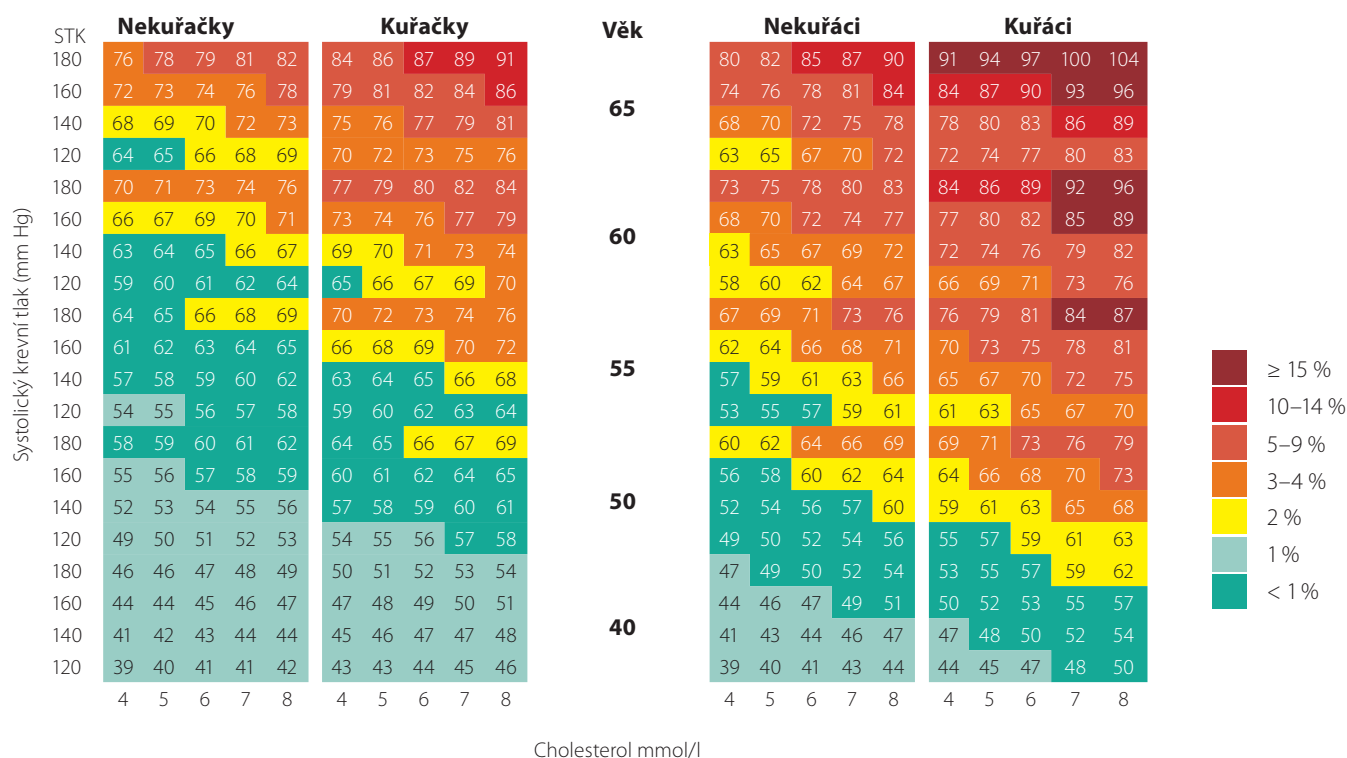
Jelikož jsou pacienti s KV rizikovými faktory zpravidla asymptomatictí, jejich adherence k lékům a režimovým či dietním opatřením bývá často nízká. Koncept vaskulárního věku je poměrně jednoduchý a pro pacienty srozumitelný, je výhodné jej proto používat k edukaci pacientů a potenciálnímu zlepšení jejich adherence k léčbě.

Pro výše zmíněného pacienta nemusí být sdělení, že jeho riziko úmrtí na KV příhodu během následujících 10 let je 10%, vůbec alarmující, protože stále má „90% šanci, že dané období přežije“. Sdělení, že

Obr. 4. Vaskulární věk u mužů a žen podle absolutního rizika fatálního kardiovaskulárního onemocnění v projektu SCORE pro vysoce rizikové země (Upraveno dle: Cuende JI et al. European Heart Journal (2010) 31, 2351–2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205)



Obr. 5. Barevná tabulka cévního věku. Každý obdélník obsahuje číslo odpovídající vaskulárnímu věku a barvu odpovídající celkovému absolutnímu riziku fatálního kardiovaskulárního onemocnění podle projektu SCORE pro vysoce rizikové země. SBP – systolický krevní tlak (Upraveno dle: Cuende JJ et al. *European Heart Journal* (2010) 31, 2351–2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205)



jeho tepny jsou ve stavu jako u 74letého člověka, ačkoliv v občanském průřezu má věk 50 let, jej bude pravděpodobně k léčbě motivovat více.

Skutečnost, že cévní věk může být účinným pomocníkem při komunikaci s pacienty, potvrdila studie španělských lékařů, kteří randomizovali více než 3 000 pacientů do tří skupin: jedné poskytli standardní lékařské doporučení ohledně režimových opatření, druhé skupině byla sdělena hodnota jejich KV rizika a třetí skupina byla informována o svém cévním věku. Pokles jednotlivých rizikových faktorů po 12 měsících byl výraznější u skupiny informované o KV riziku a nejvýraznější u skupiny informované o cévním věku (Tab. 1). U skupiny, která byla informována o svém vaskulárním věku, došlo k nejvýraznějšímu poklesu celkového KV rizika (Obr. 6.) (9).

Jak můžeme ovlivnit vaskulární věk našich pacientů?

Recept se zdá být jednoduchý: nalézt, intervenovat a dobře kontrolovat všechny ovlivnitelné rizikové faktory...

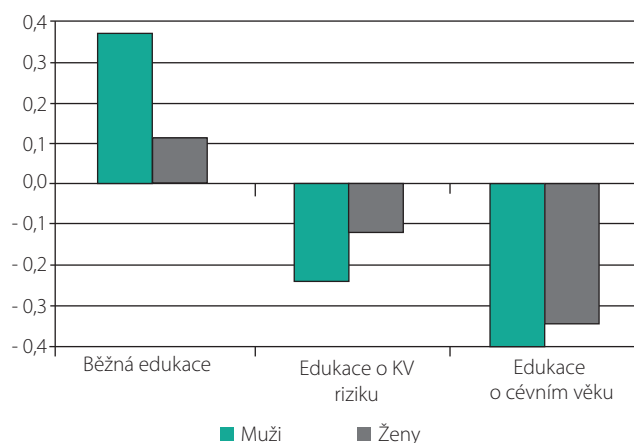
Pro všechny věkové skupiny jsou zásadní změny životního stylu. Pacienti by měli v případě nadváhy či obezity redukovat svoji hmotnost a optimálně dosáhnout normální váhy, ať již prostou restrikcí kalorického příjmu nebo středomořskou dietou. Měli by přestat kouřit a pravidelně cvičit, optimálně každodenně. Nadměrný přísun soli přispívá k nárůstu tuhosti tepen několika různými mechanismy (rozvoj hypertrofie cévní stěny, změny metabolismu kolagenu a produkce NO, aktivace sympatiku a RAAS) a měl by být rovněž omezen (1, 10).

Jelikož v dlouhodobých studiích vedlo snížení krevního tlaku všemi dostupnými skupinami antihypertenziv ke snížení tuhosti tepen, je pravděpodobné, že tuhost tepen je příznivě ovlivněna samotným snížením

Tab. 1. Změna charakteristik účastníků studie po 12 měsících od edukace

Charakteristika	Běžná edukace	Edukace o KV riziku	Edukace o vaskulárním věku
Hmotnost (kg)	0,72	-0,22	-0,77
Systolický TK (mm Hg)	1,02	-2,31	-4,37
Diastolický TK (mm Hg)	1,31	-1,77	-2,88
Celkový cholesterol (mmol/l)	0,14	-0,09	-0,17
Fyzická aktivita (jednotek týdně)	2,23	3,48	3,60
Vaskulární věk (roky)	1,19	-0,28	-1,50

Obr. 6. Změna KV rizika po 12 měsících od edukace v závislosti na typu edukace pacienta (Upraveno dle Lopez-Gonzalez AA et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(3): 389–396.)



krvního tlaku. Při srovnatelném poklesu krevního tlaku ale docházelo k výraznějšímu ovlivnění arteriální tuhosti při léčbě ACE-inhibitory a sartany, což nasvědčuje na krevním tlaku nezávislému mechanismu působení inhibitorů RAS (11).

V současnosti se většina expertů shoduje, že inhibice RAS je nejlepším farmakologickým přístupem ke zmírnění cévního stárnutí. Metaanalýzy prokázaly, že ACE inhibitory dokážou zmírnit cévní stárnutí hodnocené PWV a zlepšit odrazy arteriální vlny u pacientů se zvýšenou arteriální tuhostí zapříčiněnou různými patologickými stavy (1).

Významnou roli u ACE inhibitorů hraje také podávaná dávka. V randomizované studii po 7 měsících užívání perindoprilu při nevýznamném rozdílu v poklesu krevního tlaku došlo k významně většímu poklesu průměru karotické tepny a nárůstu její roztažitelnosti při užívání dávky 8 mg perindoprilu denně oproti 4 mg (12). Ovlivnění tuhosti karotické tepny tedy bylo nezávislé na krevním tlaku, ale závislé na podávané dávce ACE-inhibitoru.

Statiny rovněž dokážou zpomalit vaskulární stárnutí, a to jak snížením lipidů, tak i účinky nezávislými na snížení lipidů: snižují oxidační stres inhibicí NADPH-oxidázy, zvyšují aktivitu NO-syntázy a tím i dostupnost NO v endotelu a inhibují zánětlivé procesy v cévní stěně. Schopnost statinů snižovat arteriální tuhost byla prokázána v řadě klinických studií. U hypertoniků vedlo užívání atorvastatinu v dávce 10 mg denně po dobu 6 měsíců oproti placebo k významnému poklesu rychlosti pulzní vlny (o 25 %) (13). U pacientů s ICHS snížil atorvastatin v dávce 10 mg denně po půlročním užívání tuhost tepen hodnocenou PWV výrazně více, než by odpovídalo poklesu sérových lipidů (14). U pacientů s obezitou postačilo pouhých 12 týdnů užívání atorvastatinu k významnému poklesu aortální PWV (15).

Ve studii EASY-FIT vedla během 12 měsíců sledování vyšší dávka atorvastatinu 20 mg denně oproti kontrolní skupině užívající 5 mg denně kromě vyššího poklesu hladiny aterogenních lipoproteinů v séru a zánětlivých biomarkerů také k výraznějšímu nárůstu tloušťky fibrózní čepičky aterosklerotického plátu koronárních arterií hodnocenému

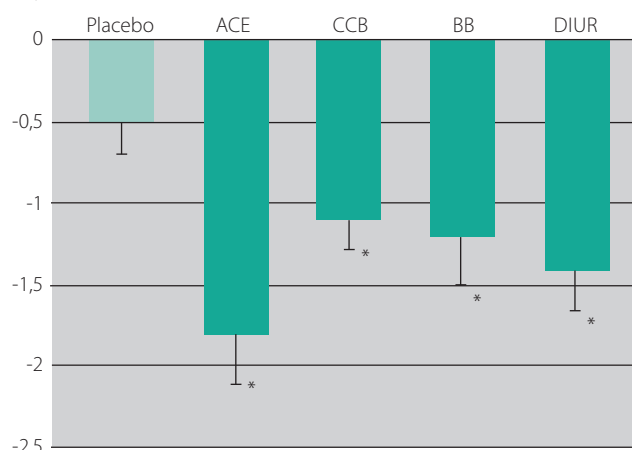
optickou koherentní tomografií (o 69 % vs. 17 % u pacientů užívajících 5 mg, $p < 0,001$) (16).

Z dalších lékových skupin, které příznivě ovlivňují arteriální tuhost a stárnutí, lze jmenovat ještě antagonisty aldosteronových receptorů (spironolakton a eplerenon), přímé inhibitory reninu, protizánětlivé léky (kortikoidy, anti-TNF α léčba) inhibitory fosfodiesterázy-5 nebo antidiabetika (thiazolidindiony) (1). Řada dalších lékových skupin potenciálně ovlivňujících arteriální tuhost je momentálně ve vývoji.

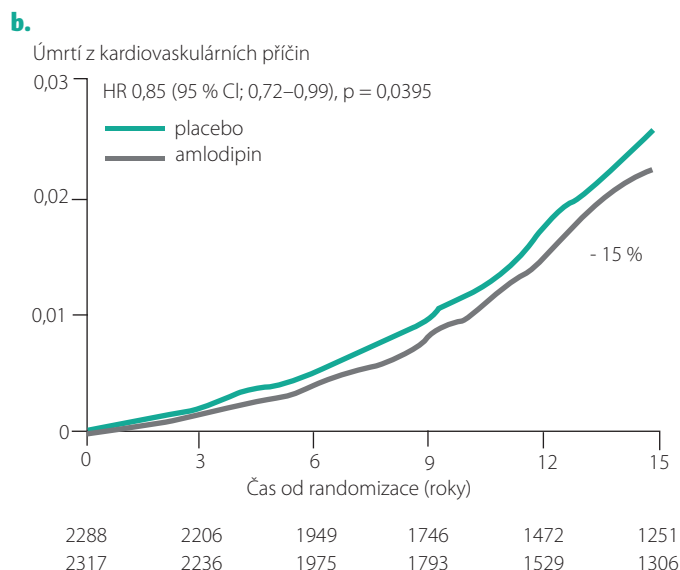
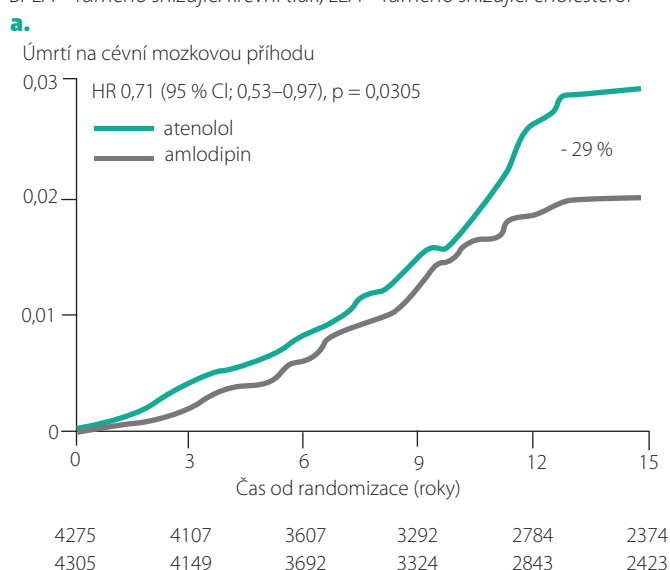
Metabolická a vaskulární paměť

O fenoménu tzv. metabolické paměti u diabetiků se začalo hovořit po uveřejnění výsledků studie DCCT/EDIC v roce 2005. V iniciální aktivní části studie (průměrně 6,5 let) došlo u pacientů léčených intenzivní inzulínovou léčbou oproti standardní pouze k významné redukci mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, albuminurie a neuropatie), nikoliv makrovaskulárních. V dalším sledování měly obě skupiny srovnatelnou léčbu a hodnoty

Obr. 7. Změny rychlosti pulzních vln podle třídy hypertenzních léků v dlouhodobých studiích. $P < 0,05$ ve srovnání s placebem. ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; BB – betablokátor; CCB – blokátor vápníkových kanálů; DIUR – diuretikum (upraveno dle Ong KT et al. *Journal of Hypertension* 2011, 29: 1034–1042.)



Obr. 8. a: Kumulativní incidence cévní mozkové příhody u pacientů ve studii ASCOT-BPLA s léčbou založenou na amlodipinu v porovnání atenololovou větví během 16letého sledování kohorty ASCOT-Legacy. **b:** Kumulativní incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů s atorvastatinem přiděleným ve studii ASCOT-LLA oproti těm, kterým bylo přiděleno placebo během 16letého sledování kohorty ASCOT Legacy. BPLA – rameno snižující krevní tlak, LLA – rameno snižující cholesterol



glykovaného hemoglobinu se vyrovnaly v 11. roce, přesto v dlouhodobém sledování po 17 letech od začátku studie bylo zjištěno významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (infarktů myokardu, CMP nebo KV úmrtí) o 57 % u pacientů iniciálně léčených intenzivně (17). Obdobný pozitivní pozdní efekt intenzivní léčby diabetu se projevil v dlouhodobém sledování pacientů 8,5 let po ukončení studie UKPDS významným snížením výskytu infarktů myokardu o 15 % a celkové úmrtnosti o 13 % (18).

Následně byl podobný pozdní efekt pozorován i při dlouhodobém sledování pacientů zařazených ve statinových studiích (19). U pacientů ze studie 4S užívajících simvastatin po dobu 5,4 let přetrvával příznivý efekt na ovlivnění mortality oproti pacientům zařazeným v placebové skupině ještě následujících 5 let. Podobně ve studiích Heart Protection Study (HPS) a WOSCOPS přetrvávalo snížení výskytu vaskulárních příhod u pacientů léčených statiny ještě následujících 6, 7, respektive 10 let po ukončení aktivní fáze studie.

Do studie ASCOT-LLA k hodnocení účinků atorvastatinu 10 mg denně v primární prevenci byli zařazeni pacienti s hypertenzí a hladinou celkového cholesterolu < 6,5 mmol/l. Studie byla předčasně ukončena po 3,3 letech pro jednoznačný přínos atorvastatinu na redukci primárního cíle studie (36% snížení výskytu nefatálních a fatálních koronárních příhod). I přes následnou aktivní léčbu obou skupin přetrvávalo ještě 8 let po ukončení studie významné snížení celkové mortality o 16 % u pacientů iniciálně užívajících atorvastatin (20).

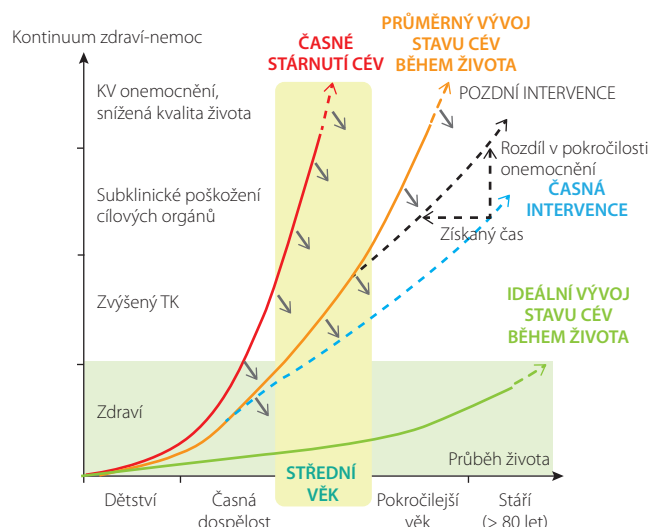
Pozdní efekty se také projevují u antihypertenzní léčby. Ve studii HOPE vedlo u pacientů s vysokým rizikem KV příhod podávání 10 mg ramiprilu denně po dobu 4,5 let k významnému snížení výskytu KV příhod o 22 %. I během následného sledování po dobu dalších 7,2 let ve studii HOPE-TOO přetrvávala významná redukce KV příhod o 17 % (21). Obdobně pozdní přínosy antihypertenzní léčby přetrvávaly po léčbě trandolapilem (TRACE), enalapilem (SOLVD) nebo nitrendipinem (SYST-EUR).

Recentně byla publikována analýza dokonce 16letého sledování pacientů zařazených původně ve studii ASCOT. Pacienti přiřazení v antihypertenzní větvi (ASCOT-BPLA) k léčbě založené na amlodipinu (s přidáním perindoprilu podle potřeby) měli oproti pacientům v atenololové větvi i po 16 letech sledování významně o 29 % snížený počet úmrtí na cévní mozkovou příhodu (viz Obr. 8a) (22). U pacientů dostávajících atorvastatin v lipidové větvi (ASCOT-LLA) přetrvávalo oproti pacientům dostávajícím placebo i při dlouhodobém sledování (více než 10 let po ukončení studie) významné snížení kardiovaskulární úmrtnosti o 15 % (Obr. 8b). Tato studie tedy prokazuje, že pozitivní „paměťový efekt“ antihypertenzní a hypolipidemické léčby v klinické studii může přetrvávat až 20 let.

LITERATURA

1. Barton M, Husmann M, Meyer MR. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy. *Can J Cardiol.* 2016; 32(5): 680–686. e4. doi:10.1016/j.cjca.2016. 02. 062.
2. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25(2): 137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5.
3. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 507–532. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015. 05. 007.
4. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol.* 2016; 32(5): 669–679. doi: 10.1016/j.cjca.2016. 01. 039.

Obr. 9. Účinky preventivních opatření v ovlivnění celkového KV rizika. U jedinců s časným cévním stárnutím (zelená čára) dojde k rozvoji KV komplikací dříve v životě. Zelená čára představuje optimální nebo ideální životní cyklus u jedinců, u kterých nedojde ke vzniku KV komplikací vůbec nebo tak pozdě, že nevedou k podstatnému ovlivnění kvality života. Preventivní opatření vedou k posunu křivky v průběhu života směrem dolů a doprava (šedé šipky). Zahájení preventivních opatření v nižším věku (časná intervence, modrá přerušovaná čára) je účinnější než pozdní intervence (šedá přerušovaná čára) (Upraveno dle: Olsen MH et al. *Lancet* 2016; 388: 2665–2712.)



Všechny výše uvedené studie podporují hypotézu, že pozitivní terapeutické ovlivnění krevního tlaku a cholesterolu je spojeno s dlouhodobými přínosy a snížením výskytu kardiovaskulárních příhod a úmrtí přetrvávajícím ještě dlouhou dobu po ukončení intervence v klinických studiích. Můžeme v tomto smyslu hovořit o „vaskulární paměti“.

Včasná intervence a ovlivnění celkového rizika

Rozvoj subklinického poškození cév a orgánů a následný vznik manifestního kardiovaskulárního onemocnění závisí na celoživotní expozici kardiovaskulárním rizikovým faktorům (Obr. 9.) (23). Cílem preventivních opatření je zabránit předčasné manifestaci KV příhod, vedoucím k fyzickému a kognitivnímu postižení, ztrátě autonomie a snížení kvality života.

V průběhu života je možná intervence v různých stadiích – primordiální (před zvýšením jakéhokoliv rizikového faktoru), v primární nebo sekundární prevenci, a to zlepšením životního prostředí, změnami životního stylu, farmakologickou léčbou nebo kombinací těchto přístupů (23). V dnešní době již klinická data jednoznačně potvrzují, že čím dříve intervenci zahájíme, tím bude účinnější (Obr. 9.) (23).

5. Task A, Members F, Tendera M, et al. ESC GUIDELINES ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society. 2011; 2851–2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehq211.
6. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: A new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2351–2358. doi: 10.1093/eurheartj/ehq205.
7. Cuende JI. La edad vascular frente al riesgo cardiovascular: aclarando conceptos. *Rev Española Cardiol.* 2016; 69(3): 243–246. doi: 10.1016/j.recesp.2015. 10. 022.
8. Vráblík M, Piňha J, Blaha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Hypertenze a KV prevence* 2019; 2: 68–77.

- Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: A randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(3): 389–396. doi:10.1177/2047487313518479.
- Papakatsika S, Staboulis S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des.* 2015; 22(1): 122–126. doi: 10.2174/138161282266615110912813.
- Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: A meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens.* 2011; 29(6): 1034–1042. doi: 10.1097/HJH.0b013e328346a583.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension.* 2006; 48(1): 80–86. doi: 10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c.
- Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens.* 2013; 26(5): 608–616. doi:10.1093/ajh/hps098.
- Meng X, Qie L, Wang Y, Zhong M, Li L. Assessment of arterial stiffness affected by atorvastatin in coronary artery disease using pulse wave velocity. *Clin Investig Med.* 2009; 32(6): 238–243.
- Ballard KD, Taylor BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, White CM, Thompson PD. Atorvastatin Treatment Does Not Alter Pulse Wave Velocity in Healthy Adults. *Int Sch Res Not.* 2014; 2014: 1–5. doi: 10.1155/2014/239575.
- Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(21): 2207–2217.

- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353(25): 2643–2653. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
- Simes J, Simes RJ, Hunt D, et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: The LIPID trial follow-up. *Lancet.* 2002; 359(9315): 1379–1387. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08351-4.
- Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J.* 2011; 32(20): 2525–2532. doi: 10.1093/eurheartj/ehr333.
- Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JMO, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of Ramipril on cardiovascular events and on diabetes: Results of the HOPE study extension. *Circulation.* 2005; 112(9): 1339–1346. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548461.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392(10153): 1127–1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388: 2665–2712.

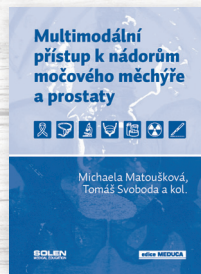
E-SHOP SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací dostupných v našem e-shopu na www.solen.cz

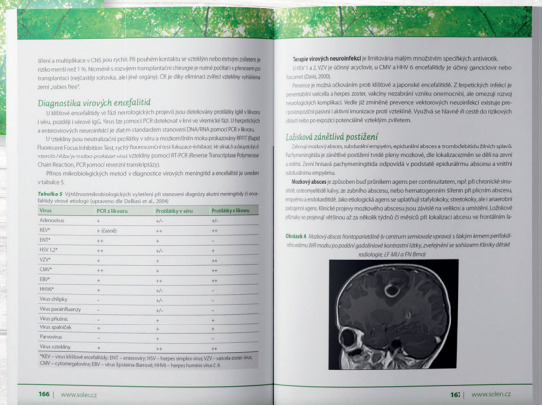
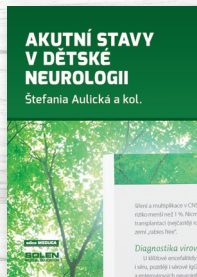


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena 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“.

Aktuální NOVINKA:



Co přináší internistům nové doporučení ESC – diabetes?

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

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

Stručné shrnutí Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu osob s diabetem, prediabetem a kardiovaskulárním onemocněním z roku 2019.

Klíčová slova: diabetes, ESC doporučení, léčba.

What is new for internists in ESC guidelines on diabetes?

A brief summarization of European Society of Cardiology 2019 Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases.

Key words: diabetes, ESC guidelines, treatment.

Doporučené postupy léčby diabetu Evropské kardiologické společnosti (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností pro studium diabetu (EASD) z roku 2019 (1) výrazně inovují předchozí ESC doporučení z roku 2013 nejen na poli farmakoterapie diabetu, ale i přidružených komorbidit. Některá doporučení však nejsou zcela ve shodě s českými Doporučenými postupy léčby diabetu České diabetologické společnosti (ČDS), potažmo konsenzuálním doporučením Evropské společnosti pro studium diabetu (EASD) a Americké diabetologické společnosti (ADA) z roku 2018 (2), resp. nejnovějším updatem z roku 2019 (3).

DIAGNOSTIKA PORUCH GLUKÓZOVÉHO METABOLISMU

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

Pro diagnostiku porušené glukóзовé tolerance se doporučuje provedení oGTT.

Diagnóza diabetu má být založena na HbA_{1c} a/nebo FPG, resp. při nejistotě na oGTT*.

* V České republice není pro diagnostiku diabetu HbA_{1c} pro nejednotnou standardizaci zatím doporučen.

ZHODNOCENÍ KV RIZIKA U OSOB S (PRE)DIABETEM

Rutinní stanovení (mikro)albuminurie má být prováděno k identifikaci pacientů s onemocněním ledvin a/nebo KV onemocněním.

EKG je indikováno u osob s diabetem a arteriální hypertenzí nebo při podezření na KVO.

Stanovení intimo-mediální tloušťky (IMT) karotid není pro screening KVO doporučováno.

Rutinní stanovování cirkulujících biomarkerů není pro stratifikaci KV rizika doporučováno.

Tabulky KV rizika pro běžnou populaci nejsou vhodné pro stratifikaci KV rizika osob s diabetem.

KATEGORIE KV RIZIKA OSOB S DIABETEM

Velmi vysoké riziko	Pacienti s diabetem a rozvinutým KVO nebo jiným orgánovým postižením (proteinurie, renální insuficience s eGFR < 0,5 ml/s, hypertrofie levé komory, retinopatie) nebo ≥ 3 hlavními rizikovými faktory (věk, art. hypertenze, dyslipidemie, kouření, obezita) nebo časným DM1 trvajícím > 20 let
Vysoké riziko	Pacienti s diabetem trvajícím ≥ 10 let bez orgánového postižení a dalších rizikových faktorů
Střední riziko	Mladí pacienti (DM1 < 35 let, DM2 < 50 let) s diabetem trvajícím < 10 let bez dalších rizikových faktorů

ÚPRAVA ŽIVOTNÍHO STYLU OSOB S (PRE)DIABETEM

Zanechání kouření je velmi doporučeno všem osobám s (pre)diabetem.

Úprava životního stylu je doporučena k oddálení či zamezení progresu prediabetu do diabetu.

Snížení kalorického příjmu je doporučeno ke snížení tělesné hmotnosti osob s (pre)diabetem.

Fyzická aktivita střední až vyšší intenzity, obzvláště kombinace aerobního a odporového cvičení, ≥ 150 min/týden je doporučena pro prevenci i kontrolu diabetu, pokud není kontraindikovaná (např. závažné komorbidity nebo omezená očekávaná délka života).

Suplementace vitaminů či mikronutrientů není pro snižování rizika diabetu či KVO doporučována.

LÉČBA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Antihypertenzivní léčba je doporučována pro osoby s diabetem při TK > 140/90 mm Hg

Léčba arteriální hypertenze u diabetiků má být individualizovaná. Cílový systolický TK je 130 mm Hg, resp. < 130 mm Hg při dobré toleranci, avšak nikoliv < 120 mm Hg. U osob > 65 let je cílový systolický TK 130–139 mm Hg.

Cílový diastolický TK má být < 80 mm Hg, avšak nikoliv < 70 mm Hg.

Změna životního stylu je doporučována u osob s (pre)diabetem a arteriální hypertenzí.

Blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) ACE inhibitory či sartany je doporučena u osob s diabetem, obzvláště v přítomnosti (mikro)albuminurie, proteinurie či hypertrofie levé komory.

Kombinace RAAS blokády s blokátorem kalciových kanálů nebo thiazidovým diuretikem je doporučena pro zahájení antihypertenzivní terapie.

LÉČBA DYSLIPIDEMIE

U pacientů s DM2 a středním KV rizikem je doporučen cílový LDL-cholesterol < 2,6 mmol/l.

U pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem je doporučeno snížení koncentrace LDL-cholesterolu nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l.

U pacientů s DM2 a velmi vysokým KV rizikem je doporučeno snížení koncentrace LDL-cholesterolu nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l.

Statiny jsou hypolipidemika první volby u osob s diabetem a vysokým LDL-cholesterolem.

Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-cholesterolu, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem.

U pacientů s velmi vysokým KV rizikem a trvale vysokým LDL-cholesterolem i při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem, popř. při statinové intoleranci, je doporučena léčba PCSK9 inhibitory.*

Statiny nejsou doporučeny ženám ve fertilním věku bez účinné antikoncepce, ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení.

* Centra a podmínky úhrady léčby PCSK9 inhibitory v České republice jsou k dispozici např. na www.athero.cz.

ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA U OSOB S DIABETEM

U pacientů s diabetem a středním KV rizikem není v primární prevenci doporučována léčba kyselinou acetylsalicylovou.

ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA U OSOB S DIABETEM

U pacientů s diabetem a vysokým/velmi vysokým KV rizikem lze v primární prevenci zvážit léčbu kyselinou acetylsalicylovou.

Pacienti s diabetem a symptomatickým KVO mají být léčeni stejně jako osoby bez diabetu.

LÉČBA HYPERGLYKEMIE

Přísná kontrola glykemie s $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol je doporučena pro snížení mikrovaskulárních komplikací.

Cíl HbA_{1c} však má být individualizovaný dle trvání diabetu, komorbidit a věku pacienta.

Je kladen důraz na eliminaci hypoglykemií.

Empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin jsou doporučeny ke snížení rizika KV příhod u osob s DM2 a KV onemocněním, popř. s vysokým/velmi vysokým KV rizikem.

Empagliflozin je doporučen u pacientů s DM2 a KV onemocněním ke snížení rizika úmrtí.

Liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid jsou doporučeny ke snížení rizika KV příhod u osob s DM2 a KV onemocněním, popř. s vysokým/velmi vysokým KV rizikem.

Liraglutid je doporučen u pacientů s DM2 a KV onemocněním, popř. s vysokým/velmi vysokým KV rizikem, ke snížení rizika úmrtí.

Metformin by měl být podáván u osob s DM2 bez KV onemocnění a ve středním KV riziku při vyšší tělesné hmotnosti.

U pacientů s DM2 a aterosklerotickým KVO nebo ve vysokém/velmi vysokém KV riziku doposud bez antidiabetické terapie je na prvním místě doporučena terapie SGLT2 inhibitory nebo GLP-1 receptorovými agonisty s prokázáním KV benefitem.*

Pacienti s akutním koronárním syndromem a výraznou hyperglykemií (> 10 mmol/l) by měli být léčeni inzulinem, s cílovou glykemií dle jejich komorbidit.

Thiazolidindiony nejsou doporučeny u pacientů se srdečním selháním.

Saxagliptin není doporučen u pacientů s DM2 a vysokým rizikem srdečního selhání.

** V České republice je prozatím indikační omezení v léčbě SGLT2 inhibitory nebo GLP-1 receptorovými agonisty pro pacienty s DM2 a $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol. Předsunutí terapie SGLT2 inhibitory nebo GLP-1 receptorovými agonisty před metformin zatím není v českých ani evropsko-amerických (3) diabetologických doporučeních navrhováno. Zatím není dostupná head-to-head studie srovnávající kardiovaskulární efekt nových antidiabetik s metforminem u pacientů doposud bez antidiabetické terapie.*

LÉČBA ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ (ICHS) U OSOB S DIABETEM

ACE inhibitory a sartany jsou indikovány u pacientů s diabetem a ICHS ke snížení rizika KV příhod.

Statiny jsou doporučeny u pacientů s diabetem a ICHS ke snížení rizika KV příhod.

Kyselina acetylsalicylová v dávce 75–160 mg/den je doporučena v sekundární prevenci u pacientů s diabetem.

U pacientů s diabetem a akutním koronárním syndromem, resp. po koronaroplastice či by-passu, je doporučena léčba blokátory P2Y12 receptoru, ticagrelorom či prasugrelem společně s acetylsalicylovou kyselinou po dobu 1 roku.

U pacientů s duální antiagregací nebo antikoagulací s vysokým rizikem gastrointestinálního krvácení je doporučena léčba inhibitory protonové pumpy.

V případě intolerance kyseliny acetylsalicylové je doporučena léčba clopidogrelem.

Revaskularizační techniky lze aplikovat stejně jako u pacientů bez diabetu; u pacientů s diabetem a mnohočetným postižením koronárních tepen má být v případě dobrých anatomických podmínek a nízké operační mortality preferován by-pass přes angioplastikou.

Pacienti užívající metformin před angiografií mají být dostatečně hydratovaní a mít vyšetřeny renální funkce, v případě zhoršené renální funkce má být metformin vysazen.

SRDEČNÍ SELHÁNÍ U OSOB S DIABETEM

ACE inhibitory a beta-blokátory jsou indikovány u symptomatických pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a diabetem ke snížení rizika hospitalizace a úmrtí.

SRDEČNÍ SELHÁNÍ U OSOB S DIABETEM

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a diabetem léčených ACE inhibitory a beta-blokátory ke snížení rizika hospitalizace a úmrtí.

Přístrojová terapie ICD, CRT nebo CRT-D je doporučována stejně jako v nediabetické populaci.

Sartany jsou indikovány u symptomatických pacientů s HFrEF a diabetem netolerujících ACE inhibitory ke snížení rizika hospitalizace a úmrtí.

Sacubitril/valsartan je indikován místo ACE inhibitoru ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání či úmrtí u symptomatických pacientů léčených ACE inhibitorem, beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidních receptorů.

Diuretika jsou doporučena ke zmírnění symptomů u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), s ejekční frakcí ve středním pásmu (HFmrEF) i sníženou ejekční frakcí (HFrEF) se známkami kongesce tekutin.

Aliskiren není doporučován pro pacienty s HFrEF a diabetem pro riziko hypotenze, zhoršení renálních funkcí, hypokalemie a cévní mozkové příhody.

SGLT2 inhibitory (empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin) jsou doporučeny u osob s diabetem ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.

Thiazolidindiony nejsou doporučeny u pacientů s rizikem srdečního selhání či srdečním selháním v anamnéze.

Saxagliptin není doporučen u pacientů s diabetem a rizikem srdečního selhání či srdečním selháním v anamnéze.

LÉČBA ARYTMÍ U OSOB S DIABETEM

Léčba novými perorálními antikoagulanty (NOAC) je preferovaná před warfarinem, a je doporučena u osob s diabetem starších 65 let s fibrilací síní a CHA2DS2-VASc skóre ≥ 2 , pokud nejsou přítomny kontraindikace.

Kardioverter-defibrilátor (ICD) je doporučován u osob s diabetem, symptomatickým srdečním selháním (NYHA II a III) a ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$ po 3 měsících doporučené farmakoterapie, a to v případě, že lze očekávat alespoň rok funkčně kvalitního života.

Kardioverter-defibrilátor (ICD) je doporučován u osob s diabetem a dokumentovanou komorovou fibrilací nebo hemodynamicky nestabilní komorovou tachykardií při nepřítomnosti reverzibilních příčin, popř. do 48 hodin po infarktu myokardu (IM).

Beta-blokátory jsou doporučovány v prevenci srdeční smrti u osob s diabetem a srdečním selháním a po akutním IM s ejekční frakcí levé komory $< 40\%$.

ONEMOCNĚNÍ PERIFERNÍCH TEPEN U OSOB S DIABETEM

Diagnostika a terapie onemocnění karotid (konzervativní, chirurgická, endovaskulární) se neliší od nediabetické populace.

Screening ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) má být prováděn každý rok, s klinickým zhodnocením stavu končetin a/nebo měřením indexu kotníkového tlaku (ABI).

Každý pacient s diabetem a obzvláště s ICHDK má být edukován o syndromu diabetické nohy. K záchraně končetiny je zásadní časně odeslání do zařízení s multidisciplinárním týmem.

ABI $< 0,9$ je diagnostickým pro ICHDK nezávisle na symptomech; v případě symptomů jsou indikovány další vyšetření zahrnující duplexní ultrazvuk.

Při ABI $> 1,4$ jsou indikovány další neinvazivní vyšetření.

Duplexní sonografie je při podezření na ICHDK indikována jako metoda první volby.

Při zvažování revaskularizace v terénu ICHDK je indikována CT angiografie či MR angiografie.

U pacientů s diabetem a symptomatickou ICHDK je indikována antiagregační léčba.

U pacientů s diabetem a ICHDK ve velmi vysokém KV riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-cholesterolu nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu $< 1,4$ mmol/l.

U pacientů s diabetem a chronickou kritickou končetinovou ischemií je vhodné zvážit rizika amputace; vhodné je Wifl skóre (Wound, Ischemia, foot Infection).

U pacientů s diabetem a chronickou kritickou končetinovou ischemií je pro záchranu končetiny indikována revaskularizace kdykoliv, pokud je proveditelná.

CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN U OSOB S DIABETEM

Každému pacientovi s diabetem mají být každoročně vyšetřeny renální funkce (eGFR) a albumino-kreatininový koeficient (ACR).

CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN U OSOB S DIABETEM

Ke snížení mikrovaskulárních komplikací diabetu je vhodná přísná kontrola glykemií s cílovým HbA_{1c} < 53 mmol/mol.

Léčba SGLT2 inhibitory (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) je spojena s nižším výskytem renálních komplikací a je doporučena při eGFR 0,5–1,5 ml/s*.

* Dle aktuálních indikačních kritérií SÚKL jsou SGLT2 inhibitory kontraindikovány při eGFR < 0,75 ml/s, nicméně na základě recentních studií s glifloziny lze očekávat snížení této hranice.

EDUKACE PACIENTŮ

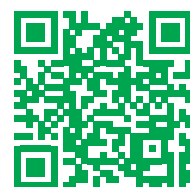
Skupinová edukace pacientů s diabetem je doporučována k prohloubení znalostí pacientů i jejich lepší kompenzaci diabetu.

Péče orientovaná na pacienta a jeho pravidelná individuální edukace je vhodná k jeho zapojení do rozhodování o léčbě se zvážením jeho osobních priorit a cílů.

LITERATURA

1. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2019.
2. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2018. 41(12): p. 2669–2701.
3. Buse JB, et al. 2019 update to: 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, 2019.

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...

Celiakie dospělých

Zuzana Vacková

II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Celiakie je celoživotní, autoimunitní onemocnění, vyskytující se u geneticky predisponovaných osob při konzumaci lepku. Její prevalence se pohybuje kolem 1 % populace a zastoupení žen je 2–3× častější. Celiakie je jednou z nejčastějších příčin malabsorpce, její projevy však mohou být značně rozmanité – od zcela asymptomatických po plně rozvinutý malabsorpční syndrom. Častým nálezem u dospělých jsou zejména extraintestinální projevy. Zlatým standardem diagnostiky je sérologický průkaz specifických protilátek (proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA) v kombinaci s charakteristickým histologickým nálezem z biopsie duodena. Kauzální léčbou je celoživotní bezlepková dieta. Při jejím striktním dodržování snížíme riziko závažných komplikací (např. T-lymfom tenkého střeva).

V následujícím sdělení předkládáme kazuistiku 58leté pacientky, u které byla stanovena diagnóza celiakie v tomto věku na základě dominantně neklasických příznaků – konkrétně mnohočetných patologických fraktur při metabolické kostní chorobě z malabsorpce kalcia a vitamínu D s následnou sekundární hyperparathyreózou.

Klíčová slova: bezlepková dieta, celiakie, gluten, malabsorpce.

Celiac disease in adults

Celiac disease is a lifelong autoimmune disorder that occurs in genetically predisposed people when consuming gluten. Its prevalence is around 1% of the population with about twice higher proportion of women. Celiac disease is one of the most common causes of malabsorption, however, its manifestations can be quite diverse – from completely asymptomatic to fully developed malabsorption syndrome. Extraintestinal manifestations are a common finding in adults. The gold standard of diagnosis is the serological detection of specific antibodies (the serum tissue transglutaminase IgA antibodies) in combination with a typical histological finding from a duodenal biopsy. Causal treatment is a lifelong gluten-free diet. Strict adherence to gluten-free diet will reduce the risk of serious complications (intestinal T-cell lymphoma). In the following case report we present a case of a 58-year-old patient, who have been diagnosed with celiac disease at this age based on non-classical symptoms. Specifically, these were multiple pathological fractures from metabolic bone disease due to malabsorption of calcium and vitamin D and subsequent secondary hyperparathyroidism.

Key words: celiac disease, gluten, gluten-free diet, malabsorption.

Úvod

Celiakie (glutensenzitivní enteropatie) je celoživotní systémové onemocnění, způsobené autoimunitní reakcí u geneticky predisponovaných osob při konzumaci lepku. V současné době se manifestuje celiakie u 1 % populace na světě, zastoupení žen je 2–3× častější. Incidence v Evropě je udávána od 0,1 do 3,7/1000 živě narozených za rok a pro dospělou populaci 1,3–3,9/100000 za rok (1). Celiakie se může vyskytnout v jakémkoli věku, v časném dětství i u starších osob. Některé práce uvádějí, že počátek onemocnění má dva vrcholy výskytu – v prvních dvou letech života a následně ve druhé až třetí dekádě života (2).

V patogenezi onemocnění se uplatňuje genetická predispozice s autozomálně dominantní dědičností a inkompletní penetrancí. S celiakií jsou asociovány ty geny lokalizované na 6. chromozomu, které kódují antigeny histokompatibilitě II. třídy – konkrétně HLA-DQ2 a HLA-DQ8 (3). Geny HLA-DQ2 a HLA-DQ8 se vyskytují u 99 % celiaků a bílkovinným produktem těchto genů jsou povrchové glykoproteiny, které jsou lokalizovány na enterocytech a buňkách imunitního systému sliznice tenkého střeva a fungují jako vysoce aktivní receptory antigenních peptidů, vzniklých štěpením lepku digestivními proteázami (4). Enzym tkáňová transglutamináza se vyskytuje ve všech buňkách, jak intra-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Zuzana Vacková, vackovaz@fnplzen.cz
II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Tř. E. Beneše 13, 305 89 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 116–120
Článek přijat redakcí: 4. 12. 2019
Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2020

celulárně (intracytoplazmaticky), tak extracelulárně, a má pleiotropní funkce (mimo jiné je jeho úlohou deamidace glutenových peptidů) v buňkách střevní sliznice. Gliadin (bílkovinná frakce lepku) je prezentován ve spojení s příslušnými HLA antigeny II. třídy na povrchu antigen prezentujících buněk pomocným T lymfocytům. Stimulované lymfocyty poté spouštějí kaskádu zánětlivé reakce, uvolňují prozánětlivé cytokiny a aktivují další T lymfocyty, B lymfocyty a NK buňky. Tímto dochází k nekontrolovanému zánětu, na jehož konci stojí infiltrace střevní sliznice mononukleárními buňkami, hyperplazie krypt a atrofie klků (5, 6).

Podle míry klinických projevů klasifikujeme celiakii do čtyř forem – symptomatickou (klasickou a neklasickou), subklinickou (asymptomatickou), potencionální a refrakterní (5). Klasická forma zahrnuje symptomy malabsorpce (steatoreu, průjemy, nechutenství, úbytek na váze), histologický nález atrofie klků a vymizení slizničních lézí a symptomů onemocnění po vynechání potravin s obsahem lepku. Typickým nálezem je také vždy pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze.

Neklasická forma se projevuje především mimostřevními potížemi – např. metabolickou kostní chorobou, hypochromní anémií (hlavním místem vstřebávání železa je orální jejunum), Duhringovou herpetiformní dermatitidou, infertilitou, depresemi, únavou (1). U těchto pacientů bývá nalézána atrofie klků v biopsii z duodena a opět vždy pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze (5).

Celiakie se ve své subklinické formě může projevit velmi mírnými a nespecifickými příznaky, jako je hraniční deficece železa, nevysvětlitelná elevace sérových aminotransferáz nebo únava. Opět nalézáme pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze a atrofii duodenálních klků v histologickém obraze (5).

Potencionální celiakie se vyznačuje buď pozitivními protilátkami s normálním histologickým nálezem z duodena, anebo intraepiteliální lymfocytózou v histologickém obraze s absencí autoprottilátek (5).

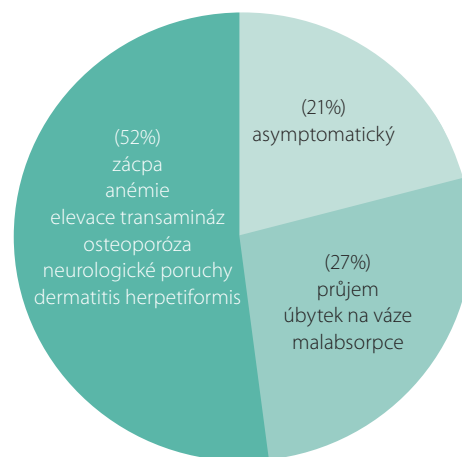
Refrakterní celiakie zahrnuje situace, kdy příznaky celiakie přetrvávají i po zavedení bezlepkové diety více než jeden rok. Příčinou bývá ve většině případů konzumace stopového množství lepku. Nejsou výjimkou ani případy, kdy malabsorbční syndrom přetrvává navzdory přísné bezlepkové dietě (příčinou pak mohou být jiné malabsorbční syndromy či maligní onemocnění) (1, 5).

Četnost výskytu klinických příznaků zobrazuje Graf 1.

Diagnóza celiakie dospělých se opírá o přítomnost klinických příznaků (a jejich odpovědi na bezlepkovou dietu), stanovení hladin protilátek a výsledky biopsie z aborálního duodena. U pacientů s nízkou pravděpodobností celiakie (s něhou rodinnou anamnézou stran celiakie, bez příznaků malabsorpce) stanovujeme hladinu příslušných protilátek – nejčastěji protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (Anti-tTG IgA) a celkové IgA v séru (v případě prokázaného IgA deficitu pak stanovujeme protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG). Alternativou je stanovení hladin protilátek proti endomysiu (Anti-EMA IgA). Negativita protilátek představuje vysokou negativní prediktivní hodnotu (pacienti již nepotřebují enterobiopsii), pacienti s pozitivitou protilátek by měli podstoupit ezofagogastroduodenoskopii s biopsií z aborálního duodena.

U pacientů s vysokou pravděpodobností celiakie (nemocní s příznaky malabsorpce či nemocní s gastrointestinálními nebo extrain-

Graf 1. Prevalence klinických příznaků celiakie u dospělých. Upraveno podle (2)



testinálními příznaky) by měly být stanoveny protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (spolu s hladinou celkového IgA v séru). U pacientů s deficitem IgA stanovujeme Anti-tTG IgG a protilátky proti deamidovaným gliadinovým peptidům – DGP-IgG (7).

Před stanovením protilátek či před provedením biopsie z tenkého střeva je nezbytné, aby byl pacient dostatečně zatížen lepkem ve stravě a nedodržel bezlepkovou dietu!

Enterobiopsie z duodena může poskytnout rozličný histologický obraz (hodnocen podle tzv. Marshovy klasifikace, za histologický nález slučitelný s celiakií je považováno stadium Marsh 2 a více). Hlavním nálezem bývá atrofie klků, hyperplazie krypt a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (8).

V případě nejistých diagnóz (při diskrepanci mezi výsledkem stanovených protilátek a histologií) se jako pomocná metoda užívá genetické vyšetření – určení HLA-DQ2/ DQ8. Pozitivita genetického vyšetření je však velmi nespecifická a pro diagnózu celiakie nemá velký význam. Ve skutečnosti znamená přítomnost HLA-DQ2/ DQ8 (s ohledem na častý výskyt i u zdravé populace) jen přítomnost zvýšeného genetického rizika. Jedině negativita genetického vyšetření poskytuje 99% pravděpodobnost, že se o celiakii nejedná (9).

Celiakie je často asociována s Duhringovou herpetiformní dermatitidou, Downovým syndromem a selektivním IgA deficitem. Dále ji často vídáme v souvislosti s autoimunitními chorobami – diabetem mellitem 1. typu, autoimunitní thyreopatií, Addisonovou chorobou, primární biliární cholangitidou, primární sklerozující cholangitidou, autoimunitní hepatitidou, Sjögrenovým syndromem, systémovým lupusem, sarkoidózou, glutenovou ataxií a řadou dalších (4). Cílený screening celiakie se provádí u přesně definovaných cílových skupin, u nichž lze předpokládat vyšší výskyt jedinců s nepoznanou celiakií. V České republice je screening celiakie dán Metodickým pokynem Ministerstva zdravotnictví ČR z roku 2011 (Tab. 1). Vyšetření dle Metodického pokynu je dvoustupňové a spočívá ve stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA a celkového IgA v séru (při jeho deficitu, pak následuje stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG), a v případě positivity protilátek pak v provedení enterobiopsie z aborálního duodena (10).

U celiaků bylo zaznamenáno vyšší celkové riziko vzniku malignity než u běžné populace. Zejména byl pozorován vyšší výskyt tumorů

gastrointestinálního traktu – tumorů orofaryngeální oblasti (především dlaždicobuněčného karcinomu jícnu), adenokarcinomu tenkého střeva, kolorektálního a hepatocelulárního karcinomu. Vyšší incidence byla též zaznamenána u ne Hodgkinsonských B-lymfomů. Přibližně polovinu všech malignit celiaků představuje prognosticky závažný T-lymfom tenkého střeva (lymfom z intraepiteliálních T-lymfocytů). Celková incidence lymfomů je odhadována na 8–10 % (1, 11).

Jedinou kauzální léčbou celiakie je striktní bezlepková dieta. Obecnou zásadou bezlepkové diety je vyřazení potravin z jídelníčku s obsahem pšenice, žita a ječmene. Naopak bezpečnou náhradou je sója, rýže, kukuřice, pohanka či brambory. Oves není zcela vyloučen, ale smí jej konzumovat jedině celiaci v klinické a sérologické remisi onemocnění (12). Limit obsahu lepku pro potraviny, označené jako bezlepkové, je v ČR 20 mg/kg. To znamená, že potraviny se stopovým množstvím lepku (definovaným množstvím lepku do 50 mg/kg) mohou více než dvojnásobně překračovat limit pro bezlepkovou potravinu (13)!

Kontrola celiaka se zpravidla provádí po 6 měsících. Měl by být zkontrolován krevní obraz, kyselina listová, vitamin B 12, parametry metabolismu železa, jaterní testy a hladina protilátek – nejčastěji protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA. Normalizace hladiny protilátek je obvykle dosaženo po třech až dvanácti měsících bezlepkové diety (14). Striktní adherence k bezlepkové dietě vede k částečné či kompletní reparaci duodenální sliznice s vymizením příznaků malabsorpce. Reparace duodenální sliznice však trvá u dospělých delší dobu než u dětí, a bývá častěji inkompletní.

Kazuistika

58letá pacientka (169 cm, 69 kg) byla přivezena záchrannou službou na chirurgickou ambulanci po pádu na pravé rameno. Anamnesticky byla nemocná po hysterektomii (bez adnexektomie) pro uterus myomatosus ve 39 letech a před třemi lety prodělala frakturu obratle C7, jiné nemoci neměla. Chronicky neužívala žádnou medikaci. Na chirurgii udávala bolesti pravé klíční kosti a kostičky, současně si stěžovala na váhový úbytek 20 kg za posledních šest měsíců s občasnou průjmovitou stolicí. Objektivně byla nemocná astenického habitu, s četnými krustou krytými exkoriacemi po celém těle, jinak s normálním fyzikálním nálezem. Provedeným RTG vyšetřením byla zjištěna fraktura laterální třetiny pravé klavikuly, ostatní bolestivá místa byla bez zřetelné fraktury na RTG. Dále následovalo nativní CT pánve s nálezem vícečetných fraktur dolního i horního raménka kosti stydké bilaterálně (fraktury nebyly zcela čerstvé, částečně již byly přihojené), s prolomením horních krycích ploch obratlových těl LS páteře se Schmorlovými uzly, dolní část sakra byla oproti horní části do pravého úhlu (nejspíše jako stará pouřazová změna), byla patrná výrazná difúzní osteoporóza. S tímto nálezem byla nemocná přijata na chirurgická lůžka k analgetické terapii. Dalším následujícím vyšetřením bylo CT hrudníku a břicha, které ozřejmilo ještě starší fraktury šestého až osmého žebra vlevo paravertebrálně, druhého až pátého žebra vpravo v zadní axilární čáře a starší frakturu křídla levé lopatky. Dalším nálezem na CT byl zvýrazněný reliéf ilea s nápadnými řasami, ostatní orgány dutiny břišní i hrudní byly bez patologického nálezu. K dovyšetření byla nemocná následně přeložena na interní lůžko.

Laboratorně byla pozoruhodná mikrocytární anémie (Hb 83 g/l, MCV 74 fl), sideropenie (železo 4,6 μmol/l), hodnota feritinu (15 μg/l)

Tab. 1. Metodický pokyn Ministerstva zdravotnictví ČR z roku 2011 pro screening celiakie. Upraveno podle (10)

A. Rizikové choroby a skupiny	
	příbuzní celiaků 1. stupně, při jejich pozitivě také 2. stupně
	dermatitis herpetiformis
	mikrocytární anémie nereagující na léčbu preparáty železa
	předčasná osteoporóza
	terapeuticky rezistentní průjmová forma syndromu dráždivého střeva
	polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie
	ataxie nejasné etiologie
	deprese a poruchy chování
	amenorhea, pozdní menarche
	infertilita a poruchy reprodukce
	Downův a Turnerův syndrom
B. Podezřelé symptomy	
	opožděný psychosomatický vývoj
	nevysvětlený úbytek na váze
	nízké sérové železo
	výrazné izolované zvýšení sériových transamináz (ALT, AST)
	izolovaný deficit IgA
	recidivující aftózní stomatitida
	hypoplazie zubní skloviny
C. Přidružené autoimunitní choroby	
	diabetes mellitus 1. typu
	autoimunitní thyroditida a jiné autoimunitní endokrinopatie
	autoimunitní hepatitida
	systémový lupus erythematosus
	primární sklerozující cholangitida
	primární biliární cirhóza
	Sjögrenův syndrom
	choroby pojiva
	IgA nefropatie

na dolní hranici normy, nízká saturace transferinu (na 6 %), neměřitelně nízká hladina kyseliny listové, výrazná elevace alkalické fosfatázy (ALP 17 μkat/l), hypokalcemie (Ca 1,9 mmol/l), mírná hypofosfatemie (P 0,65 mmol/l) a hypoalbuminemie (albumin 31 g/l) s normální hodnotou renálních parametrů (urea 3,4 mmol/l, kreatinin 39 μmol/l). Z endokrinologických parametrů byl výrazně elevován parathormon (PTHi 598 ng/l), z osteologických parametrů byl elevován C terminální telopeptid (CTX 3 μg/l), osteokalcin (OSTEO 118 μg/l), prokolagen N terminálního propeptidu (568 μg/l) a výrazně snížený 25-hydroxy vitamin D (25 OH Vit D 15 nmol/l). Stran funkce štítné žlázy byla nemocná v euthyreóze. K diagnostice zásadním způsobem přispěla hodnota protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA, která byla nad horní hranici měřitelnosti (Anti-tTG IgA více než 128 kIU/l), celková hodnota IgA v séru byla normální (1,5 g/l).

V průběhu hospitalizace byla podávána perorálně kyselina listová a železo (v dávce 320 mg denně), dále jednorázově intravenózně a následně perorálně kalciferol a do normalizace kalcia byla podávána 2x denně jeho substitute v podobě intravenózního 10% Calcium gluconicum.

Pacientka v dalším průběhu hospitalizace podstoupila gastroscopické vyšetření s nálezem několika drobných polypů žaludku do 3 mm, bulbus duodena byl s normálním nálezem, postbulbárně do DIII byla v celém průběhu atrofická sliznice (odtud byla odebrána biopsie). Histologický nálezu odpovídal klinicky vysoce suspektní celiakii – prokázal totální atrofii klků, hyperplazii krypt, chronickou zánětlivou

celulizaci a intraepiteliální lymfocytózu (Obr. 1., 2.). Dle modifikované Marshovy klasifikace (pro hodnocení histologického nálezu celiakie) odpovídala sliznice duodena typu 3c.

Po provedené biopsii jsme zahájili bezlepkovou dietu a pacientka začala pozvolna rehabilitovat.

Udávaný úbytek na váze byl s největší pravděpodobností následkem průjmů, které však samotnou nemocnou nebyly líčeny nijak výrazně a byly pouze občasně.

Nemocnou jsme následně s diagnózou prvozáhytu celiakie, sekundární metabolické kostní choroby s mnohočetnými frakturami, sekundární hyperparathyreózy a nutriční anémie z nedostatku železa a kyseliny listové přeložili na rehabilitační oddělení.

Diferenciálně diagnosticky bylo ještě vzhledem k extrémní elevaci PTHi uvažováno endokrinologem i o koexistující primární hyperparathyreóze, která se však vzhledem k postupné normalizaci hodnot PTHi při substituci kalcia nejevila pravděpodobná.

Metabolická kostní choroba (osteologem na základě kostní denzitometrie vyhodnocená jako těžká sekundární osteoporóza s možným podílem osteomalacie) byla po zahájení dietních opatření a substituci vápníku a vitamínu D zlepšena pozvolným nárůstem denzity kostního minerálu (BMD = bone mineral density) a osteologem nebyla shledána nutnost k podání osteoanabolické terapie.

Korekce laboratorních abnormalit se dostavovala s různým časovým odstupem. Do půl roku od zahájení bezlepkové diety a substituce příslušných nutričních se upravila anémie, hypokalcemie, sideropenie a karence kyseliny listové. Po roce se normalizovala hladina parathormonu a teprve po 2 letech hodnota alkalické fosfatázy z mnohočetných patologických fraktur. Protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA zůstávají i po 2 letech od zahájení diety mírně nadhraniční (Anti-tTG IgA 24 kIU/l).

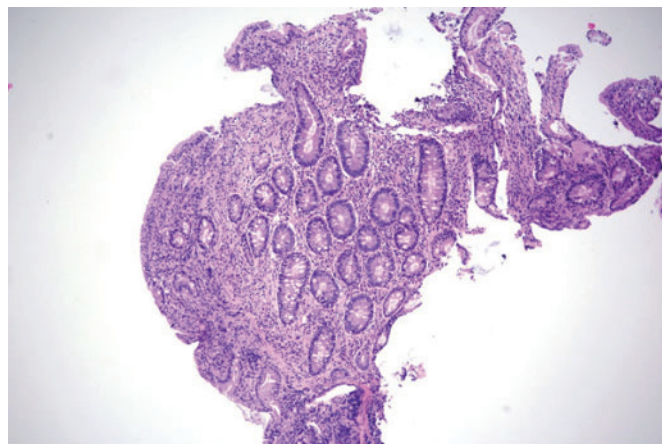
Závěr

Případ této pacientky ukazuje na možnou souvislost dominantně extraintestinálních příznaků (sideropenická anémie, hyperparathyreóza, metabolická kostní choroba, patologické fraktury) s dosud nediodagnostikovanou celiakií. S celiakií může být následkem malabsorpce spjata řada zdánlivě nesouvisejících chorob. U této nemocné se v důsledku malabsorpce železa v orálních částech jejuna objevila sideropenická anémie. Z důvodu malabsorpce kalcia a vitamínu D se aktivovala příštítná tělíska a došlo k rozvoji sekundární hyperparathyreózy. Na základě hyperparathyreózy pak vystupňovaná osteoresorpce přispěla k rozvoji metabolické kostní choroby a ke vzniku četných patologických fraktur, které zapříčinily elevaci alkalické fosfatázy. Intermitentně se dostavující průjmy byla zcela minoritní potíží. Ačkoli se nemocná neprezentovala přednostně typickým malabsorpčním syndromem, tak právě malabsorpce byla příčinou projevů nemocné.

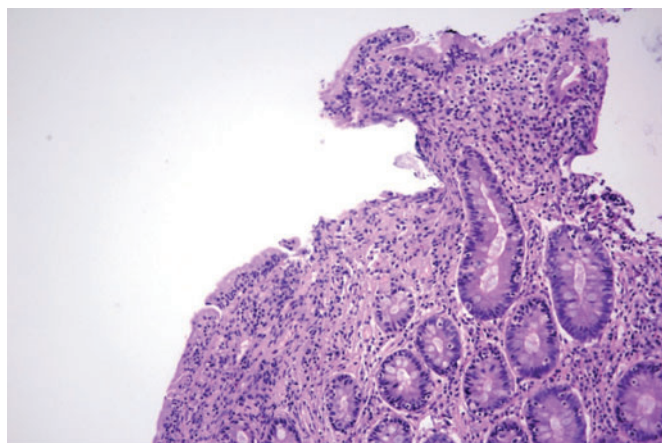
LITERATURA

1. Frühauf P, Bronský J, Dědek P, et al. Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. Čes-slov Pediat 2016; 71 (3): 175–183. Dostupné z WWW: <<http://files.gastroped.cz/200000199-50ec751e6a/doporučeny-postup-celiakie-2016.pdf>>.
2. Cao G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med 17, 142 (2019). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>>.
3. Češka R. Interna. Praha: Triton, 2010. ISBN 978-80-7387-423-0.

Obr. 1. Histologický obraz duodena pacientky. Barveno hematoxylinem a eozinem, zvětšeno 200x. Zobrazena sliznice duodena s úplnou atrofií klků, hyperplazií krypt a chronickou zánětlivou celulizací lamina propria mucosae. Obrázek poskytnut MUDr. M. Daumovou, Ph.D. (Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň)



Obr. 2. Histologický obraz duodena pacientky. Barveno hematoxylinem a eozinem, zvětšeno 400x. Zobrazena intraepiteliální lymfocytóza (tj. více než 30 intraepiteliálních lymfocytů/100 enterocytů). Obrázek poskytnut MUDr. M. Daumovou, Ph.D. (Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň)



Obecně lze říci, že v dospělosti ubývá gastrointestinálních symptomů celiakie a převažují projevy extraintestinální. Vzhledem k tomu, že extraintestinální (atypické) projevy jsou u celiakie časté, a navíc na tuto diagnózu není často ve středním věku pomýšeno, zůstává celiakie často nediodagnostikována. Odhaduje se, že nediodagnostikována zůstává většina případů. Proto je nutné opustit zažitá dogmata, že je celiakie pouze onemocněním dětského věku a v dospělosti se již nevyskytuje. Vzhledem k jednoduché diagnostice, kauzální léčbě a možným závažným pozdním komplikacím neléčené celiakie je zapotřebí na tuto často opomíjenou diagnózu myslet a zahrnout ji do diferenciální diagnostiky. Pro širokou škálu svých projevů se s celiakií mohou setkat lékaři všech odborností.

4. Frič P, Keil R. Celiakie pro praxi. Med Praxi 2011; 8(9): 354–359. Dostupné z WWW: <<https://www.solen.cz/pdfs/med/2011/09/03.pdf>>.
5. Schuppan D, Walburga D. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. UpToDate [cit. 2019–11–18]. Dostupné z WWW: <<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?search=Pathogenesis,%20epidemiology,%20and%20clinical>>.

cal%20manifestations%20of%20celiac%20disease%20in%20adults & source=search_result & selectedTitle=1~150 & usage_type=default & display_rank=1>.

6. Falt P, Fojtík P, Šmajstrla V. Celiakie – současný pohled na etiopatogenezi, diagnostiku a terapii. *Kardiol Rev Int Med* 2014, 16(3): 219–223. Dostupné z WWW: <<https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2014-3/celiakie-soucasny-pohled-na-etiotopogenezi-diagnostiku-a-terapii-49241>>.

7. Kelly C. Diagnosis of celiac disease in adults. *UpToDate* [cit. 2019–11–18]. Dostupné z WWW: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults?search=Diagnosis%20of%20celiac%20disease%20in%20adults & source=search_result & selectedTitle=1~150 & usage_type=default & display_rank=1>.

8. Husová L, Hermanová M. Hepatopatie, celiakie a lymfocytární kolitida. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(6): 309–313. Dostupné z WWW: <<http://www.csgh.info/cs/clanek/hepatopatie-celiakie-a-lymfocytarni-kolitida-289>>.

9. Hoffmanová I, Sánchez D, Tlaskalová Hogenová H. Diagnostická úskalí celiakie. *Vnitř Lék* 2019; 65(1): 24–29. Dostupné z WWW: <<https://www.vnitrnilekarstvi.eu/casopisy/vnitri-lekarstvi/2019-1-4/diagnosticka-uskali-celiakie-107900>>.

10. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. Ročník 2011, částka 3. Strana 51–54. Vydáno 28. února 2011. Dostupné z WWW: <https://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c_4741_2162_11.html>.

11. Frič P, Keil R. Celiakie pro praxi. *Med Praxi* 2011; 8(9): 354–359. Dostupné z WWW: <<https://www.solen.cz/pdfs/med/2011/09/03.pdf>>.

12. Hoffmanová I, Sánchez D, Szczepanková A, Tlaskalová Hogenová H. The Pros and Cons of Using Oat in a Gluten-Free Diet for Celiac Patients. *Nutrients*. 2019, 11, 2345. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/nu11102345>>.

13. Postupy a stanoviska Státní zemědělské a potravinářské inspekce. Označování potravin z hlediska obsahu lepku. Zveřejněno 6. 4. 2016. Dostupné z WWW: <<https://www.szpi.gov.cz/clanek/oznacovani-potravin-z-hlediska-obsahu-lepku.aspx>>.

14. Ciclitira P. Management of celiac disease in adults. *UpToDate* [cit. 2019–11–18]. Dostupné z WWW: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-celiac-disease-in-adults?search=Management%20of%20celiac%20disease%20in%20adults & source=search_result & selectedTitle=1~150 & usage_type=default & display_rank=1>.

RECENZE KNIHY ÚVOD DO VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ – doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D., a kol.

Nakladatelství Triton vydalo na podzim 2019 knihu Úvod do vnitřního lékařství autorky doc. MUDr. Jitky Mlíkové Seidlerové a kolektivu lékařů Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Plzni. Jedná se o propedeutiku vnitřního lékařství určenou nejen studentům lékařských oborů, ale i všem klinickým lékařům, zejména těm začínajícím. Poté, co jsem si knížku podrobně přečetl, musím říci, že jsem nadšen a mohu ji vřele doporučit. Kniha obsahuje všechny potřebné informace týkající se toho nezákladnějšího lékařského umění, a to umění vyšetřovat pacienta. Na většině lékařských fakult je propedeutika prvním klinickým předmětem, kde se student po prvních letech většinou teoretických znalostí poprvé dostává do kontaktu s pacientem. Náhle musí obsáhnout velké množství znalostí zahrnující důkladnou anamnézu, podrobné fyzikální vyšetření a dobrou orientaci v základních pomocných zobrazovacích a laboratorních metodách. Obsáhnutí celé této problematiky znamená dobrou znalost klinických symptomů a syndromů, což spolu s pochopením základních patofyziologických mechanismů umožní správnou interpretaci a vytvoření diagnózy (byť třeba jen pracovní). Nezbytná je ovšem i znalost psychologie a umění komunikovat, jediné tak získáme důvěru pacienta a dostatečné informace. Přesně před 101 lety zemřel významný britský lékař William Osler (1849–1919), autor jednoho z klasických citátů „Listen to your patient, he is telling you the diagnosis“, tedy „Poslouchejte pacienta, říká vám svou diagnózu“. Ačkoliv někdo může říci, že se jedná o otřepanou frázi, tak to je a vždy bude absolutní pravda. Při výuce mediků i mladých lékařů často narážím na snahu zjednodušovat si spoustu věcí a postupů včetně anamnézy. Bohužel s prostou informací typu *pacient přichází pro bolesti na hrudi*, bez další bližší specifikace, se nelze spokojit. Jednak to ukazuje na neznalost nebo liknavost lékaře a jednak je poté generována řada zbytečných, často finančně nákladných, vyšetření.

Jsem proto rád, že po letech vychází tato kniha tvořená jednak obecnou částí cílenou na podrobnou anamnézu a fyzikální vyšetření, a specializovanou část ukazující na specifické postupy v rámci jednotlivých klinických oborů. Kniha je psána velmi didakticky a srozumitelně pro jakéhokoliv čtenáře. Navíc kniha obsahuje i ilustrace, fotografie a schémata pro lepší pochopení problematiky.

Doufám, že bude studentům i lékařům dobře sloužit.

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Pioglitazon

David Karásek

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

Pioglitazon patří mezi léky, které primárně snižují inzulínovou rezistenci. V současné době je jediným dostupným inzulínovým senzitizerem. Kromě hypoglykemického působení má proto řadu dalších metabolicky příznivých účinků, které jsou zodpovědné za jeho pozitivní vliv na cévní stěnu. Sdělení obsahuje přehled kardiovaskulárních klinických hodnocení s pioglitazonem, jeho bezpečnostní profil a praktická doporučení pro jeho podávání.

Klíčová slova: pioglitazon, inzulínová rezistence, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, karcinom močového měchýře.

Pioglitazone

Pioglitazone belongs to the drugs primarily reducing insulin resistance. Currently, it is the only insulin sensitizer available. In addition to hypoglycaemic action, it has a number of other metabolically beneficial effects that are responsible for its positive effect on the vascular wall. The paper provides an overview of cardiovascular clinical trials with pioglitazone, its safety profile and practical recommendations for its administration.

Key words: pioglitazone, insulin resistance, diabetes, cardiovascular disease, heart failure, bladder cancer.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je spojen s řadou chronických komplikací, mezi nimiž dominují kardiovaskulární (KV) choroby, které jsou hlavní příčinou zvýšené mortality i morbidity diabetiků. Diabetici mají zhruba 2–4 násobně vyšší riziko aterosklerotických KV onemocnění (1, 2). Není tedy divu, že se do popředí léčby diabetu dostávají antidiabetika, která kromě snížení glykemie vedou také k úpravě dalších rizikových faktorů aterosklerózy a redukuje výskyt KV příhod. Jedním z takových léků je pioglitazon, jehož hlavním účinkem je pokles inzulínové rezistence (3). Patří do skupiny tzv. inzulínových senzitizerů, které působí prostřednictvím jaderných receptorů PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Inzulínová rezistence se komplexně podílí na patogenezi diabetu 2. typu. Jejimi přímými důsledky jsou hypertenze, diabetická dyslipidemie a hyperinzulinemie. Při dlouhodobém působení může vést k útlumu sekrece i syntézy inzulínu s následnou hyperglykemií. Inzulínová rezistence často několik let předchází vlastní manifestaci diabetu, a proto její včasné ovlivnění může mít význam nejen pro vývoj a kompenzaci diabetu, ale také pro vývoj jejich dalších projevů (3).

Mechanismus účinku pioglitazonu (viz Obr. 1.)

Pioglitazon vazbou na PPAR- γ receptory aktivuje řadu genů, které příznivě ovlivňují metabolismus glukózy (oxidaci a transport glukózy,

syntézu glykogenu), lipidů (dochází k poklesu plazmatických hladin volných mastných kyselin, snížení lipotoxicity) i činnost mitochondrií (3).

Hypoglykemický účinek pioglitazonu souvisí se snížením inzulínové rezistence v játrech, svalech i tukové tkáni. Dochází k poklesu glykemie na lačno (inhibice jaterní glukoneogeneze), postprandiálně (zvýšený uptake glukózy ve svalech) a snižuje se hladina volných mastných kyselin (klesá lipotoxicita). Ovlivněním lipotoxicity i přímým snížením inzulínové rezistence v beta-buňkách pankreatu dochází ke zlepšení jejich funkce a zachování sekrece inzulínu (3).

Některé příznivé účinky pioglitazonu jsou zřejmě zprostředkovány i částečnou aktivací PPAR- α receptorů, zejména jeho ovlivnění lipidového spektra. Na lipidový profil totiž nepůsobí pioglitazon a rosiglitazon („čistý“ PPAR- γ agonista) stejně. V přímém srovnání pioglitazon snižoval, zatímco rosiglitazon zvyšoval hladinu volných mastných kyselin a triglyceridů (TG) (4). Pioglitazon také vedl k vyššímu nárůstu HDL-cholesterolu (HDL-C) a k příznivějšímu zastoupení LDL částic (došlo ke snížení malých denzních LDL a zvýšení počtu velkých méně aterogenních částic). Rosiglitazon celkovou koncentraci LDL-cholesterolu zvyšoval, pioglitazon ji naopak mírně snížil (5, 6). Pioglitazon tedy na rozdíl od rosiglitazonu pozitivně ovlivňuje i jednotlivé komponenty diabetické dyslipidemie.

Agonisté PPAR- γ receptorů stimulují růst zralých adipocytů (vedou sice ke zvýšení hmotnosti, ale dochází k redistribuci tukové tkáně

směrem od viscerálního k subkutánnímu tuku), mírně snižují krevní tlak a zlepšují funkci endotelu. Protizánětlivé účinky pioglitazonu jsou spojeny s poklesem hladin řady zánětlivých ukazatelů a mediátorů (C-reaktivního proteinu, matrixové metaloproteinázy-9, inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1) a zvýšením produkce adiponektinu (3, 4). Pioglitazon také příznivě ovlivňuje vývoj a průběh nealkoholické jaterní steatózy (3). Snižuje albuminurii, působí ochranu podocytů renálních glomerulů a chrání také buňky hypoxického myokardu proti riziku reperfučního poškození (4).

Efekt pioglitazonu na metabolické parametry

Několik randomizovaných klinických studií testujících monoterapii pioglitazonem vůči placebu u nemocných s diabetem 2. typu zjistilo (během 12–26 týdnů léčby) pokles glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 0,8–1,1 % v závislosti na vstupním HbA_{1c} a dávce pioglitazonu (7). Recentní meta-analýza, která zahrnuje 16 randomizovaných studií (asi 2600 jedinců), zjistila, že ve srovnání s ostatními antidiabetiky je pioglitazon v monoterapii stejně účinný jako deriváty sulfonyleurey, inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 a o něco účinnější než metformin (-0,12 % HbA_{1c}) i akarboza (-0,68 % HbA_{1c}) (8). Při srovnatelné efektivitě z hlediska vlivu na HbA_{1c} byl pioglitazon účinnější v redukcí glykemie na lačno (-0,24 mmol/l) a snižoval též signifikantně hladinu TG (-0,71 mmol/l). S jeho rostoucí dávkou se zvyšuje efekt na snížení HbA_{1c} i glykemie (3, 8). Ze studie GLAL vyplývá, že po 2 letech jejího průběhu byl pioglitazon schopen udržet glykemickou kontrolu u většího počtu pacientů než gliklazid (9).

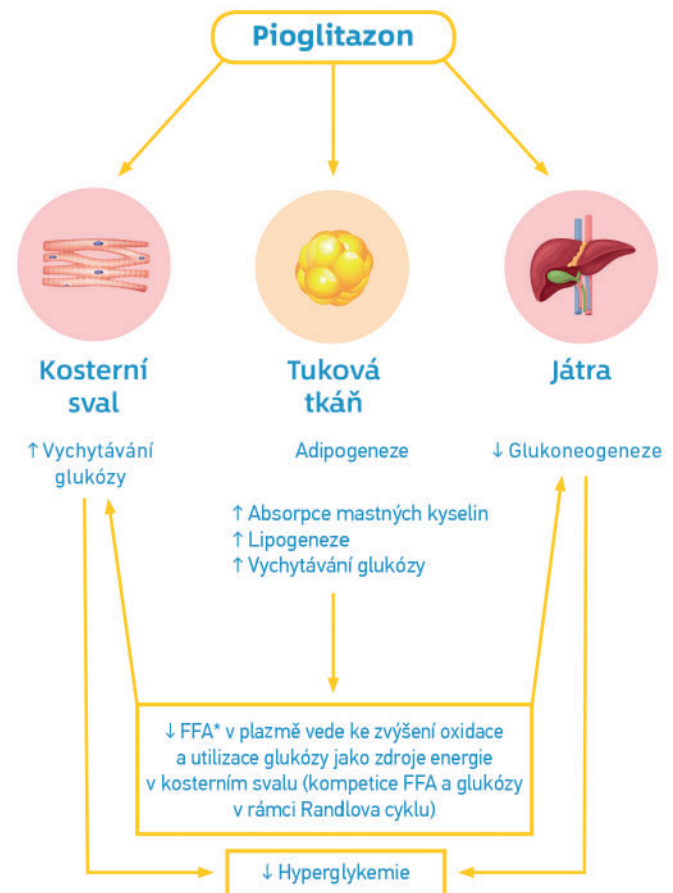
Ovlivnění aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod

Positivní vliv pioglitazonu na rizikové faktory a mediátory aterosklerózy (hyperglykemie, inzulinová rezistence, dyslipidemie, hypertenze, viscerální adipozita, chronický zánět, endotelová dysfunkce) vedl k předpokladu, že tento lék může příznivě ovlivnit aterosklerotický proces a snížit riziko KV příhod. Klinická hodnocení zjistila, že pioglitazon omezil narůst tloušťky intimy-medie společné karotidy (10, 11, 12), navodil regresi koronární aterosklerózy (12, 13), snížil riziko restenózy koronárního stentu (14, 15) a také oddálil rozvoj ischemické choroby dolních končetin (16, 17). Tři větší studie zkoumaly efekt pioglitazonu na výskyt KV příhod.

Studie PROactive zahrnuje 5 238 diabetiků 2. typu v sekundární prevenci a hodnotila účinek pioglitazonu vůči placebu během asi tříletého sledování (18). Primární složený endpoint, který zahrnoval celkovou mortalitu, nefatální infarkt myokardu (IM), cévní mozkovou příhodu (CMP), akutní koronární syndrom, revaskularizace koronárních a končetinových tepen a amputace nad kotníkem, sice nebyl signifikantně snížen (HR 0,90, $p = 0,095$), nicméně hlavní sekundární endpoint zahrnující pouze celkovou mortalitu, nefatální IM a CMP, poklesl významně, a to o 16 % (HR 0,84, $p = 0,027$). Subanalýza, která zahrnuje jedince s předchozími IM nebo CMP, dokumentovala v této populaci 28% redukcí následného IM a 47% redukcí následné CMP (19).

Studie IRIS testovala hypotézu, zda léčba pioglitazonem sníží výskyt rekurentních KV příhod (IM a CMP) u inzulin-rezistentních jedinců bez

Obř. 1. Mechanismus účinku pioglitazonu



Převzato a upraveno z publikace: Bailey CJ, Feher MD. Therapies for Diabetes: Including Oral Agents and Insulins. Birmingham UK: Sherborne Gibbs Limited 2004 (40)

diabetu s již prodělanou ischemickou CMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (20). Randomizováno bylo 3 876 pacientů, primárním sledovaným cílem byl vznik fatální nebo nefatální CMP, či IM. V léčené skupině došlo během pětiletého sledování k významné 24% redukcí primárního endpointu (HR 0,76, $p = 0,007$) a signifikantní byl také méně častý vývoj diabetu (HR 0,48, $p < 0,001$). Následná meta-analýza do té doby publikovaných studií s pioglitazonem zjistila 26% redukcí hlavních KV příhod na vrub této terapie (21).

Nedávno publikovaná italská studie TOSCA-IT zahrnuje 3 041 diabetiků 2. typu nedostatečně léčených metforminem, kteří byli randomizováni k léčbě pioglitazonem, nebo derivátem sulfonyleurey (22). Sledování byli v průměru 5 let a během této doby nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu primárního složeného cíle (celkové mortality, nefatálního IM, CMP, či urgentní koronární revaskularizace, HR 0,96, $p = 0,79$). Ve skupině léčené pioglitazonem byl zjištěn jen nižší výskyt periferních vaskulárních příhod. Nemocní měli menší výskyt hypoglykemických epizod. U pacientů léčených deriváty sulfonyleurey byla významně vyšší potřeba přidání další antidiabetické medikace. Studie TOSCA-IT se lišila od výše uvedených studií (PROactive a IRIS) především tím, že se jí účastnili dominantně diabetici v primární prevenci (pouze 11 % účastníků mělo anamnézu KV onemocnění) (3). Navíc průměrná dávka pioglitazonu byla pouze 23 mg denně. Mnohými je kritizována za některé metodologické limity (nezaslepený design, velký počet předčasných ukončení studie, nízký počet KV příhod, nízká průměrná dávka

Pioglitazone Accord

Dostupný v silách 15 mg, 30 mg a také 45 mg

Jediné antidiabetikum s opravdu přímým
ovlivněním inzulinové rezistence¹

- Signifikantní a dlouhodobý pokles HbA_{1c}^{2,3,4}
- Pokles výskytu kardio/cerebrovaskulárních komplikací (IM, CMP)^{5,6,7,12}
- Regrese aterosklerotických procesů^{8,9,10}
- Snížení hladiny TG, zvýšení HDL a snížení hladiny volných mastných kyselin^{5,9,10,11}

novatin 

Zkrácené informace o přípravku

Název: Pioglitazone Accord 15/30/45 mg tablety **Složení:** jedna tableta obsahuje 15/30/45 mg pioglitazonum (jako hydrochlorid). **Pomocná látka se známým účinkem:** Jedna tableta obsahuje 37,24 / 74,46 / 111,75 mg monohydrátu laktózy. **Indikace:** Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě diabetes mellitus II. typu. Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA_{1c}). **Dávkování:** léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně. **Způsob podání:** tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Tablety by měly být polknuty a zapity sklenicí vody. **Kontraindikace:** Pioglitazon je kontraindikován u pacientů: - s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou - se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I až IV) - s poruchou funkce jater - s diabetickou ketoacidózou - s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře - s nevyšetřenou makroskopickou hematurií. **Zvláštní upozornění:** Retence tekutin a srdeční selhání. Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. **Rakovina močového měchýře.** Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). **Nežádoucí účinky:** velmi časté a časté nežádoucí účinky při léčbě v léčebných režimech v kombinaci s jinými léky: edém, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, anémie, hypoglykémie, hypotenze, bolest hlavy, závrat, poruchy zraku, srdeční selhání, dyspnoe, flatulence, zlomeniny kostí, bolesti kloubů, bolesti v zádech, hematurie, poruchy erekce, zvýšení těl. hmotnosti, zvýšení hladiny kreatinofosfokinázy v krvi. **Registrační číslo:** Pioglitazone Accord 15 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/002; Pioglitazone Accord 30 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/012; Pioglitazone Accord 45 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Accord Healthcare S.L.U., Španělsko. **Datum revize textu:** 02/2019. **Způsob výdeje:** léčivý přípravek vydáván na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Pro úplné informace viz schválené SPC.

Reference: 1. Antonino Di Pino, MD and Ralph A. DeFronzo, MD; Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin Sensitizing Agents; Endocrine Reviews, May 03, 2019. 2. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al.; GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 3:544-50. 3. Kahn SE1, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. 4. Phung OJ1, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010 Apr 14;303(14):1410-8. 5. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279–1289. 6. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007 May 1;49(17):1772-80. Epub 2007 Apr 16. 7. Wilcox R, et al. Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke: Results From PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38:865–873. 8. Betteridge DJ. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2009;23:675–679. 9. Mazzone T, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. JAMA. 2006;296:2572–2258. 10. Nissen SE, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The PERISCOPE Randomised Controlled Trial. JAMA. 2008;299:1561–1573. 11. Genovese S, et al. Pioglitazone Randomised Italian Study on Metabolic Syndrome (PRISMA): Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest 2013;36:606–616. 12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160-236.

Novatin s.r.o. | V sadech 1081/4a | 160 00 Praha 6 | www.novatin.com

accord

pioglitazonu atd.), a nelze tedy jednoznačně tvrdit, že jedinci v primární prevenci nemohou z léčby pioglitazonem také profitovat (3, 23).

I výsledky některých observačních studií podporují KV benefit pioglitazonu. Analýza dat více než 62 000 diabetiků 2. typu z finských, švédských a britských registrů (European multidatabase cohort study) poukázala na nižší celkovou i KV mortalitu u skupiny nemocných léčených pioglitazonem (24). Data z UK-based General Practice Research Database (GPRD) od zhruba 27 500 nemocných s diabetem doložila snížení celkové mortality i pokles hlavních KV příhod při kombinaci metforminu s pioglitazonem (25). A také další retrospektivní studie z britské databáze (Clinical Practice Research Datalink) zjistila u diabetiků léčených pioglitazonem signifikantní pokles výskytu CMP ve srovnání s pacienty léčenými jinými antidiabetiky (26).

Bezpečnost léčby pioglitazonem

Mezi nejčastější nežádoucí účinky pioglitazonu patří otoky, zvýšení tělesné hmotnosti, mírná anemie, poruchy zraku a hypostézie. Vzácně dochází ke zvýšení hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkci. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří kostní fraktury a retence tekutin s rizikem srdečního selhání. Diskutuje se také o možném riziku karcinomu močového měchýře (3).

Během léčby pioglitazonem dochází k průměrnému váhovému přírůstku 2–3 kg/rok, který je závislý na dávce léku. Paradoxně, čím vyšší je nárůst hmotnosti, tím je větší pokles HbA_{1c} , nárůst sekrece inzulínu a inzulínové senzitivity (3). Pioglitazon vede k redistribuci tukové tkáně směrem k podkožnímu tuku, kde menší aktivní adipocyty akumulují volné mastné kyseliny namísto svalů, jater, cév a viscerálního tuku. Nárůst hmotnosti lze minimalizovat používáním nižších dávek (do 30 mg/den), kombinací s metforminem, glifloziny, či s agonisty GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorů (3, 27).

Retence tekutin je dána periferní vazodilatací a retencí natria. Pioglitazon nemá negativní vliv na systolickou funkci levé komory a diastolickou dysfunkci může dokonce zlepšit (3). Nicméně u symptomatických jedinců může vést retence tekutin k dekompenzaci a klinické manifestaci srdečního selhání. Riziko otoků je závislé na dávce, zvyšuje jej simultánní léčba inzulinem a deriváty sulfonylurey, naopak se snižuje při současném podávání agonistů GLP-1 receptorů a gliflozinů, lze jej nejlépe ovlivnit diuretiky působícími v distálním tubulu nefronů (spironolakton, amilorid, triamteren) (3, 27).

Thiazolidindiony působí negativně na skelet prostřednictvím aktivace PPAR- γ receptorů, což v kostní dřeni navodí diferenciaci kmenové mesenchymální buňky směrem k adipocytu, místo k osteoblastu. To má za následek snížení kostní tvorby a zvýšení adipozity kostí, navíc dochází k aktivaci osteoklastů (28). Zvýšené riziko osteoporotických fraktur po pioglitazonu bylo prokázáno hlavně u postmenopauzálních žen, některé studie jej však zjistily i u mužů (3, 28). Tento negativní účinek zřejmě souvisí s délkou jeho podávání. Léčba pioglitazonem u postmenopauzálních žen se zjištěnou osteoporózou nebo u jedinců s již přítomnou osteoporotickou frakturou sice není absolutně kontraindikovaná, měli bychom však být s jeho podáváním obezřetní a zvážit, zda riziko nepřevyší očekávaný benefit léčby.

Ve studii PROactive bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení počtu jedinců (16 vs. 6, $p = 0,069$), kteří onemocněli karcinomem mo-

čového měchýře (18). Proto si FDA vyžádala prospektivní studii, která měla zhodnotit možný kauzální vztah. Prospektivní desetileté klinické hodnocení 193 099 nemocných s diabetem neprokázalo statisticky významné riziko karcinomu močového měchýře při léčbě pioglitazonem (29). Stejně tak nebylo toto riziko dokumentované ve studii IRIS (20), či TOSCA-IT (22). A ani následné dlouhodobější sledování pacientů ze studie PROactive jej nepotvrdilo (30). Ke stejným výsledkům došli i některé meta-analýzy a retrospektivní studie (3, 8, 31, 32). Na druhou stranu několik meta-analýz, vycházejících zejména z observačních studií mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře zjistilo, a to zejména v evropské populaci, při použití vyšších dávek a při dlouhodobém užívání pioglitazonu (33, 34, 35). Toto riziko bylo významné při trvání léčby nad 3,6 roku a při dosažení kumulativní dávky nad 28 000 mg pioglitazonu.

Praktické poznámky k léčbě pioglitazonem

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává. Příjem potravy neovlivňuje jeho vstřebávání, absolutní biologická dostupnost je vyšší než 80 %. Má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, výrazně se metabolizuje v játrech převážně prostřednictvím CYP2C8. Průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu je 5–6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16–23 hodin. U člověka se vylučuje zejména stolicí (55 %) a močí (45 %). Klinicky významné interakce je možné očekávat při současné léčbě gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 – dochází k trojnásobnému zvýšení AUC pioglitazonu) a rifampicinem (induktor CYP2C8 – vede ke snížení AUC pioglitazonu o 54 %) (36).

Hypoglykemický efekt nastupuje pozvolna, lze jej očekávat za 6–8 týdnů, maximální účinek je pozorován za 3–6 měsíců (37). Léčbu lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg denně. U starších pacientů není úprava dávky nutná. Léčba by měla být zahájena co nejnižšími dávkami a dávkování zvyšováno postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulinem (36, 37).

Pioglitazon je kontraindikován při přecitlivělosti na jednotlivé složky přípravku, u nemocných se srdečním selháním, s poruchou funkce jater, a také u jedinců s anamnézou diabetické ketoacidózy, rakoviny močového měchýře, či s anamnézou nevyšetřené makroskopické hematurie. Nesmí být podáván v období těhotenství a kojení (36). Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny jaterní testy a dále sledovány v pravidelných intervalech. Léčba by neměla být zahájena u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních enzymů nebo u pacientů s jakýmkoliv nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění. U jedinců s mírnou a středně těžkou renální insuficiencí není nutná redukce dávky, u nemocných s těžkou renální insuficiencí je třeba postupovat opatrně. U dialyzovaných nejsou známy žádné údaje, proto by se pioglitazon neměl u těchto pacientů používat (36).

Závěr

Pioglitazon představuje účinné antidiabetikum, které je schopné kromě glykemické kontroly také pozitivně ovlivnit KV riziko diabetiků, a to zejména u osob v sekundární prevenci. Jeho KV preventivní působení je dáno příznivými metabolickými, protizánětlivými a endotel-protektivními

účinky, které souvisí s poklesem inzulínové rezistence. Pioglitazon navíc působí příznivě na vývoj nealkoholové jaterní steatózy/fibrózy, oddaluje přechod prediabetu do diabetu a zřejmě i pozitivně ovlivňuje diabetické onemocnění ledvin (3). Objevují se také informace, které ukazují na jeho možnou roli v prevenci zhoršení kognitivních funkcí diabetiků (38, 39). Vhodným kandidátem pro léčbu pioglitazonem je nemocný, u něhož převládá podíl inzulínové rezistence na rozvoji hyperglykemie, a který má patrně také další projevy metabolického syndromu. Důležitým faktorem úspěšnosti léčby je jeho včasné podání (co nejdříve po metforminu).

Nežádoucí účinky pioglitazonu jsou předvídatelné a lze je minimalizovat respektováním kontraindikací. Některým z nich se můžeme vyhnout pozvolnou titrací, optimálním dávkováním pioglitazonu a mo-

nitorováním pacientů. Váhový přírůstek a retenci tekutin lze příznivě ovlivnit simultánní léčbou některými dalšími antidiabetiky (metforminem, glifloziny, agonisty GLP-1 receptorů, jež navíc mohou přinést další pokles KV rizika), případně přidáním diuretika. V neposlední řadě je nutné zvážit i ekonomickou stránku léčby, která se nyní díky dostupnosti několika generických preparátů jeví, ve srovnání s novějšími antidiabetiky, jako poměrně výhodná. Do určité míry to koresponduje i s limitací preskripčního omezení pro předpis pioglitazonu z prostředků veřejného zdravotního pojištění, na rozdíl od některých ekonomicky náročnějších antidiabetik je možné léčbu zahájit i při $HbA_{1c} < 60$ mmol/mol.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a IGA_LF_2020_005.

LITERATURA

- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16: 133–143.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–1554.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2458–2464.
- Zou C, Hu H. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 429–433.
- Sourij H, Wascher TC. Pioglitazone in the management of Type 2 diabetes and beyond. *Therapy* 2007; 4: 517–533.
- Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep* 2019; 9: 5389.
- Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al.; GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gli-clazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 544–550.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581.
- Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452–3456.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573.
- Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 393–399.
- Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 101–106.
- Patel D, Walitt B, Lindsay J, Wilensky RL. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 353–360.
- Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 3269–3275.
- Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthaner G, et al. PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes — results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis* 2009; 202: 272–281.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. PROactive investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–1331.
- De Jong M, Vander Worp HB, Vander Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 134.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on their incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887–897.
- Abdul-Ghani M, Jayyous A, Asaad N, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk in T2DM patients: is it good for all? *Ann Transl Med* 2018; 6:192.
- Strongman H, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000481.
- Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4605–4612.
- Morgan CL, Inzucchi SE, Puelles J, et al. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: A real-world database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2140–2147.
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1353–1362.
- Karásek D. Vliv antidiabetické léčby na kost nemocných s DM 2. typu. *Vnitř Lék* 2016; 62: 582–587.
- Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265–277.
- Erdmann E, Harding S, Lam H, et al. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 266–273.
- Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8: 705–726.
- Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ* 2016; 354: i3903.
- Tang H, Shi W, Fu S, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018; 7: 1070–1080.
- Adil M, Khan RA, Ghosh P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Glob Health* 2018; 6: 61–68.
- Qu H, Zheng Y, Wang Y, et al. Global and Regional Effects of Bladder Cancer Risk Associated with Pioglitazone Therapy in Patients with Diabetes. *Sci Rep* 2017; 7: 15804.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-accord-epar-product-information_cs.pdf
- Pelikanová T, Bartoš V, a kol. Praktická diabetologie, 6. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf 2018.
- Chou PS, Ho BL, Yang YH. Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 1053–1057.
- Tseng CH. Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med* 2018; 7: 306.
- Bailey CJ, Feher MD. Therapies for Diabetes: Including Oral Agents and Insulins. Birmingham UK: Sherborne Gibbs Limited 2004.

Jak léčit diabetes během hospitalizace

Jan Škrha jr., Eva Horová, Tomáš Štulc

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

Zhruba 25 % všech hospitalizovaných osob představují pacienti s diabetem. Přitom léčba diabetika je v mnoha ohledech komplikovanější a vyžaduje více pozornosti. Častým problémem bývá v průběhu hospitalizace úprava stávající, popř. nasazení nové antidiabetické terapie. Cílem tohoto sdělení je základní návod, jak léčit diabetiky hospitalizované pro jiné onemocnění na standardním lůžkovém oddělení.

Klíčová slova: diabetes, hospitalizace, inzulinoterapie.

Diabetes management in hospital

Patients with diabetes represent around 25 % of hospitalized persons. Treatment of diabetes patient is more complicated. Modification or initiation of antidiabetic treatment is often a significant problem during hospitalization on standard medical ward. The aim of this article is to present basic recommendations for in-patient diabetes treatment.

Key words: diabetes, hospitalization, insulinotherapy.

Diabetes mellitus je chronické onemocnění s předpokládanou prevalencí kolem 10 %, na lůžkových odděleních nemocnic se však vyskytuje mnohem častěji. V závislosti na typu oddělení představují pacienti s diabetem zhruba 25 % všech hospitalizovaných osob. Přitom léčba diabetika je z mnoha ohledů komplikovanější a je třeba jí věnovat více pozornosti. Během hospitalizace bývá často velkým problémem úprava stávající, popř. nasazení nové antidiabetické terapie. Cílem tohoto sdělení je základní návod, jak léčit diabetiky hospitalizované pro jiné onemocnění na standardním lůžkovém oddělení. Specifická problematika perioperační péče diabetiků bude uvedena v jednom z dalších čísel Vnitřního lékařství.

Faktorů přispívajících k dekompenzaci pacientů s diabetem je celá řada. Jsou to nejen vlivy samotného (často zánětlivého) onemocnění, které pacienta přivedlo do nemocnice, ale také odlišné dietní a režimové zvyklosti v nemocnici, popř. nepravidelný příjem potravy. Léčbu diabetu často upravují lékaři bez diabetologické specializace, resp. lékaři ve službě, kteří daného pacienta vůbec neznají. Na rozdíl od mnoha jiných onemocnění nejsou v České republice dostupná jednoduchá doporučení či algoritmy zaměřené na specifickou problematiku hospitalizovaných diabetiků (1).

Cíl léčby

Cílem léčby diabetu při hospitalizaci je vyvarování se výraznějších výkyvů glykemie (hyper- a hypoglykemie) (2), správné nastavení terapie diabetu a následné převedení pacienta do ambulantního sledování tak, aby bylo

minimalizováno riziko rehospitalizace diabetika. Stanovení glykemických cílů během hospitalizace je svízelné a různá doporučení se značně rozcházejí (3). Recentní guidelines Americké diabetologické asociace z roku 2019 (4) jsou oproti těm předcházejícím benevolentnější – preprandiální glykemie kriticky i nekriticky nemocných pacientů by měla být **7,8–10,0 mmol/l**, resp. u vybraných spolupracujících pacientů **6,1–7,8 mmol/l**.

Kompenzace diabetu před hospitalizací

Znalost prehospitalizační kompenzace pacienta s diabetem je zásadní nejen pro vedení léčby během hospitalizace, ale také pro doporučení další léčby po propuštění. Informace o kompenzaci diabetu má i forezní význam. O úrovni dlouhodobé kompenzace vypovídá hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Postačující je jakýkoliv nedávný výsledek z ambulantních kontrol. Pokud však není dostupný, je vhodné provést jeho vyšetření na začátku hospitalizace.

Základní režimy léčby a jejich změny

Léčbu perorálními antidiabetiky (PAD), kombinací PAD s inzulinem (nejsou-li PAD kontraindikována) a inzulinovými režimy ponecháváme u dobře kompenzovaných pacientů v nezměněném stavu, resp. jen adekvátně upravujeme dávky inzulinu.

Špatně kompenzované a nestabilní pacienty převádíme na intenzifikovaný inzulinový režim používaný na daném pracovišti a další

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D., janskrha2@lf1.cuni.cz

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

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(2): 126–128

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2020

podávání PAD je třeba zvážit. V případě vyloučeného perorálního příjmu je jejich podávání nevhodné. U pacientů s normálním příjmem potravy lze některá PAD ponechat s představou, že potřeba inzulínu pak může být menší a jeho opětovné vysazení snazší.

- Metformin je kontraindikován v případě rizika zhoršení renálních funkcí či hemodynamiky pro možný rozvoj laktátové acidózy. Jedná se typicky o případy dekompenzovaného srdečního selhání, respirační insuficience, dehydratace, sepse, provádění kontrastních vyšetření či chirurgických výkonů.
- Pioglitazon by měl být vysazen při edematózních stavech, obzvláště v rámci srdečního selhání.
- Deriváty sulfonylurey by se při hospitalizaci neměly podávat, pokud je vyšší riziko rozvoje hypoglykemie – např. při lačnění, nepravidelném dietním režimu a obzvláště při současném podávání s inzulínem.
- Gliptiny (DPP-4 inhibitory) jsou bezpečná PAD, která jsou často při hospitalizaci ponechávána. Na rozdíl od inagliptinu je u ostatních gliptinů (sitagliptinu, saxagliptinu, vildagliptinu i alogliptinu) v případě renální insuficience nutné snížit jejich dávku.
- GLP-1 agonisté mohou potencovat nauzeu a v akutních situacích nejsou doporučovány.
- Glifloziny (SGLT-2 inhibitory) nejsou u akutních stavů indikovány, mj. pro riziko euglykemické diabetické ketoacidózy.

Léčba inzulínem za hospitalizace

Jaký inzulínový režim?

Jako základní způsob léčby je doporučována **intenzivní inzulínová léčba systémem bazál-bolus** – tedy kombinace krátkodobého inzulínu třikrát denně před jídly a jedné dávky dlouhodobého inzulínu. Mírné odlišnosti režimů souvisejí s tím, zda se používají humánní inzuliny nebo inzulínová analoga. Pro **prandiální** podání během hospitalizace často dobře stačí humánní inzulín. Obzvláště pro pacienty, kteří pravděpodobně budou s prandiálním inzulínem pokračovat i po propuštění, přináší rychlý inzulínový analog menší riziko hypoglykemií a vyšší flexibilitu (lispro, glulisin, aspart, rychlý aspart). Pro **bazální** inzulín je vhodné preferovat dlouhodobě působící inzulínový analog (glargin, glargin U300, detemir, degludec U100 nebo U200).

V případě akutních hyperglykemických stavů a u kriticky nemocných je doporučeno podávat inzulín kontinuálně intravenózně lineárním dávkovačem (perfuzorem).

Zahájení léčby inzulínem

Celková denní dávka inzulínu bývá v rozmezí od 0,4 j/kg (štíhlí pacienti) do 0,6 j/kg (obézní pacienti). Za předpokladu pravidelné diety podáváme 40–60 % celkové denní dávky v podobě bazálního inzulínu, zbývající část rozdělenou do tří stejných dávek krátkodobého inzulínu před jídly (např. krátkodobý inzulín 6 j 3x denně před jídly, bazální inzulín 20 j večer). Začínáme spíše nižšími dávkami a zvyšujeme je postupně titrací.

Historicky se bazální inzulín po vzoru NPH inzulínu často podává ve 22 hodin. Jeho podání je však vzhledem k dlouhodobému účinku

Tab. 1. Korekční dávka krátkodobého inzulínu dle glykemie před jídlem (1)

Glykemie [mmol/l]	Citlivost k inzulínu	
	vyšší	nižší
< 5	zvláštní postup	
5–6	-1 j	-2 j
6–10	bez úpravy dávky	
10–13	+1 j	+2 j
13–16	+2 j	+4 j
16–20	+3 j	+6 j
> 20	zvláštní postup	

Citlivost k inzulínu odhadujeme podle celkové denní dávky inzulínu: do 40 j/den – vyšší citlivost, nad 40 j/den – nižší citlivost.

možné již společně s prandiálním inzulínem k večeři, popř. u některých pacientů s výhodou s prandiálním inzulínem k snídani.

Alternativně lze v situacích, kdy předpokládáme ponechání samotného bazálního inzulínu v terapii i po propuštění, podávat samotný bazální inzulínový analog. V takové případě začínáme s dávkou 0,1–0,2 j/kg (levemir, glargin, glargin U300) nebo 10 j/kg (degludec) denně, s postupnou titrací dávky dle dosažené cílové ranní glykemie nalačno.

Rozpis dávek inzulínu pro následující den

Rozpis dávek inzulínu by měl být optimálně proveden v rámci ranní vizity. Ordinované dávky pak mohou být upraveny podle aktuálních glykemií, s výjimkou nestabilních pacientů by však potřebné úpravy neměly být velké. Ordinance typu „inzulín dle glykemií“ by se tudíž měly používat co nejméně.

Dávky krátkodobého inzulínu se určují především podle toho, jaká byla celková potřeba krátkodobého inzulínu během předcházejícího dne (ev. v posledních několika dnech). Dávky je vhodné upravovat postupně, většinou o 1–3 j na každou jednotlivou aplikaci.

Dávka bazálního inzulínu se určuje téměř výhradně podle ranní glykemie nalačno, která vypovídá o přiměřenosti předchozí dávky. Dávku lze upravovat opět v opakovaných menších krocích, obvykle o 2–4 j/den.

Korekce ordinovaných dávek inzulínu podle aktuálních glykemií

Dávku krátkodobého inzulínu je třeba upravit tzv. korekčním inzulínem, pokud glykemie před příslušným jídlem **vybočuje z cílového rozmezí**. Pro určení korekčního inzulínu existují tabulky, např. tabulka 1. Místo tabulky lze použít i jednoduché pravidlo, že korekční dávka inzulínu je 1–2 j (podle citlivosti pacienta) na každé 3 mmol/l, o které glykemie přesahuje hraniční koncentraci 10 mmol/l.

Úpravu dávky bazálního inzulínu podle glykemie večer **provádíme jen výjimečně**, neboť dávku bazálního inzulínu určujeme téměř výhradně podle ranní glykemie nalačno.

V případě nízké glykemie před spaním (< 4,0 mmol/l) je vhodné podat malý pokrm a ponechat původně ordinovanou dávku bazálního inzulínu. Naopak glykemií přesahující 12 mmol/l je vhodnější korigovat menší dávkou (2 j) krátkodobého inzulínu, namísto zvyšování dávky bazálního inzulínu.

Obecné zásady léčby inzulínem

Prvořadým cílem je minimalizace rizika vzniku hypoglykemií.

Pacienty s nově nasazeným inzulínem je nutno alespoň jednoduše edukovat o pravidlech inzulínové léčby a upozornit je na možnost rozvoje hypoglykemie. Podobně je vhodné edukovat i příbuzné pacientů.

Citlivost na inzulín se může během hospitalizace výrazně zlepšit – nejčastěji po ústupu zánětlivého onemocnění nebo po zlepšení kompenzace u původně dekompenzovaného diabetika. Potřeba inzulínu se pak snižuje a je nutné včasné snížení dávek.

Potřeba inzulínu klesá při progredující renální insuficienci, a naopak po zlepšení renálních funkcí je nutné dávku inzulínu navýšit.

Pacienti s diabetem 1. typu potřebují vždy (i při úplném lačnění) bazální inzulín, jinak hrozí rozvoj ketoacidózy.

Monitorování glykemií

Vyšetření glykemií slouží k hodnocení účinnosti léčby a k její případné úpravě. Chybou může být jak nedostatečné, tak nadměrně časté vyšetření glykemie. Nejčastěji se provádí přímo na oddělení přenosným glukometrem.

U pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu se obvykle vyšetřuje glykemie 4x denně – ráno, v poledne a večer před jídly a ve 22 hodin (označované též jako malý glykemický profil). V některých případech je vhodné častější měření glykemií i postprandiálně (1–2 hodiny po jídle) k zhodnocení adekvátnosti dávky prandiálního inzulínu, popř. v noci k vyloučení přítomnosti nočních hypoglykemií.

U pacientů na PAD nebo konvenčních inzulínových režimech stačí vyšetření denně ráno nalačno, u zcela stabilizovaných pacientů i méně často.

Hodnocení glykemií

Glykemie ráno nalačno je dána úrovní vlastní sekrece inzulínu a případného působení inzulínové rezistence. Pokud je u **pacientů na PAD** výrazně zvýšená ranní glykemie a v průběhu dne dochází

spíše k jejímu poklesu, svědčí to pro výraznou inzulínovou rezistenci a akcelerovanou hepatální glukoneogenezi v nočních hodinách. U **pacientů léčených inzulínem** odráží ranní glykemie především přiměřenost předchozí dávky dlouhodobě působícího inzulínu. Ranní hyperglykemie je obvykle signálem k zvýšení jeho dávky. Může se však také jednat o reaktivní hyperglykémii po případné noční hypoglykémii.

Glykemie před jídly (preprandiální) během dne jsou především ukazatelem vlastní bazální sekrece inzulínu nebo přiměřenosti dávky dlouhodobého inzulínu. V různé míře však jsou ovlivněny také příjmem sacharidů z předchozího hlavního jídla nebo svačiny a dozníváním účinku předchozí aplikace krátkodobého inzulínu.

Postprandiální glykemie obecně vypovídá o schopnosti organismu regulovat glykémii po příjmu potravy. U pacientů na intenzifikovaném inzulínovém režimu vypovídá o adekvátnosti dávky krátkodobého inzulínu podaného před jídlem. Hodnoty by měly být v optimálním případě přibližně stejné jako hodnoty před příslušnými jídly, což je zpětná vazba o správnosti aplikovaného bolusu.

Glykémii v noci měříme prakticky pouze u pacientů léčených inzulínem, nejčastěji k vyloučení přítomnosti noční hypoglykemie.

Závěr

Léčba diabetu během hospitalizace na lůžkových odděleních všech specializací je každodenní součástí práce nemocničních lékařů. Přitom je to léčba často značně komplikovaná, která nemá jasná pravidla či jednoznačná doporučení. Jednoduché algoritmy však mohou pomoci nejen začínajícím lékařům bez diabetologické specializace zvládat základní postupy antidiabetické léčby a úpravy dávek inzulínu. Vždy je však třeba mít k pacientům individuální přístup a přizpůsobovat jim léčbu „na míru“.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165

LITERATURA

1. Štulc T, Horová E, Škrha jr. J, et al. Přístup k léčbě diabetu za hospitalizace. *Medicína pro promoci* 2013; 14(4): 57–62.
2. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, et al. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diab Care* 2013; 36(5): 1107–1110.
3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 16–38.
4. American Diabetes Association 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diab Care* 2019; 42(Suppl 1): S173–S181.

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Diferenciální diagnostika hypoglykemie

Jan Schovánek¹, Ľubica Cibičková¹, Filip Čtvrtlík², Zdeněk Fryšák¹, David Karásek¹

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Přehledná práce zpracovává z diferenciálně diagnostického pohledu problematiku hypoglykemie. V úvodu vyzdvihuje nutnost dodržení Whippleových kritérií pro potvrzení diagnózy hypoglykemie. Stručně shrnuje klinické projevy hypoglykemie, připomíná patofyziologické, časové a klinické rozdělení hypoglykemických příhod. Pro klinické použití je i dle doporučených postupů vhodné rozdělení pacientů na diabetiky a nediabetiky. V přehledných grafech a tabulkách je dokumentováno rozdělení hypoglykemických příhod, jejich klinická manifestace a diferenciální diagnostika.

Klíčová slova: hypoglykemie, nádorová hypoglykemie, Whippleova triáda.

Differential diagnosis of hypoglycemia

Our review summarizes the possible differential diagnoses of hypoglycemia. It confirms the absolute necessity of fulfilling all the three Whipple hypoglycemia criteria. Briefly is mentioned Clinical symptoms of hypoglycemia are briefly mentioned and several ways to classify the hypoglycemic events are offered. Highlighted is the recommended approach to distinguish patients as seemingly ill and healthy and also as hypoglycemia occurring in diabetic and non-diabetic. All the classifications and recommendations are summarized in attached tables and schemes.

Key words: hypoglycemia, tumor related hypoglycemia, Whipple trias.

Úvod

Hypoglykemie je definována jako patologický důsledek poklesu glykemie provázený klinickými a humorními projevy. Laboratorně je za hypoglykemií považována hodnota nižší než normální pro danou laboratoř (arbitrárně je obvykle udávána hodnota 3,5 mmol/l v žilní krvi/plazmě). Z klinického pohledu tuto situaci vystihuje Whippleho trias – snížená koncentrace glukózy v krvi, klinická symptomatologie jako důsledek hypoglykemie a následně vymizení potíží po podání glukózy, resp. po úpravě glykemie (1).

Klinické projevy hypoglykemie

Symptomy hypoglykemie můžeme rozdělit na neuroglykopenické – vznikající jako důsledek nedostatku glukózy v mozkových buňkách, a autonomní (neurogení) – subjektivní projevy vnímání změn v autonomním (sympato-adrenálním) nervovém systému (Tab. 1) (2). U pacientů se však popsáné symptomy překrývají, např. u pacientů s inzulinomem mělo autonomní příznaky hypoglykemie 77 % pacientů a neuroglykopenické 96 % (3).

Lidský organismus se fyziologicky brání rozvoji hypoglykemie zástavou vyplavování inzulínu a uvolněním kontraregulačních hormonů (4). Subjektivní vnímání hypoglykemie je tedy ovlivněno i vnímáním kontraregulačních změn. Autonomní (neurogení) příznaky se obvykle rozvíjejí dříve než příznaky neuroglykopenické (Tab. 2). Dalším ovlivňujícím faktorem vnímání hypoglykemie je i rychlost jejího rozvoje.

V každodenní praxi se často můžeme setkat s pacienty, kteří mají vyjádřeny autonomní a někdy i neuroglykopenické symptomy ustupující po jídle, u kterých ale nelze doložit pokles plazmatické hladiny krevního cukru. Tyto pacienty tedy nelze považovat za pacienty trpící skutečnou hypoglykemií, protože nesplňují všechna Whippleova kritéria (1). Nízké hodnoty glykemie, zjištěné při měření kapilární krve osobními

Tab. 1. Klinické příznaky hypoglykemie. Upraveno dle (11)

Neuroglykopenické – bolesti hlavy, zhoršení zraku, diplopie, snížená schopnost koncentrace, porucha řeči a vědomí, křeče, plegie, abnormální chování, povahové změny, změny nálady (deprese, euforie), poruchy myšlení
Autonomní (neurogení) – pocení, palpitace, tachykardie, úzkost

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Schovánek Ph.D., Jan.schovanek@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 129–133

Článek přijat redakcí: 17. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2020

glukometry nebo pomocí senzoru pro kontinuální monitoring (měřící glykemií v intersticiální tekutině), mohou vznést podezření na stavy spojené s hypoglykemií, avšak pro potvrzení diagnózy je nutný odběr žilní krve. Při záchytu nízké hodnoty glykemie u asymptomatického pacienta je žádoucí odběr opakovat, zajistit okamžité zpracování v laboratoři a při potvrzení hypoglykemie dále postupovat dle doporučeného schématu (Schéma 1).

Dělení hypoglykemických příhod

Patofyziologicky můžeme hypoglykemické stavy rozdělit na stavy se zvýšenou utilizací glukózy (často inzulinem mediovanou) a na stavy se sníženou tvorbou glukózy. Upravené rozdělení dle prof. Škrhy je uvedeno v tabulce 3. Další časté dělení hypoglykemických příhod je dle vztahu k příjmu jídla, tedy na hypoglykemií lačnou a postprandiální (Tab. 4.). Toto rozdělení nemusí být vždy zcela spolehlivé, protože oba typy hypoglykemií se mohou vyskytovat v rámci jediné diagnózy. Např. review sledující 237 pacientů s inzulinomem zaznamenalo lačnou hypoglykemií u 73 % pacientů, postprandiální u 6 % a kombinaci obou typů vykazovalo 21 % pacientů (3).

Americká endokrinologická společnost ve svém doporučeném postupu rozděluje hypoglykemické příhody na příhody u pacientů zdravých („seemingly well“) a příhody u pacientů nemocných/léčených („ill/medicated“), což lze také chápat jako potíže ambulantních nebo hospitalizovaných pacientů (4). V klinické praxi musíme zejména u hospitalizovaných pacientů vyloučit záměnu vzorku či medikace.

Prakticky nejpoužívanější je rozdělení na hypoglykemické příhody u diabetiků a nediabetiků. Diferenciální diagnostika u nemocných léčených inzulinem nebo hypoglykemizujícími léky není zpravidla náročná. U dosud dobře kompenzovaných diabetiků s nově vzniklými hypoglykemiemi bychom však neměli zapomínat na možnost lékové interakce, snížení funkce ledvin, zvýšeného příjmu alkoholu, vzniku inzulinomu nebo jiné endokrinopatie navozující hypoglykemií (např. hypokortizolemii).

Jedná-li se naopak o nemocného, který nepřichází do styku s jednoznačně hypoglykemizujícími léky, může být diferenciálně diagnostický proces záladný a náročný, proto je součástí tohoto textu navržené diferenciálně diagnostické schéma (Schéma 1).

Vyšetření pacienta s hypoglykemií

V osobní anamnéze zvažujeme věk primomanifestace poruchy k vyloučení vrozených poruch metabolismu (např. kongenitální hyperinzulinismus), dále bychom měli posoudit, zda se jedná o dosud zdravého pacienta, anebo pacienta s chronickou chorobou, zejména DM (diabetes mellitus). Cíleně se ptáme na četnost hypoglykemických příhod, jejich výskyt během dne a vztah ke konzumaci jídla (nalačno či postprandiálně). V případě výskytu hypoglykemie s projevy neuroglykopenie v ranních hodinách u dosud zdravého a lačného pacienta je zvažován organický hyperinzulinismus. U postprandiálních hypoglykemií musíme zhodnotit složení jídla (zejména obsah jednoduchých „rychlých“ cukrů) a event. i příjem alkoholu. Důležitý je podrobný rozbor farmakologické anamnézy. Léky spojené s možným rozvojem hypoglykemie jsou uvedeny v tabulce 5. (4).

Tab. 2. Pokles glykemie a aktivace kontraregulačních hormonů. Upraveno dle (6, 11)

Glykemie	Hormon	Příznaky
~ 4 mmol/l	↓ inzulin	
3,8–3,6 mmol/l	↑ glukagon	
3,5–3,2 mmol/l	↑ katecholaminy	autonomní (neurogení)
3,1–2,7 mmol/l	↑ růstový hormon	neuroglykopenické
2,8–2,6 mmol/l	↑ kortizol	neuroglykopenické

Tab. 3. Patofyziologické rozdělení hypoglykemických příhod. Upraveno dle (11)

	Snížená tvorba glukózy	Zvýšená utilizace glukózy
Endogenní příčiny	Selhání jater/ledvin	Organický hyperinzulinismus
	Enzymopatie (vrozené)	Autoimunitně podmíněné hypoglykemie
	Hypokortizolismus (Addisonova nemoc)	Nádorová onemocnění
Exogenní příčiny	Malnutrice	Terapie DM (inzulin, PAD)
	Alkohol	Hypoglykemie factitia
	Medikace	Reaktivní hypoglykemie po jídle

Tab. 4. Časové rozdělení hypoglykemie

Hypoglykemie nalačno – onemocnění jater, onemocnění ledvin, hypokortizolismus, poruchy výživy, požití alkoholu, užívání (či zneužívání) sulfonylurey či exogenního inzulinu, hypopituitarismus, dědičné poruchy metabolismu, přítomnost protilátek proti inzulinovému receptoru
Hypoglykemie po jídle – typicky reaktivní hypoglykemie, stavy po operacích GIT vedoucí k jeho zkrácení či by-passové operace

Tab. 5. Hypoglykemizující medikace s uvedením kvality důkazu. Upraveno dle (4). Tabulka neuvádí léčiva nedostupná v ČR.

Inzulin a inzulinová sekretagoga Alkohol
Střední kvalita důkazu:
Chinin Indometacin
Nízká kvalita důkazů:
Artemisin IGF-1 Lithium
Velmi nízká kvalita důkazů*:
ACEi B-blokátory Levofloxacin Mifepriston Kotrimoxazol Heparin 6-merkaptopurin
*léky s více než 25 případy prokázaných hypoglykemií

Při fyzikálním vyšetření pátráme zejména po změnách v objektivním nálezu, typických pro onemocnění jater či ledvin, chronický alkoholismus, Addisonově chorobě nebo onemocnění štítné žlázy.

Dle podezření na konkrétní etiologii hypoglykemie volíme laboratorní vyšetření, funkční testy a event. zobrazovací vyšetření. U zdravých pacientů („seemingly well“) je pro komplexní diferenciální diagnostiku dle uvedeného schématu vhodné stanovení glykemie, inzulinu, C-peptidu, proinzulinu, beta-hydroxybutyrátu (ketolátek) a sérových hladin perorálních antidiabetik (toxikologie). Těmito odběry by měla být odlišena endogenní a exogenní hype-

rinzulinemie od ostatních příčin hypoglykemie. Dále lze diferenciatně diagnosticky stanovit protilátky proti inzulinu a inzulinovému receptoru k vyloučení autoimunitní etiologie hypoglykemie.

Hypoglykemie u diabetiků

V naprosté většině případů vzniká hypoglykemie právě v důsledku absolutního či relativního nadbytku inzulinu při terapii inzulinem nebo perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, glinidy). Rizikové pro vznik hypoglykemie i u dosud dobře kompenzovaného diabetika jsou situace spojené s vynecháním/opožděním pravidelné stravy, požitím menší porce potravy, poklesem glomerulární filtrace (dehydratace) nebo abnormální fyzickou námahou. Některé lékové interakce, zejména derivátů sulfonylurey (SU) s např. ACE inhibitorem, mohou prohlubovat hypoglykemický efekt derivátů SU.

U diabetiků je hypoglykemie závažným nežádoucím účinkem léčby, a proto pro její hodnocení, zejména v souvislosti s klinickými studiemi nových léčiv, vznikly zvláštní definice a rozdělení (využívané zejména regulačními autoritami) (5, 6). Jejich podrobný výčet je nad rámec této publikace, uvádíme pouze přehlednou tabulku (Tab. 6).

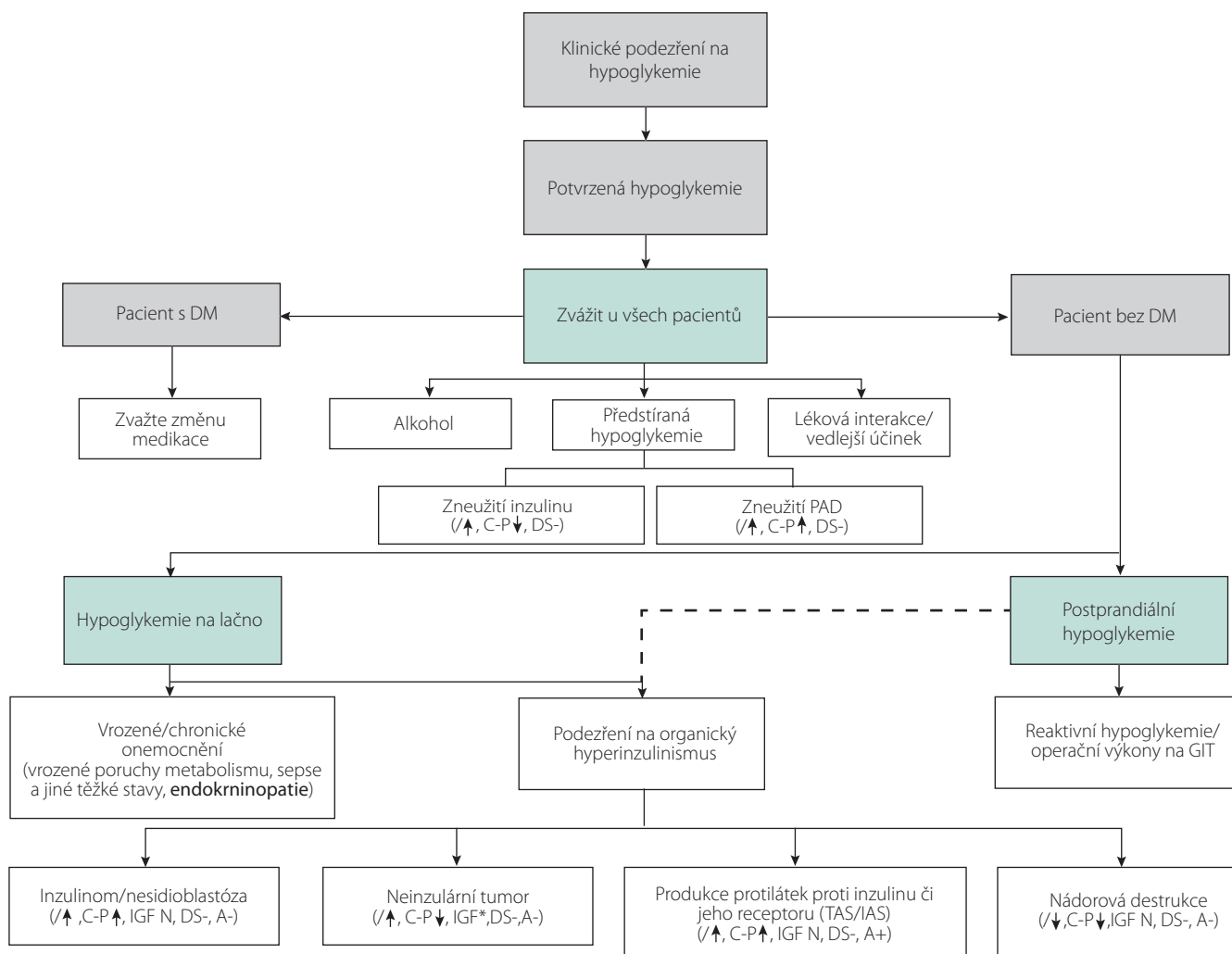
Hypoglykemie u nediabetiků

Hypoglykemie u nediabetiků je vzácný symptom s širokou paletou příčin. V retrospektivní studii, hodnotící 37 898 pacientů bez DM neakutně přijatých do nemocnice, byla incidence hypoglykemie (glykemie pod 3 mmol/l) 36 : 10000 (7). Klinické projevy hypoglykemie se neliší u diabetiků

Tab. 6. Rozdělení hypoglykemií u diabetiků dle Americké diabetologické společnosti (20)

1.	Těžká hypoglykemie – situace, která vyžaduje podání sacharidů nebo glukagonu další osobou. Hodnota glykemie není vyžadovaná, rozhodující je úprava symptomů po podání.
2.	Dokumentovaná symptomatická hypoglykemie – typické symptomy hypoglykemie jsou doprovázeny plazmatickou koncentrací glukózy pod 3,9 mmol/l.
3.	Asymptomatická hypoglykemie – stav zjištěné hypoglykemie v plasmě (pod 3,9 mmol/l) nedoprovázené typickou symptomatologií.
4.	Pravděpodobně symptomatická hypoglykemie – situace, kdy při typických symptomech hypoglykemie není známa plazmatická hodnota glykemie, ale můžeme předpokládat její hodnotu nižší než 3,9 mmol/l.
5.	Pseudo-hypoglykemie – situace, kdy pacient popisuje typické příznaky hypoglykemie, ale plazmatická koncentrace se pouze blíží k hodnotě 3,9 mmol/l.

Schéma 1. Diferenciálně diagnostické schéma přístupu k pacientovi s hypoglykemií. Upraveno dle (11, 18, 19)



Zkratky: PAD – perorální antidiabetika, I – inzulin, C-P – C-peptid, DS – drug screen - vyšetření hladin léků, IGF* – inzulinu podobné růstové faktory (zahrnuje – pro-IGF-II, volné IGF-II, poměr IGF-II/IGF-I), IAS – Inzulinový autoimunitní syndrom – „Hirataova nemoc“, TAS – nádorový autoimunitní syndrom, A – protilátky proti inzulinu (přítomnost protilátek proti inzulinu [IAS, Hiratova nemoc] nebo protilátek proti inzulinovému receptoru [typ B inzulinové rezistence]).
 ↑ – zvýšení, ↓ – snížení, + přítomny, - nepřítomny, N – v normě

a nediabetiků, nicméně nediabetici obvykle příznaky hypoglykemie neznají, a proto nejsou schopni tyto stavy, které se mohou opakovat, přesně popsat. Často musíme pro odběr správné anamnézy využít informace od rodinných příslušníků. Hypoglykemie u nediabetiků bývají spíše méně závažné a jen vzácně způsobují trvalé neurologické postižení (8).

Léky

Medikace je nejčastější příčinou hypoglykemie a nebývá snadné diabetikovi prokázat zneužití inzulínu či PAD (perorální antidiabetikum) k navození hypoglykemie, ať už z psychologicko-psychiatrických, nebo zjištěných důvodů (tzn. hypoglycemia facticia). Obvykle se jedná o zdravotnické pracovníky, kteří mají přístup k medikaci a chápou princip jejího použití (zneužití). K průkazu nám může pomoci toxikologické stanovení léků (případně jejich metabolitů) v krvi/moči, určení poměru hladiny sérového inzulínu k C-peptidu (typicky vysoká hladina inzulínu a nízký C-peptid) (4).

Z léků, které mají uvedeny hypoglykemií jako nežádoucí účinek v SPC, jsou nejčastěji zmiňovány chinolony, chinin, beta-blokátory a ACEi (4). Chinin a artemisin jsou léčiva používaná k léčbě malárie, kde hypoglykemie vzniká pravděpodobně v důsledku kombinací těchto léků a zvýšené spotřeby glukózy Plasmodiem. Již výše byla uvedena interakce mezi deriváty SU a ACEi, možnost rozvoje hypoglykemie pouze při medikaci ACEi je sporná. Léčba beta-blokátory je v popředí zájmu zejména u pacientů s DM, kde se můžou podílet na vzniku hypo i hyperglykemie. Hypoglykemické příhody byly popsány zejména u neselektivních beta-blokátorů, použití selektivních beta-blokátorů vedlo ke snížení incidence hypoglykemie u pacientů léčených inzulínem. Při medikaci beta-blokátorů je dále uváděno prodloužení doby nutné k restituci normoglykemie po proběhlé hypoglykemické příhodě (9).

Vzhledem k obecně stárnoucí populaci musíme vzít v úvahu také již často premorbidně sníženou funkci jater a ledvin, dehydrataci a další chronické nemoci, které zvyšují pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků léků.

Alkohol

V podmínkách akutního příjmu/LSPP jsou časté hypoglykemie v důsledku většího alkoholového excessu často kombinované se sníženým příjmem potravy. Hypoglykemie je v tomto konkrétním případě důsledkem inhibice jaterní glukoneogeneze. Vyšší příjem alkoholu je pro léčené diabetiky rizikovým, protože snižuje jejich schopnost vnímat hypoglykemií a adekvátně na ni reagovat.

Kritické stavy

Pro vznik hypoglykemie v život ohrožujících stavech jsou nezávislými rizikovými faktory sepse, DM a nutnost mechanické ventilace, a to zejména u pacientů s preexistujícím chronickým renálním, jaterním nebo srdečním selháním (10). Hypoglykemie vzniká jako důsledek deplece zásob glykogenu a inhibice glukoneogeneze zánětlivými cytokiny.

Porucha výživy

Hypoglykemie může být přítomna i u pacientů s nedostatečnou glukoneogenezí, jak pro reálný nedostatek živin, tak u pacientů odmítajících stravu.

Tab. 7. Patofyziologické rozdělení příčin nádorové hypoglykemie. Upraveno dle (18)

Inzulární tumor
Eutopická produkce inzulínu Inzulinom
Neinzulární tumor
Neuroendokrinní tumory Mesenchymální tumory Tumory nadledvin, jater, GIT a ovarii Tumory ektopicky produkující inzulín (feochromocytom, malobuněčný karcinom)
Významně metabolicky aktivní nádory/ metastatická infiltrace jater
Nádorová produkce protilátek proti inzulínu nebo inzulínovému receptoru

Reaktivní hypoglykemie po jídle

S touto formou hypoglykemie se můžeme setkat u pacientů po operacích žaludku, jedná se o formu dumping syndromu a správnou diagnózu je esenciální správný odběr anamnézy. Jako „nepravou“ postprandiální hypoglykemií či pseudohypoglykemií označujeme klinicky relativně častý stav, který však nenaplnuje klasické podmínky Whippleho trias (11). Obvykle po izolovaném požití velmi sladké potravy (čokoláda) dojde k vyplavení inzulínu a i malý pokles glykemie vede k opravdu zřetelným adrenergickým příznakům (tachykardie, pocení, slabost až pocit na omdlení), avšak hladina glykemglykemie zůstává v normě. Těmto stavům se dá obvykle předcházet změnou jídelníčku.

Deficit kortizolu – Addisonova nemoc

Vyhodnocení hladiny kortizolu u pacienta s prokázanou hypoglykemií je esenciální, protože nediagnostikovaný hypokortizolismus může pacienta potenciálně ohrozit na životě. U již diagnostikovaných Addisoniků může být Addisonská krize doprovázena hypoglykemií, a proto je nutné nejen navýšit substituční dávku hydrocortisonu, ale také zajistit pacienta proti hrožící hypoglykemií (12).

Nádorová hypoglykemie

Hypoglykemie vznikající čistě na podkladě nádorového onemocnění je vzácná, častěji se může jednat o akumulaci rizikových faktorů u polymorbidního nemocného. I zde je pro její správnou léčbu nezbytná správná diagnóza. Patofyziologicky může být nádorová hypoglykemie zprostředkována několika mechanismy: může mít podobu inzulárního či neinzulárního tumoru, vznikat v důsledku autoimunitní nadprodukce protilátek (nejčastěji proti inzulínovému receptoru), výrazné metabolické aktivity tumoru nebo nádorové destrukce jater či nadledvin (Tab. 7) (13).

V případě inzulárního tumoru (inzulinomu, nebo jeho nenádorové varianty nesidioblastózy) je hypoglykemie způsobena nadprodukcí inzulínu (14). V diagnostice používáme test lačněním (hladový test), ve kterém sledujeme v pravidelných intervalech hladiny – glykemie, inzulínu, C-peptidu a kortizolu. Průkaz inzulínu spočívá v doložení hypoglykemie s vysokou hladinou C-peptidu (inzulinu). Dalším krokem je morfologický průkaz inzulínu. Lze začít CT nebo MR pankreatu, v poslední době často volíme spíše endosonografii pankreatu s možností biopsie případného tumoru. Pro odhalení nesidioblastózy – hypertrofie/hyperplazie pankreatických beta buněk, je k dispozici selektivní angiografie se stimulací sekrece inzulínu

EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



Vnitřní lékařství

E-2

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Klinické aspekty depozice tuku v epikardu

Adipocytokíny a tyreopatie

Thymom – možnosti diagnostiky

Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy

Hypoxemie/hypoxie a nové koncepty oxygenoterapie v intenzivní péči

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Relation between testosterone levels and body composition, physical functioning and selected biochemical parameters in adult males

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Cushingov syndróm a akromegália na podklade pikoadenómu hypofýzy

Vrozený deficit C2 složky komplementu – variabilní klinická manifestace (kazuistiky a přehled problematiky)

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

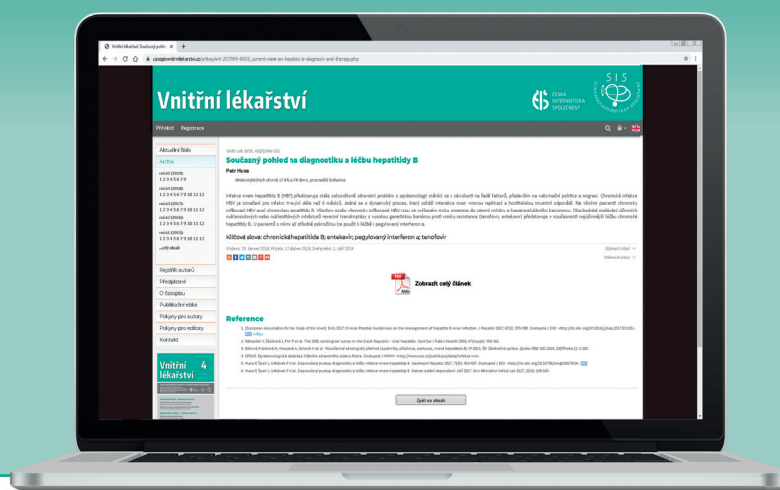
redakce

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

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



EDITORIAL / EDITORIAL

Epidemiologie infekcí vyvolaných Clostridium difficile (CDI) v České republice

Epidemiology of infections caused Clostridium difficile (CDI) in Czech Republic

Marcela Krůtová - - - - -4

Extraintestinální projevy celiakie

Extraintestinal manifestations of celiac disease

Iva Hoffmanová - - - - -6

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Klinické aspekty depozice tuku v epikardu

Clinical aspects of epicardial fat deposition

Markéta Sovová - - - - -8

Adipocytokíny a tyreopatie

Adipocytokines and Thyreopathies

Štefan Sotak - - - - -13

Thymom – možnosti diagnostiky

Thymoma – diagnostics options

Petr Konvička, Dan Marek, Jiří Habermann, Peter Jevík, Josef Chudáček, Filip Čtvrtlík, Jaroslav Michálek - - - - -19

Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy

Clostridium difficile Infection: an update on treatment and prevention

Roman Stebel, Lenka Vojtilová, Petr Husa - - - - -24

Hypoxemie/hypoxie a nové koncepty oxygenoterapie v intenzivní péči

Hypoxemia/hypoxia and new concepts of oxygen therapy in intensive care

Jan Máca, Marcela Káňová, Roman Kula, Pavel Ševčík - - - - -29

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Relation between testosterone levels and body composition, physical functioning and selected biochemical parameters in adult males

Vztah mezi hladinami testosteronu a složením těla, tělesnou funkcí a vybranými biochemickými parametry u dospělých mužů

Milan Sedliak, Michal Kralik, Jan Cvecka, Gabriel Buzgo, Matus Putala, Barbara Ukropcova, Jozef Ukropec, Zdenko Kilinger, Juraj Payer, Boris Kollarik, Peter Bujdak, Truls Raastad - - - - -37

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Cushingov syndróm a akromegália na podklade pikoadenómu hypofýzy

Cushing's syndrome and acromegaly based on picoadenoma of the pituitary gland

Ivana Ságová, Dušan Pavaš, Daniela Kantárová, Milan Dragula, Anton Vaňuga, Peter Vaňuga - - - - -43

Vrozený deficit C2 složky komplementu – variabilní klinická manifestace (kazuistiky a přehled problematiky)

Inherited C2-complement deficiency: variable clinical manifestation (case reports and review)

Pavlaína Králíčková, Ctirad Andráš, Tomáš Freiburger, Jan Krejsek - - - - -48

izolátů *Clostridium difficile*, která byla pozorována v jednotlivých nemocničních zařízeních tak i mezi nimi, což potvrzuje vyšší potenciál těchto ribotypů k šíření v nemocničním prostředí (6). Ačkoliv výše zmíněné ribotypy (001 a 176) dominující epidemiologické situaci v ČR jsou fylogeneticky odlišné (14), jejich společným epidemiologickým znakem je popsána rezistence hned k několika antimikrobním přípravkům a s tím spojená kumulace mechanismů rezistence (15). S výskytem výše zmíněných *Clostridium difficile* ribotypů (001 a 176) v ČR bylo analýzou 490 CDI epizod z 28 českých nemocnic signifikantně asociováno předchozí

podávání fluorochinolonů (7). Právě restrikce v používání této skupiny antibiotik byla označena jako hlavní účinné opatření vedoucí k poklesu výskytu epidemických, k flurochinolonům rezistentních ribotypů ve Velké Británii (16).

V prevenci rozvoje a přenosu CDI v nemocničním zařízení je nutná mezioborová spolupráce mikrobiologa, infektologa a epidemiologa. Reflektování nových poznatků z oblasti laboratorní diagnostiky, léčby, prevence a sledování výskytu CDI je klíčové pro zlepšení epidemiologické situace CDI v ČR.

LITERATURA

1. Stebel R, Vojtilová L, Husa P. Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy. Vnitř Lék 2020; 66(E-2): 24–28.
2. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: Two validly published and correct names. Anaerobe 2018; 52: 125–126.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC, 2013.
4. Krůtová M, Nyč O. Updated Czech guidelines for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2018; 67: 92–95.
5. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016; 22: (Suppl. 4): S63–S81.
6. Krutova M, Matejkova J, Kuijper EJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotypes 001 and 176 – the common denominator of *C. difficile* infection epidemiology in the Czech Republic, 2014. Euro Surveill 2016; 21, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30296.
7. Krutova M, Matejkova J, Drevinek P, et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* ribotype 001 associated with severe course of the infection and previous fluoroquinolone use in the Czech Republic, 2015. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 2251–2258.
8. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014; 14: 1208–1219.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm, ECDC 2018.
10. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 452–462.
11. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: 987–994.
12. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1051–1054.
13. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011; 377: 63–73.
14. Krutova M, Nyč O, Matejkova J, et al. Molecular characterisation of Czech *Clostridium difficile* isolates collected in 2013–2015. Int J Med Microbiol 2016; 306: 479–485.
15. Freeman J, Vernon J, Pilling S, et al. The CloSER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 724–731.
16. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 411–421.

Klinické aspekty depozice tuku v epikardu

Markéta Sovová

Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

Obezita je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšením zásob tělesného tuku. Zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, rapidně zatěžuje společnost nejenom socioekonomicky, ale především ze zdravotního hlediska. Důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění hraje především typ tzv. „centrální-androidní-abdominální-viscerální“ obezity. Tuk, nyní již chápaný jako hormonálně aktivní tkáň, se zapojuje do celé řady metabolických pochodů, řízení příjmu potravy, ovlivnění lipového metabolismu, průběhu zánětlivých procesů, produkuje řadu cytokinů, účastní se kontroly tělesné teploty atd. V poslední době je věnována velká pozornost ektopicky uloženému tuku, kam patří také epikardiální tuk (ET). Je to komplexní orgán, který je tvořen adipocyty, stromálními buňkami, makrofágy, sítí nervových vláken a kapilár. Práce shrnuje aktuální poznatky o fyziologickém a patofyziologickém působení ET, měření ET, dále se věnuje významu ET ve spojení s častými onemocněními, jako je ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie, diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc a onemocnění štítné žlázy.

Klíčová slova: arytmie, diabetes mellitus, epikardiální tuk, chronická obstrukční plicní nemoc, ischemická choroba srdeční, metabolický syndrom, obezita.

Clinical aspects of epicardial fat deposition

Obesity is a chronic metabolic disease which is characterized by an increased body fat. Obesity increases cardiovascular morbidity and mortality and presents an important socioeconomic burden for the health system. So-called “central-android-abdominal-visceral” obesity plays an important role in the development of cardiovascular diseases. Adipose tissue is nowadays considered to be metabolically active tissue which is involved in many metabolic processes, managing food intake, lipid metabolism regulation, and also inflammatory diseases. Many cytokines, such as those regulating body temperature, are produced by the adipose tissue. In the last few years, many studies of ectopic adipose tissue including epicardial fat were published. This is a complex organ which consists of adipocytes, stromal cells, macrophages, and network of neural cells and blood capillaries. This thesis summarizes updated information regarding physiological and pathophysiological role of epicardial fat, epicardial fat measurement and a possible connection with common diseases, such as ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease and disease of thyroid gland.

Key words: arrhythmias, coronary heart disease, diabetes mellitus, epicardial fat, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, obesity.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stále zůstávají nejčastější příčinou morbidity a mortality ve vyspělých zemích světa. Rizikových faktorů KVO je v současnosti známo asi 250. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku KVO patří hypertenze, kouření, porucha lipidového metabolismu, obezita, diabetes mellitus, nedostatek pohybové aktivity a stres. Důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění hraje

především typ tzv. „centrální-androidní-abdominální-viscerální“ obezity, nikoli hmotnost jako taková.

Tuk, nyní již chápaný jako hormonálně aktivní tkáň, se zapojuje do celé řady metabolických pochodů, řízení příjmu potravy, ovlivnění lipového metabolismu, průběhu zánětlivých procesů, produkuje řadu cytokinů, účastní se kontroly tělesné teploty a další. Tuk můžeme rozdělit na tzv. **hnědou tukovou tkáň**, která se vyskytuje především u novorozenců

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Markéta Sovová, sovova.marketa@email.cz

Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(E-2): 8–12

Článek přijat redakcí: 11. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2019

19. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinology* 2009; 70: 876–882.
20. Darabian S, Backlund JY, Cleary PA, et al. Significance of epicardial and intrathoracic adipose tissue volume among type 1 diabetes patients in the DCCT/EDIC: a pilot study. *PLoS One* 2016; 11: e0159958.
21. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 605–613.
22. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, et al. Pericardial fat burden on ECG gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 352–360.
23. Wu FZ, Chou JK, Huang YL, et al. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC* 2014; 14: 62.
24. Prídavková D, Kantárová D, Lišková R, et al. Význam epikardiálního tuku a obezitních parametrů při predikci koronární choroby srdce. *Vnitř Lék* 2016; 62: 256–262.
25. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling implication for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 90–100.
26. Acet H, Ertas F, Akai MA, et al. New inflammatory prediction for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 81–89.
27. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, et al. Left epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008232.
28. Cho KI, Kim BJ, Cho SH, et al. Epicardial fat thickness and free fatty acid level are predictors of acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Imaging* 2018; 26: 65–74.
29. Anumonwo JMB, Herron T. Fatty infiltration of the myocardium and arrhythmogenesis: potential cellular and molecular mechanisms. *Front Physiol* 2018; 9: article 2.
30. Aydogdu A, Karakas E Y, Erkus E, et al. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci* 2017; 13: 383–389.
31. Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G, et al. Epicardial Adipose Tissue in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065593>
32. Kiraz K, Gokdeniz T, Kalaycioglu E, et al. Epicardial fat thickness is associated with severity of disease in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 4508–4515.
33. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 406–415.
34. Ismail I, Keating SE, Baker MK, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13: 68–91.
35. Park JH, Park YS, Kim YJ, et al. Effects of statins in the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010; 18: 121–126.
36. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 6.
37. Lima-Martínez MM, Paoli M, Rodney M, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine* 2016; 51: 448–455.
38. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 311–316.

Adipocytkíny a tyreopatie

Štefan Sotak

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Adipocytkíny sú početné proteíny vylučované prevažne tukovým tkanivom. Regulujú mnohé kľúčové fyziologické procesy v ľudskom tele. Zvýšené alebo znížené hladiny tyreoidálnych hormónov pri rôznych tyreopatiách môžu mať vplyv na sérové hladiny jednotlivých adipocytkínov, najmä adiponektínu, rezistínu a visfatínu. Výsledky štúdií sú však kontroverzné alebo chýbajú. Mätúci vplyv môžu mať aj pridružené ochorenia metabolického charakteru (napr. inzulínová rezistencia a diabetes mellitus 2. typu alebo rozvíjajúca sa ateroskleróza).

Kľúčové slová: adipocytkíny, hypertyreóza, hypotyreóza.

Adipocytokines and thyreopathies

Adipocytokines are numerous proteins secreted by adipose tissue predominantly. They regulate many key physiological processes in human body. High or low levels of thyroid hormones in various thyropathies may have influence on levels of various adipocytokines, especially adiponectin, resistin and visfatin. However, results of studies are controversial or miss. Perplexing influence could have associate diseases of metabolic character (e. g. insulin resistance and type 2 diabetes mellitus or developing atherosclerosis).

Key words: adipocytokines, hyperthyroidism, hypothyroidism.

Úvod

Adipocytkíny (skrátene adipokíny) sú proteíny, ktoré sú tvorené predovšetkým adipocytmi, ale aj endoteliálnymi bunkami, fibroblastami, leukocytmi a makrofágmi. Tieto látky sú z buniek vyplavované do krvného obehu a ovplyvňujú početné funkcie organizmu, napr. príjem potravy, výdaj energie, rozvoj zápalovej reakcie, reakcie imunitného systému, rozvoj patologických dejov kardiovaskulárneho (napr. ateroskleróza, infarkt myokardu) alebo funkciu pohlavného systému. Mnohokrát je ich význam ešte neobjasnený (1).

K adipokínom zaraďujeme niekoľko desiatok proteínov, napr. adiponektín, apelin, complement C1q tumor necrosis factor-related protein 4, chemerin, inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI 1), interleukín 6 (IL6), leptín, monocytovej chemotaktický proteín 1, omentín, progranulín, proteín viažuci retinol 4, rezistín, tumor nekrotizujúci faktor (TNF) α , vaspín, visfatin atď. (1). Dá sa predpokladať, že ďalšie adipokíny sa budú postupne objavovať.

V súčasnej dobe prebiehajú intenzívne štúdie, ktoré skúmajú adipokíny a ich vplyv na organizmus. Poznanie funkcií a ich ovplyvnenie by mohlo do budúcnosti priniesť efektívnu liečbu mnohých ochorení.

Tyreoidálne hormóny môžu ovplyvňovať ľudský metabolizmus prostredníctvom niektorých (alebo možno všetkých?) adipocytkínov. Asociácie však potrebujú ďalšie skúmanie.

Ako už bolo spomenuté, adipokíny sú produkované tukovými bunkami. Nakoľko pacienti s hypertyreózou strácajú telesný tuk a pacienti s hypotyreózou ho zas naberajú, dalo by sa predpokladať, že pri hypertyreóze bude produkcia týchto látok suprimovaná a pri hypotyreóze naopak potencovaná. Mnohé štúdie tomuto predpokladu ale odporujú, čo sa vysvetľuje viacerými faktormi (etnickými, metodologickými, ďalej rôznym stupňom tyreoidálneho ochorenia v daných skupinách, metabolickými efektmi ďalších hormónov ako i často malým súborom).

V posledných rokoch sa čoraz častejšie ukazuje spojitost medzi tyreopatiami a diabetom 2. typu. Tento vzťah vysvetľuje viacero hypotéz, podľa jednej z nich sú v pozadí adipocytkíny.

Tyreopatie a adiponektín

Adiponektín je peptidový hormón, ktorý má veľa dôležitých úloh, medzi ktoré patrí i zvyšovanie inzulínovej senzitivity vo svaloch a v pečeni, znižovanie hladiny plazmatickej glukózy a ochrana ciev pred rozvo-

78. Stančík M, Mokáň M, Sádová I, et al. Úloha vaspínu v patogenéze koronární choroby srdce. *Vnitř Lék* 2015; 61: (Suppl. 2): 14–19.
79. Gonzalez CR, Caminos JE, Vazquez MJ, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *Journal of Physiology*. 2009; 587: 3741–3750.
80. Handisurya A, Riedl M, Vila G, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obesity Surgery* 2010; 20: 198–203.
81. Cinar N, Gülçelik NE, Aydın K, et al. Serum vaspin levels in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 563–569.
82. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol and Cell Biol* 1994; 14: 1431–1437.
83. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
84. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A, et al. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 194–201.
85. Chu CH, Lee JK, Wang MC, et al. Change of visfatin, C-reactive protein concentrations, and insulin sensitivity in patients with hyperthyroidism. *Metabolism* 2008; 57: 1380–1383.
86. Han J, Zhang TO, Xiao WH, et al. Up-regulation of visfatin expression in subjects with hyperthyroidism and hypothyroidism is partially relevant to a nonlinear regulation mechanism between visfatin and tri-iodothyronine with various concentrations. *Chin Med J* 2012; 125: 874–881.
87. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 490–497.
88. Ozkaya M, Sahin M, Cakal E, et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 435–439.
89. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 733–738.
90. Imrich R. Metabolické dôsledky chronického zápalu. In: Úvod do imunológie a patogenéza vybraných autoimunitných ochorení. Bratislava: Vydavateľstvo UK 2016, 33–34.
91. Smékal A, Václavík J, Stejskal D, et al. Je u mladých pacientů s infarktem myokardu možné vyšetřovat expresi adipokinů v leukocytech periferní krve? In: XXXII. dny mladých internistů. *Vnitř Lék* 2013; 59: 1P1–1P36.

Thymom – možnosti diagnostiky

Petr Konvička¹, Dan Marek¹, Jiří Habermann², Peter Jevík³, Josef Chudáček⁴, Filip Čtvrtlík⁵, Jaroslav Michálek⁶

¹Interní oddělení nemocnice Přerov

²Neurologické oddělení nemocnice Přerov

³Radiologické oddělení nemocnice Přerov

⁴I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

Tumory předního mediastina zahrnují pestrou škálu maligních i benigních nálezů a jejich včasné došetření může vést ke zlepšení přežití a kvality života pacientů. V naší kazuistice se snažíme prezentovat posun v možnostech diagnostiky tumorů předního mediastina za použití CT navigovaných biopsií s citlivým odběrem materiálu k histologické verifikaci, ve srovnání s přímou mediastinoskopií užívanou v minulých dekádách. Thymom je relativně vzácný nádor předního mediastina.

Klíčová slova: CT navigovaná biopsie, incidentalom, mediastinum, thymom.

Thymoma – diagnostics options

Various types of tumors (either benign or malignant) can be found in mediastinum. Early diagnosis and treatment may help to improve survival and quality of life in these patients. Compared to direct mediastinoscopy, used for obtaining a specimen for histological analysis in previous decades, modern imaging methods, specifically the CT navigated biopsy, represent an effective and less invasive approach to the diagnosis. In our publication, we present a patient with thymoma, rather rare type of anterior mediastinum tumor.

Key words: CT navigated biopsy, incidentaloma, mediastinum, thymoma.

Kazuistika

71letá pacientka byla odeslána na interní ambulanci k došetření nejasné hepatopatie a nespecifické dyspepsie. Pacientka je dlouhodobě léčena s diabetem 2. typu, trvale medikuje metformin a glimepirid, v minulosti prodělala cholecystektomii, jinak osobní ani rodinná anamnéza bez pozoruhodností. Fyziologický nález chudý, u pacientky jen lehká nadváha, v odběrech dominuje elevace gamaglutamyl-transferázy (GMT) 12,12 μ kat/l, alkalické fosfatázy (ALP) 3,02 μ kat/l, alaninaminotransferázy (ALT) 6,52 μ kat/l a aspartátaminotransferázy (AST) 7,75 μ kat/l, jaterní funkce však zachovány, hodnoty bilirubinu, albuminu i koagulačních faktorů v normě. Ostatní biochemická vyšetření v normě, krevní obraz bez patologie ve všech řadách krevních elementů. Doplněna sonografie břišní dutiny, kde obraz suspektní steatózy jater, bez patologie žlučovodů, u pacientky horší přehlednost jater. V rámci vstupního vyšetření proveden i RTG snímek hrudníku,

kde zřetelné atypické vyklenutí levé kontury srdečního stínu. Stav pracovníě uzavřen jako nealkoholická steatohepatitida, nasazena hepatoprotektiva, dietní režim, proveden screening na virové a autoimunitní hepatitidy, který byl negativní. K vyloučení chronického abúzu alkoholu doplněn odběr karbohydrát deficientního transferinu (CDT), který taktéž negativní. Při kontrolách došlo k postupné regresi hepatopatie. Pro horší sonografickou přehlednost a nejasný nález na RTG snímku hrudníku indikováno vyšetření počítačovou tomografií (CT). Při vyšetření vyloučeny ložiskové změny jater a ostatních orgánů dutiny břišní, ale zjištěna objemná nehomogenní expanze v předním mediastinu v úrovni truncus pulmonalis až parakardiálně vlevo, intimně naléhající na perikard. Pacientka klinicky asymptomatická, není přítomna dušnost, oprese na hrudi, známky útlaku cévních struktur ani chrapot či dysfonie. Cestou I. chirurgické kliniky FN Olomouc provedena nekomplikovaná CT navigovaná biopsie předního media-

thymu do aortálního oblouku. U menších thymomů je obtížné odlišení od benigní hyperplazie thymu, který může přetrvávat zejména u adolescentů. Hyperplastický thymus si obvykle zachovává původní tvar brzlíku a má hladké okraje. Thymom se na CT vykresluje jako masa o průměru 1–10 cm, okraje mohou být hladké, ale často bývá laločnatý okraj vycházející z jednoho laloku thymu, i když postižení může být i oboustranné. Masa může být homogenní, ale při nekróze, cystické degeneraci nebo prokrvácení může být obraz nehomogenní. Magnetická rezonance dovede posoudit i pouzdro thymu, jehož kompaktnost je známkou menší agresivity tumoru. K vyloučení vzácného hematogenního rozsevu se užívá sonografie břišní dutiny a scintigrafie skeletu s eventuálním doplněním pozitronové emisní tomografie (PET-CT) (6).

Histologická verifikace

Při nálezu inoperabilního či neresekabilního tumoru předního mediastina, nebo klinickém podezření na lymfom či seminom, je obvykle vyžadována histologizace nálezu, která umožní správnou volbu léčby. V případě příznivé lokalizace je dnes metodou volby CT navigovaná biopsie předního mediastina, je však nezbytné provést odběr silnou jehlou (core needle), zatímco tenkojehlová biopsie se nedoporučuje. Vzhledem k frekventně velmi pestré patologii mediastinálních expanzí je zapotřebí reprezentativní a vícečetná biopsie, někdy však ani opakovaná jehlová biopsie nevede ke konkluzivním závěrům a v tomto případě je v souladu s mezinárodními doporučenými postupy indikována invazivnější metoda, v předním mediastinu obvykle parasternální mediastinotomie, někdy i za pomoci videomediastinoskopie, která je však preferenčně užívána k biopsií expanzí ve středním mediastinu. Toroskopický přístup je oproti mediastinoskopii více zatěžující a hrozí rozsev nádoru na pleuru. Pokud je nález v předním mediastinu dobře ohraničený, snadno resekovatelný a operabilní s přiměřenými riziky, je možné provést histologizaci perioperačně nebo odstranit nádorovou masu a histologizace provést až následně.

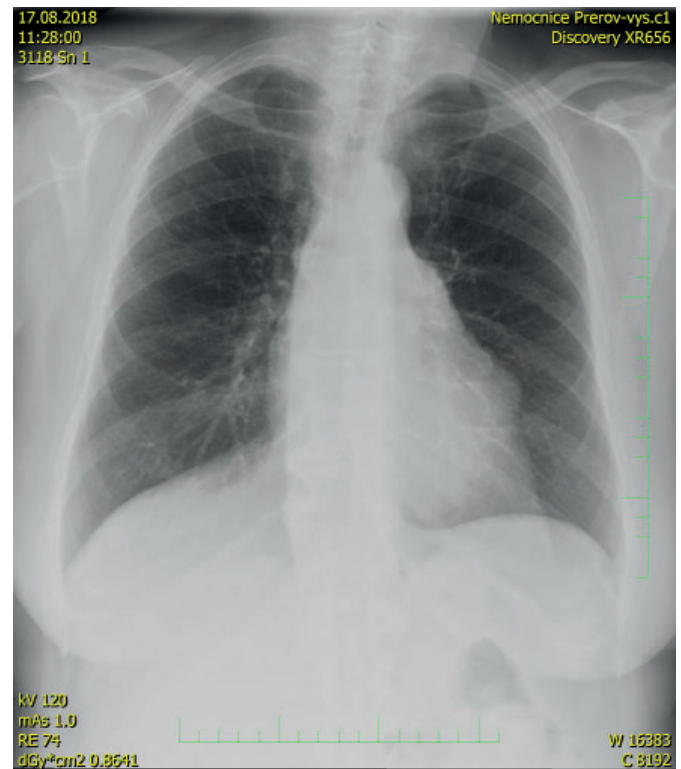
Laboratorní vyšetření

Základem je klasické biochemické vyšetření krve v rámci předoperační přípravy, vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu. Při podezření na myasthenia gravis je indikováno vyšetření protilátek proti acetylcholinovému receptoru (Anti-AChR). Při úvaze nad jinými typy hormonálně aktivních nádorů (feochromocytom, neuroblastom, karcinoid, karcinom štítné žlázy aj.) může být přínosné vyšetření hormonální aktivity (7).

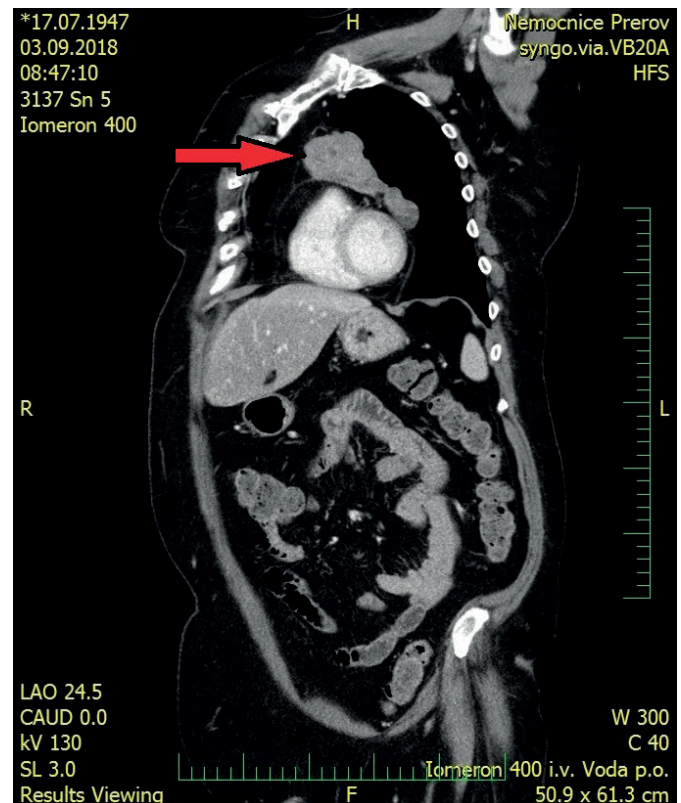
Radionuklidová vyšetření

Vyšetření za pomoci radionuklidů může být užitečné v některých případech. Thymom je detekovatelný pomocí thalium chloridu, technecia Tc^{99m} sestamibi (využívané zejména dříve), nyní je preferován izotop 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG), tento poslední izotop je používán při vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Slabou aktivitu při PET vyšetření má i benigní hyperplazie thymu, vyšetření nicméně může být přínosné v přítomnosti metastáz ve skeletu či plicích (8).

Obr. 1. RTG snímek hrudníku – vyklenutí levé srdeční kontury



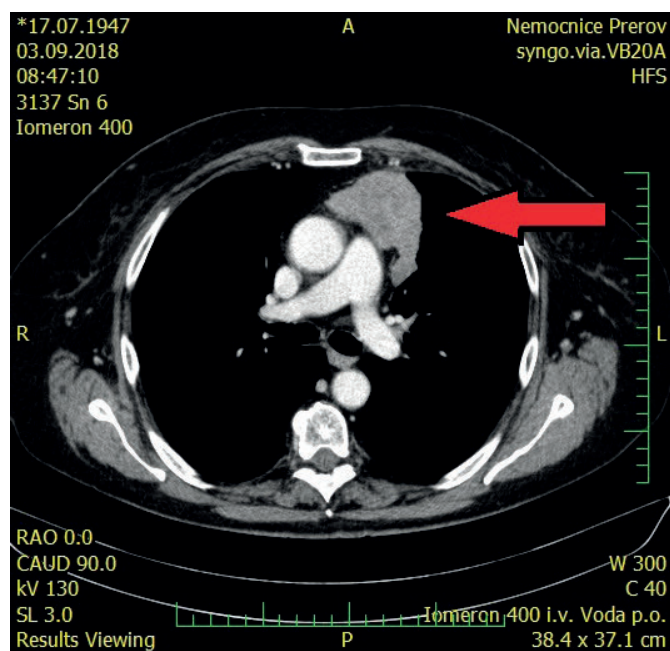
Obr. 2. CT vyšetření hrudníku a břicha s kontrastní látkou, sagitální řez, tumor předního mediastina – šipka



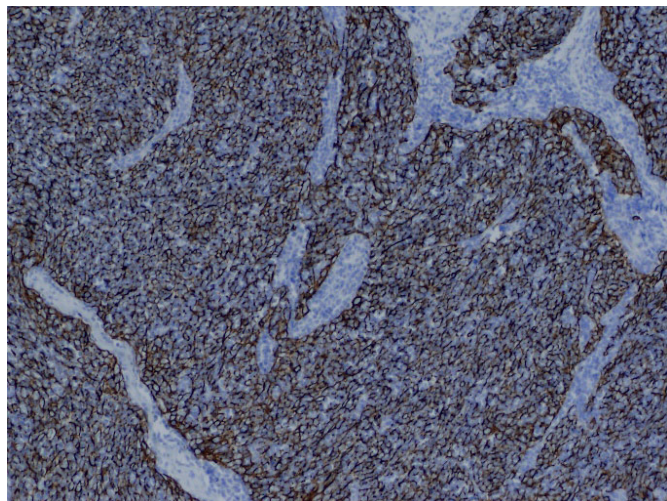
Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika procesů v předním mediastinu zahrnuje jednak onkologické procesy, mezi něž patří thymomy, lymfomy, metastatické karcinomy, benigní či maligní mezenchymální nádory, nádory štítné žlázy či jiné endokrinní nádory, neurogenní

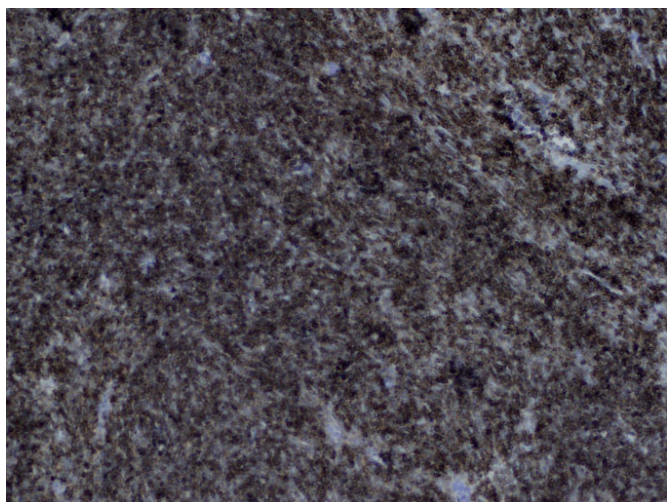
Obr. 3. CT vyšetření hrudníku a břicha s kontrastní látkou, transverzální řez, tumor předního mediastina – šipka



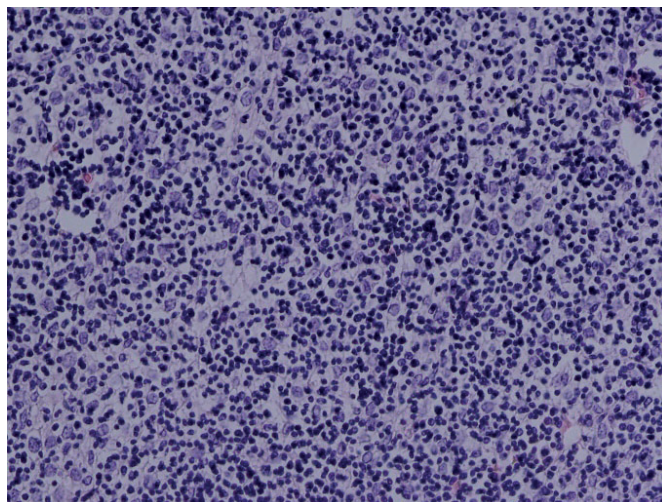
Obr. 5. Imunohistochemické vyšetření AE1/3, zvětšení 100krát



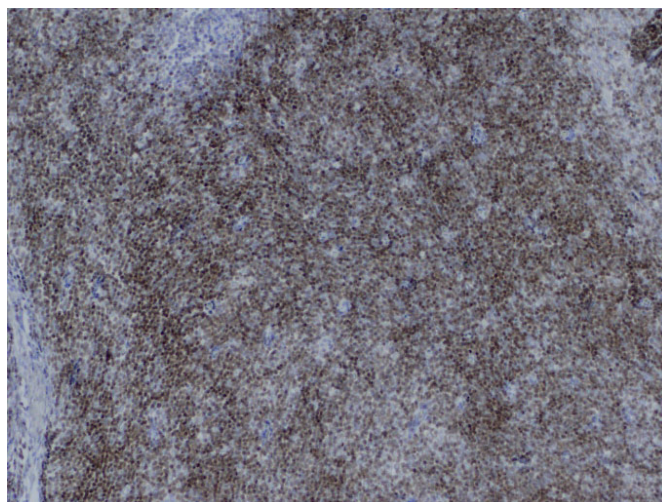
Obr. 7. Imunohistochemické vyšetření CD1a, zvětšení 100krát



Obr. 4. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200krát



Obr. 6. Imunohistochemické vyšetření TdT, zvětšení 100krát



nádory, teratom, dále pak nenádorové procesy, jako cysty, hernie, aneuryzmata aorty, sarkoidózu, granulomatózu a zánětlivé lymfadenopatie (9). Diagnózu thymomu podporuje současná koexistence autoimunitní choroby, zejména pak myasthenie gravis. Pokud jsou z klinického obrazu zřejmé B symptomy, tedy teploty, noční poty a nevysvětlitelná ztráta hmotnosti, či pokud je přítomna lymfadenopatie a nebo je elevována laktátdehydrogenáza v séru, je třeba zvažovat možnost lymfomu. Teratom má obvykle heterogenní CT obraz zahrnující cystické a tukové okrsky tkáně. Seminomy mají obvykle velké rozměry a fulminantní nástup obtíží, laboratorně bývá elevace lidského beta choriogonadotropinu u typického seminomu či α -fetoproteinu u neseminomových zárodečných tumorů. Obtížné je odlišení hyperplazie thymu a thymu perzistujícího v dospělém věku. Na možnost hyperplazie thymu je vhodné myslet v případě symetrické expanze s nízkou denzitou v CT obraze a při známkách tukových struktur thymu (10).

Léčba

Pro prognózu pacienta je zásadní kompletní chirurgická resekce thymomu. Podle dosažené kompletnosti je resekce hodnocena jako kompletní resekce (R0), resekce s mikroskopickým reziduálním

onemocněním (R1) a makroskopické reziduální onemocnění (R2). Tuto radikální léčbu je možno indikovat ve stadiu I a II. U nemocných, kde bylo dosaženo kompletní resekce nádoru, přežívá deset let 81–98 %. Peroperačně by mělo být posouzeno šíření tumoru do okolí (11).

U nemocných s myasthenia gravis s prokázaným thymomem je indikováno chirurgické odstranění celého brzlíku. U pacientů s vážnou formou onemocnění, u nichž thymom nebyl prokázán a léčba nevede ke zvládnutí onemocnění nebo jsou těžké projevy onemocnění, vede thymektomie ve velké většině ke zlepšení příznaků onemocnění. Proto je thymektomie indikována u všech nemocných s myastenií (12). Tito pacienti jsou ale rizikovější stran perioperačních komplikací, kdy může dojít k život ohrožujícím komplikacím v důsledku insuficience dechového svalstva, proto je důležité dosažení co nejlepší kontroly myasthenických příznaků a zajištění kvalitní respirační podpory v pooperačním období (13).

Nejednoznačné jsou výsledky chirurgického řešení lokálně pokročilých thymomů ve stadiu III a IV, v těchto stadiích je metodou volby chemoterapie (stadia IVa, IVb), ale i v kombinaci s radioterapií v rámci předoperační neoadjuvantní léčby u lokalizovaného, ale lokoregionálně pokročilého onemocnění (stadium III) (14).

Thymom je relativně radiosenzitivní nádor, ozařováním lze docílit podstatného zmenšení tumorózní masy, nikoliv však plné eradikace. Za standard je považována adjuvantní (pooperační) radioterapie u kompletně či nekompletně resekovaných thymomů stadia III nebo IV (15).

LITERATURA

1. www.svod.cz
2. Klener P, Petruželka L. Nádory thymu. In: Klener P Klinická onkologie. Praha: Galén 2002, 392–394.
3. Jakubíková L, Merta Z. Thymom. In: Skříčková J, Kolek V Základy moderní pneumonologie. Praha: Maxdorf Jessenius 2012; 383–389.
4. <https://www.itmig.org/sites/default/files/ITMIG%20Standards-English.pdf>
5. Rosai J, Sobin L. Histological typing of tumours of the thymus, 2nd edition. In: Health Organization, International Histological Classification of tumours. New York, Berlin: Springer 1999: 9–14.
6. Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H, et al. Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 367–373.
7. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011; 6: (7 Suppl. 3): S1710–S1716.
8. Marcelo FK, Benveniste ML, et al. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma. *Radio Graphics* 2011; 31: 1847–1861.
9. Klener P Klinická onkologie. 1. vydání. Praha: Galén 2002, 391–395.
10. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Thymic-Epithelial-Tumours>
11. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thymoma and Thymic Carcinoma. V 2. 2011. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
12. Huang J, Riely GJ, Rosenzweig KE, et al. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: state of the art or investigational therapy *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 365–367.
13. Wright CD, Kessler KA. Surgical treatment of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 20–26.
14. Sperling B, Marshall J, Kennedy R, et al. Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. *Can J Surg* 2003; 46: 37–42.
15. Čoupek P, Slávik M. Nádory mediastina. In: Hynková L, Šlampa P et al. Radiační onkologie - učební texty. Brno 2009, 242.
16. Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Type B thymoma: Is prognosis predicted only by World Health Organization classification? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1431–1435.
17. Klener P. Vnitřní lékařství. 4. přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 1999, 2001, 2006, 2011, 420.

Prognóza

Za jeden z nejdůležitějších nezávislých prognostických faktorů dlouhodobého přežití a rizika recidivy je považováno stadium nemoci. Pětileté přežití v závislosti na stadiu je > 90 % pro stadium I, 86 % pro stadium II, 70 % pro stadium III a 50 % pro stadium IV. Samostatným prognostickým faktorem může být i histologický typ thymomu a operabilita pacienta se snahou o dosažení R0 resekce. Další prognózu také ovlivňují přidružená autoimunitní a systémová onemocnění (16).

Závěr

Naše kazuistika poukazuje na důležitost interpretace a došetřování asymptomatických vedlejších nálezů při rutinním skiagrafickém vyšetření hrudníku. Na případu této pacientky dokumentujeme miniinvasivní možnosti diagnostiky tumorů předního mediastina. Ve starší literatuře byly jako metody volby při průkazu tumorózní masy předního mediastina uváděny mediastinoskopie nebo mediastinotomie (17). Tyto metody přinášely poměrně velkou zátěž pro pacienty a jejich indikace byly předmětem důkladného zvažování rizik a přínosu pro pacienta. Na případu naší pacientky se snažíme poukázat na přínos méně invazivních metod, které vedly k průkazu thymomu. Díky správně vedené diagnostice a následné radikální léčbě lze počítat s dobrou prognózou v dalším pooperačním období. S ohledem na povahu a možnosti léčby jednotlivých onemocnění předního mediastina vidíme v CT navigované biopsii výrazný přínos v diagnostice těchto procesů.

Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy

Roman Stebel, Lenka Vojtilová, Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Jedním z nejvýznamnějších nežádoucích účinků širokospektré antibiotické (ATB) terapie je narušení mikroflóry tlustého střeva. Zhruba 20 % postantibiotických průjmů je způsobeno přemnožením toxigenních kmenů *Clostridioides difficile*. Celosvětově stále pozorujeme u klostridiové kolitidy vzestupný trend incidence, závažnosti případů, mortality a zejména počtu léčebných selhání. Na Klinice infekčních chorob FN Brno, pracoviště Bohunice, dlouhodobě sledujeme kromě základních epidemiologických charakteristik i nejvýznamnější rizikové faktory asociované s rozvojem kolitidy a vyhodnocujeme účinnost jednotlivých terapeutických a preventivních postupů (selektivně působící ATB, fekální bakterioterapie). Jen na základě pečlivé analýzy rizikových faktorů a znalosti patogeneze lze v praxi realizovat účinná opatření omezující šíření této nemoci. Do budoucna lze předpokládat častější využití fekální bakterioterapie, zdokonalování způsobu podání fekálního transplantátu, širší využití probiotik a selektivně účinkujících ATB a dále zavedení pasivní a aktivní imunizace do praxe.

Klíčová slova: *Clostridioides difficile*, fidaxomicin, pasivní imunoterapie, probiotika, střevní dysbióza, transplantace střevní mikroflóry.

Clostridium difficile Infection: an update on treatment and prevention

Disruption of the colonic microflora is one of the most significant adverse effects of antibiotic (ATB) therapy. Excessive multiplication of toxigenic *Clostridioides difficile* strains is responsible for about 20 % of cases of post-antibiotic diarrhoea. The global trend of *Clostridium* colitis incidence, severity, mortality and in particular therapeutic failure keeps rising. At the Department of Infectious Diseases we work on long-term monitoring of the most important colitis-associated risk factors and evaluation of individual therapeutic and preventive procedures (selective ATB therapy, faecal bacteriotherapy). A diligent analysis of risk factors and knowledge of pathogenesis are a prerequisite to practical implementation of effective and rational precautions to curb spreading of this illness. In the future, we anticipate increased use of fecal microbiota transplant, improvements in faecal transplant administration, wider use of probiotics and selective ATBs and further introduction of passive and active immunization into practice.

Key words: *Clostridioides difficile*, fecal microbiota transplant, fidaxomicin, intestinal dysbiosis, passive immunotherapy, probiotics.

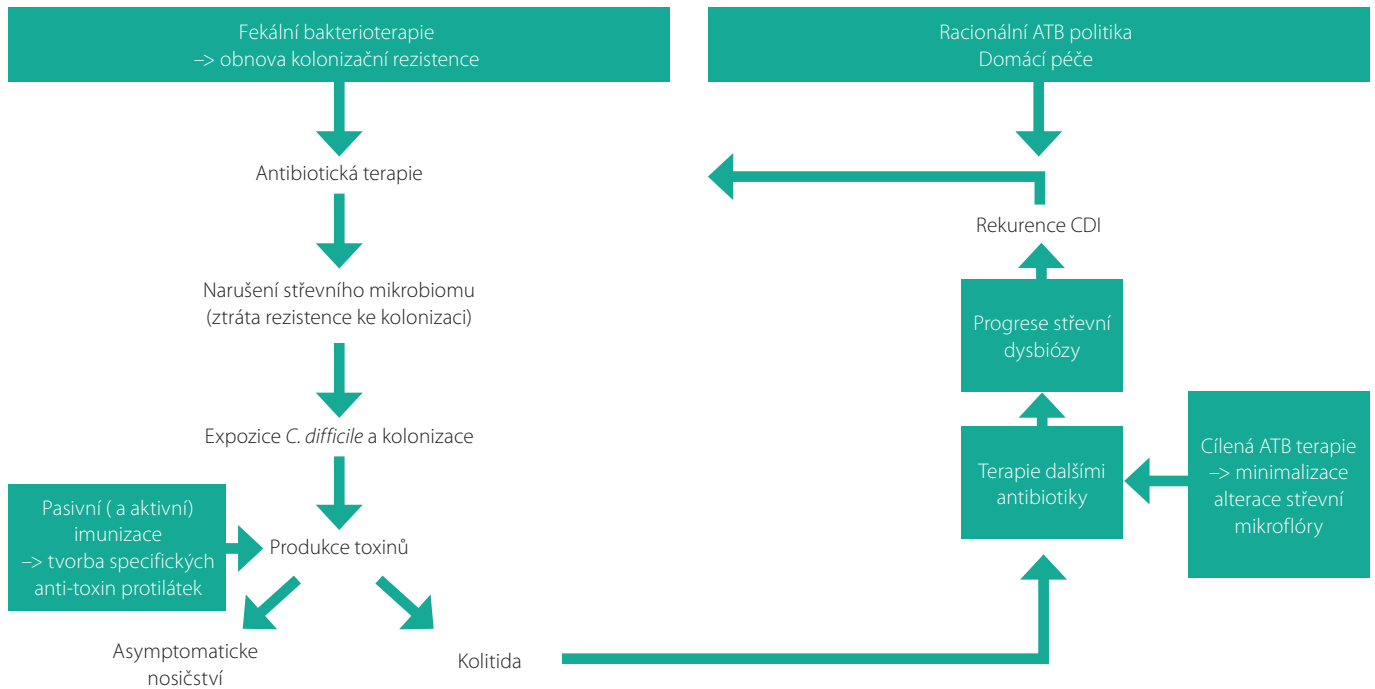
Úvod

Průjmy asociované s přemnožením toxigenních kmenů *Clostridioides difficile* (podle starší taxonomie *Clostridium difficile*) v tlustém střevě, v anglosaské literatuře označované jako „*Clostridium difficile* Infection“ (CDI), představují celosvětově nejčastější průjmové onemocnění vznikající během hospitalizace, jež se významně podílí i na absolutním počtu nozokomiálních nálezů (1). Jen ve Spojených státech je udáváno ročně více než 500 000 případů CDI a 30 000 úmrtí (2). V ČR pozorujeme v poslední dekádě dramatický vzestup incidence CDI (graf 1), aktuálně se počet hlášených případů ustálil na asi 4 500 ročně. Celosvětově stále sledujeme

vzestupný trend zejména počtu léčebných selhání. Po první epizodě CDI dochází k recidivě přibližně u 20 % nemocných, u druhé a další epizody již riziko stoupá až k 65 % (3).

Patogeneze klostridiové kolitidy

Grampozitivní sporulující anaerobní tyčinka *Clostridioides difficile* nebo zkráceně jako *C. difficile* je přítomná jako saprofyt kosmopolitně. Je také běžným komenzálem tlustého střeva zvířat. U lidí literatura uvádí asymptomatickou kolonizaci tračnicku v rozmezí 1–15 % populace. U hospitalizovaných jedinců a u zdravotníků stoupá riziko kolonizace na 25–50 % (4).

Schéma 1. Možnosti sekundární prevence rekurentní CDI

není metronidazol již považován za lék volby žádné z forem CDI (6). Odlišně je nyní přístupováno i k použití fidaxomicinu. Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici proteosyntézy na bakteriálních ribozomech, u CDI tedy současně zastavuje syntézu klostridiových toxinů. Klinické studie ve srovnání s vankomycinem prokazují u fidaxomicinu obdobné výsledky v léčbě ataky CDI, nicméně použití fidaxomicinu je spojeno se statisticky významně nižším rizikem recurence (5–7). Guery et al v roce 2017 publikoval studii srovnávající počet rekurencí CDI u pacientů léčených vankomycinem (standardně 125 mg à 6 hod. po dobu 10 dnů) s fidaxomicinem podávaném v tzv. pulzním režimu (prvních 5 dnů klasicky 200 mg à 12 hod., následně 200 mg ob den 7.–25. den). Absence recidivy CDI během 30 dnů byla zaznamenána u 124 (70 %) ze 177 pacientů léčených fidaxomicinem, ve skupině léčených vankomycinem bylo bez recurence 106 (59 %) ze 179 pacientů ($p = 0,03$). Fidaxomicin by měl být dnes zvažován i u prvních epizod CDI, zejména u polymorbidních pacientů s již vstupně vysokým rizikem recidivy. Nižší riziko recurence CDI po léčbě fidaxomicinem je vysvětlováno zachováním přirozené rozmanitosti střevní mikroflóry (6).

V rámci klinických studií III. fáze bylo testováno několik nových léčiv. U přípravků surotomycin a cadazolid nebyla i přes slibné výsledky z předchozích fází studií prokázána non-inferiorita v léčbě CDI oproti vankomycinu. Další vývoj těchto léčiv byl ukončen. Na začátku klinické studie III. fáze je nyní ridinilazol, ATB s vysoce selektivním účinkem proti *Clostridioides difficile* (3, 6).

Samostatnou kapitolou je léčba nejtěžších forem CDI, včetně ileózního stavu a toxického megakolon. Lékem volby je v tomto případě perorální vankomycin spolu s metronidazolem intravenózně. V případě porušené peristaltiky lze dávkování vankomycinu navýšit na 250–500 mg à 6 hod. Vankomycin lze podávat i prostřednictvím nazo-gastrické sondy nebo v podobě retenčních klyzmat (500 mg à 4–12 hod.). V případech těžké kolitidy s rizikem rozvoje toxického megakolon indikujeme tzv. „bowel rest“ a ordinujeme parenterální výživu (7).

Alternativně je možné místo metronidazolu podat tigecyklin – širokospektré parenterální ATB patřící do skupiny glycylycyklinů. Jedná se o derivát tetracyklinového ATB minocyklinu, spektrum jeho účinku zahrnuje gram pozitivní, gram negativní, anaerobní i atypické agens, včetně některých multirezistentních kmenů. Výhodné může být jeho využití při koincidenci klostridiové kolitidy s jinou bakteriální infekcí. Mechanismus účinku spočívá v inhibici proteosyntézy, podobně jako fidaxomicin i tigecyklin tedy inhibuje syntézu toxinů *Clostridioides difficile*. Kombinace intravenózního tigecyklinu spolu s intrakolonicky aplikovaným vankomycinem by tak teoreticky měla představovat maximální konzervativní farmakologickou terapii CDI. Použití tigecyklinu je však prozatím podloženo pouze jednotlivými kazuistikami. Jedná se tak o podání tzv. off-label (6).

V okamžiku selhávání konzervativní terapie je na zvážení terapie chirurgická. Chirurgickým řešením je ve většině případů provedení subtotalní kolektomie s vyvedením terminální ileostomie. Méně invazivní alternativu ke kolektomii představuje vyvedení derivační dvouhlavňové (axiální) ileostomie. Střevo pak může být peroperačně i pooperačně proplachováno v orálním i aborálním směru roztokem vankomycinu (3).

Primární preventivní opatření

Pod pojmem primární prevence rozumíme opatření, která mají za cíl zabránit rozvoji primoatky CDI. Včasně rozpoznání pacientů s CDI a jejich následná izolace představují v nemocničním prostředí základní opatření zamezující přenos *Clostridioides difficile* na vnímavé jedince. V zahraničí se již můžeme setkat s automatizovanými screeningovými nástroji a dotazníky, které jsou vyhodnocovány při příjmu pacienta a dále pravidelně během hospitalizace s cílem co nejčasněji zachytit rozvoj CDI a zavést adekvátní izolační opatření (8). Jedná se zejména o izolaci pacienta na samostatném pokoji nebo v kohortě pacientů se stejným onemocněním. V rámci bariérového režimu ošetřování jsou používány jednorázové rukavice, pláště a vlastní vyšetřovací pomůcky.

Pokoje jsou vybaveny samostatným sociálním zařízením. Další opatření cílí na snížení kontaminace prostředí, standardem je úklid sporicidními prostředky. Běžně používané dezinfekce na bázi alkoholu a kvartérních amoniových sloučenin nejsou proti klostridiovým sporám účinné, podle některých autorů dokonce alkohol stimuluje klíčení klostridií. V prevenci přenosu *Clostridioides difficile*, zejména ve formě spor, rukama pacientů a personálu se doporučuje mechanická očista rukou vodou a mýdlem a důkladné osušení (7).

Druhým pilířem primární prevence CDI je snížení rizika indukce kolitidy u již kolonizovaných u již kolonizovaných pacientů. Zde má klíčovou úlohu racionální ATB politika. V rámci ČR a Slovenska má v této oblasti velký význam činnost ATB středisek. Ty v rámci nemocničního sektoru konzultují a schvalují většinu ATB terapie podávané pacientům. Tzv. „antibiotický stewardship“ je pak v zahraničí často realizován infektology, kteří kromě mikrobiologických výsledků mohou při konziliárním vyšetření lépe vyhodnotit i anamnézu a aktuální klinický stav pacienta.

V posledních letech je velmi diskutovaná problematika použití probiotik v rámci prevence střevní dysmikrobie během a po ATB. Probiotika můžeme definovat jako živé mikroorganismy, které po podání v odpovídajícím množství poskytují hostiteli zdravotní benefit (2). Předpokládáme, že probiotika svým účinkem napomáhají k zachování kolonizační rezistence mikrobiálního ekosystému tlustého střeva. Shen et al recentně publikovali metaanalýzu studií hodnotících účinek probiotik v prevenci CDI u hospitalizovaných dospělých pacientů, kteří byli léčeni ATB. Metaanalýza zahrnovala 19 randomizovaných kontrolovaných studií, pacientům byla podávána probiotika obsahující kvasinku *Saccharomyces boulardii*, dále bakteriální kmeny z rodu *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Streptococcus* v kombinacích, nebo samostatně. Relativní riziko (RR) CDI ve skupině léčené probiotiky bylo 0,42 (95% interval spolehlivosti; CI 0,3–0,57) bez signifikantní heterogenity mezi studii (9). Nedostatky studií lze pozorovat ve výrazné variabilitě v použitých druzích bakterií a kvasinek. Předpokládá se totiž, že ochranný účinek probiotik je nejen druhově, ale i kmenově specifický. Nadějně výsledky vykazují kombinace probiotik s tzv. prebiotiky – nestravitelnými oligosacharidy, které slouží bakteriím jako substrát pro fermentaci (2). Důležitou otázkou zůstává bezpečnost probiotik u imunokompromitovaných osob a u pacientů s rozvinutou CDI. V literatuře byly popsány závažné komplikace s fungemií (event. bakteriemií) po translokaci kvasinek (resp. bakterií) do krevního oběhu přes zánětem porušenou střevní bariéru (1, 7). Komerčně vyráběná probiotika tak představují potravinové doplňky, které mohou napomoci zachovat diverzitu intestinální mikrobioty a snížit tím riziko ATB indukované střevní dysbiózy a postantibiotických průjmů. Jejich přínos je však velmi individuální, v praxi se setkáváme s řadou pacientů, u kterých i přes užívání probiotik dojde k rozvoji klostridiové kolitidy, na jejich ochranný efekt tak rozhodně nelze spoléhat. Aktuálně platné doporučené postupy paušální profylaktické používání probiotik nezahrnují (6, 7). V klinické praxi (zejména ambulanti) nicméně velmi často probiotika pacientům užívajícím ATB doporučujeme. Výjimku tvoří osoby imunokompromitované, u nich probiotika podáváme velmi opatrně a volíme přípravky bez kvasinek.

Mezi další faktory, které se s našimi v rámci primární prevence CDI ovlivnit, patří léčba komorbidit spojených s poruchou slizniční imunity (mukosiditidy, nespecifické střevní záněty, ischemie střeva), dále snaha o pozitivní ovlivnění střevní motility a celkové mobility pacienta (časná vertikalizace po operacích a úrazech, dostatečná analgetizace). Rizikovými faktory jsou i nejrůznější sekundární imunodeficiency (např. v rámci proteinenergetické malnutrice, terapie kortikoidy) a medikace snižující žaludeční aciditu, zejména léky ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (5, 7).

Sekundární prevence

Pacient s opakovanými atakami CDI postupně fyzicky i psychicky strádá, rozvíjí se malnutrice, hypoalbuminemie, často zůstává imobilní na lůžku. Vážné rehabilitace, vznikají dekubity, prodlužuje se hospitalizace, často bývá nutný překlad na lůžko následné péče. Rozvíjí se postupně určitý bludný kruh, kdy recidivu CDI střídá jiná nozokomiální infekce s nutností další širokospektré ATB terapie. Ppř pojmem sekundární prevence rozumíme opatření mající za cíl tento bludný kruh chronicky relabující CDI prolomit. Zasáhnout můžeme hned na několika úrovních, možné sekundárně preventivní postupy u CDI graficky znázorňuje schéma 1.

Mezi specifické sekundárně preventivní postupy u CDI patří zejména obnova kolonizační rezistence tlustého střeva pomocí fekální bakterioterapie, dále také pasivní imunizace anti-toxin B monoklonální protilátkou. Řada dalších inovativních metod je ve stadiu vývoje. Jedná se např. o aktivní imunizaci toxoidovou vakcínou, použití bakteriofágů, kolonizaci střeva netoxigenními kmeny *Clostridioides difficile* nebo snahu o obnovení homeostázy žlučových kyselin ve střevě (2, 6).

Fekální bakterioterapie (FBT) je metoda mající za cíl dosáhnout restituce přirozené mikrobiální homeostázy v tlustém střevě pomocí stolice od zdravého dárce, která je přenesena do zažívacího traktu nemocného. Při FBT předpokládáme, že tímto přenosem stolice dokážeme „opravit“ narušenou rovnováhu ve střevním mikrobiálním ekosystému (týkající se jeho diversity). Všechny mechanismy, jimiž FBT zabrání dalším rekurencím, do detailu zmapovány nejsou. U FBT se předpokládá komplexní účinek, který zahrnuje kompetici klostridií s ostatními bakteriemi o živiny, blokování adherence klostridií na povrch epitelu střeva, stimulaci hostitelské imunity, úpravu narušené homeostázy mezi primárními a sekundárními žlučovými kyselinami ve střevě, produkci imunomodulačních a baktericidních působků a další (10, 11). Účinnost FBT (absence rekurence CDI v intervalu 8 týdnů po podání fekálního transplantátu) se dle některých metaanalýz blíží 90 %, bez statisticky významného rozdílu v případě podání čerstvé nebo zamražené stolice. Statisticky významně vyšší účinnost byla pozorována při aplikaci fekálního transplantátu rektální cestou, v metaanalýzách byla nicméně zahrnuta zejména podání pomocí kolonoskopu do proximálních etází tračnicku (11, 12). V posledních letech se v rámci klinických hodnocení setkáváme s komerčně vyráběnými fekálními deriváty. Jedná se o složením přesně nedefinované, ale pečlivě kontrolované přípravy vyrobené ze stolice důkladně vyšetřených dárců. Fekální deriváty jsou upravovány pro možnost delšího skladování a jednoduššího podání pacientovi, stojí tak určitým způsobem na hranici mezi FBT a probiotiky.

Přípravek RBX2660 má podobu suspenze živých bakterií získaných ze stolice dárce, je skladován zamražený a podává se formou retenčního klyzmatu. Odlišný přístup využívá bakteriálních spor, které mohou být v podobě enterosolventních kapslí podány perorálně. Přípravek SER-109 obsahuje purifikované spory bakterií z kmene Firmicutes. Stále se ale jedná o přípravek relativně nedefinovaný s variabilním mikrobiálním složením. Stejná společnost vyvíjí i produkt SER-262, v tomto případě se již jedná o přípravek s definovaným složením, obsahuje 12 druhů bakterií ve formě spor (2).

Aktuálně široce diskutovanou problematikou je také úloha žlučových kyselin v patogenezi rCDI. Je známo, že primární žlučové kyseliny podporují germinaci spor *Clostridioides difficile*. Kyselina taurocholová se dokonce rutinně používá jako součást růstových médií určených ke kultivaci klostridií. Naopak sekundární žlučové kyseliny jsou potentním inhibítorem růstu i klíčení *Clostridioides difficile*. Jedná se zejména o kyselinu lithocholovou, která vzniká v tlustém střevě činností střevních bakterií z kyseliny chenodeoxycholové. U pacientů s rCDI pozorujeme významně narušenou diverzitu intestinální mikrobioty, v tlustém střevě chybí i bakterie vybavené enzymovým komplexem 7 α -dehydroxylázy. Tento enzym je klíčový pro přeměnu (dekonjugaci a dehydroxylaci) primární žlučových kyselin na sekundární. V literatuře nacházíme první kazuistická sdělení popisující léčebný účinek sekundárních žlučových kyselin. Jedná se zejména o podávání probiotických kmenů s prokázanou vysokou 7 α -dehydroxylázovou enzymatickou aktivitou (*Clostridium scindens*) (2). Odlišný přístup by mohl spočívat v přímé aplikaci sekundárních žlučových kyselin do střeva. Již v roce 2016 byly publikovány první pokusy s podáním kyseliny ursodeoxycholové (ursodeoxycholic acid – UDCA) u pacientů s rCDI. UDCA představuje fyziologicky minoritně zastoupenou sekundární žlučovou kyselinu, která se v klinické praxi rutinně používá v léčbě cholestatických jaterních onemocnění. Hlavní limitací v použití u pacientů s rCDI je velmi rychlé zpětné vychytávání UDCA do enterohepatálního oběhu již v tenkém střevě, koncentrace UDCA v tračníku tak po perorálním podání zůstávají nízké. V publikované kazuistice byla UDCA podána u pacienta s refrakterním klostridiovým zánětem v oblasti ileopouchanální anastomózy. V tomto případě dosahovaly koncentrace žlučových kyselin v poučích již dostatečných hladin, efektivně tak inhibovaly růst i germinaci spor *Clostridioides difficile*. Do budoucna lze

očekávat vývoj derivátů sekundárních žlučových kyselin, které by nebyly absorbovány v tenkém střevě a byly by použitelné i v rámci sekundární profylaxe či léčby rCDI (13).

Odlišný přístup spočívá ve snaze posílit imunitní odpověď organismu proti klostridiovým toxinům. V současnosti se jedná zejména o pasivní imunoterapii, na trhu je dostupná lidská monoklonální IgG₁ protilátka bezlotoxumab, která neutralizuje toxin B *Clostridioides difficile*. Má biologický poločas přibližně 19 dnů a je charakteristická pasivním průnikem sliznicí do lumen střeva (zejména během zánětu). Výsledky registrační klinické studie prokázaly u bezlotoxumabu oproti placebu o 10 % nižší výskyt rekurence CDI (14). Po podání anti-toxin B protilátky se pacienti s rCDI stávají „asymptomatickými nosiči“, vzniká tak určitý časový prostor (determinován délkou účinku protilátky) bez rizika rekurence. Tím je umožněna fyziologická obnova ekosystému tlustého střeva, která trvá přibližně 8 týdnů (3).

Závěr

Kolitida vyvolaná bakterií *Clostridioides difficile* představuje v současnosti jedno z nejvýznamnějších infekčních onemocnění, které je kauzálně spojeno s poskytováním zdravotní péče. V rámci primární prevence je kladen důraz zejména na časnou diagnostiku CDI a izolaci nemocných, klíčovou úlohu má rovněž racionální ATB politika. Do budoucna lze očekávat zavedení aktivní imunizace rizikových pacientů rekombinantní toxoidovou vakcínou. Dnes již velmi dobře známe patogenezi CDI a víme, že rekurence jsou podmíněny zejména alterovanou intestinální mikrofórou. Terapie inklinuje k použití co nejselektivější účinkujících ATB proti *Clostridioides difficile*. Z důvodů vysokého rizika selhání léčby by již neměl být jako lék volby CDI používán metronidazol. Cílem sekundární prevence je narušit pomyslný „circulus vitiosus“ chronicky relabující kolitidy. V budoucnu očekáváme rutinní využití FBT, zdokonalování způsobu administrace fekálního transplantátu (včetně perorálního podání v podobě enterosolventních kapslí), snahu o obnovení homeostázy žlučových kyselin ve střevě podáním specifických probiotických bakteriálních kmenů a v neposlední řadě i rozšíření pasivní imunizace.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

- Al-Jashaami LS, Dupont HL. Management of *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 609–616.
- Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 3–10.
- Napolitano LM, Edmiston CE. *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery* 2017; 162: 325–348.
- Yacyshyn B. Pathophysiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 558–560.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1–48.
- Ooijsveer RE, Van Beurden YH, Terveer EM et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 452–462.
- Beneš J, Husa P, Nyč O et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie* 2015; 1: 304–313.
- Pate K, Reece J, Smyre A A. Multifaceted Approach to the Prevention of *Clostridioides* (*Clostridium*) *Difficile*. *Clin Nurse Spec* 2019; 33: 75–81.
- Shen NT, Maw A, Tmanova LL et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1889–1900.
- Hota SS, Sales V, Tomlinson G et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 64: 265–271.
- Li YT, Cai HF, Wang ZH et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 445–457.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693–702.
- Weingarden AR, Chen C, Zhang N et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits *Clostridium difficile* Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 624–630.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 305–317.

Hypoxemie/hypoxie a nové koncepty oxygenoterapie v intenzivní péči

Jan Máca^{1,2}, Marcela Káňová^{1,2}, Roman Kula^{1,2}, Pavel Ševčík^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

Kyslík je biologicky stěžejní prvek k zajištění života a jeho dodávka do tkání je proto precizně regulována. Míra tkáňové oxygenace je v současné klinické praxi odhadována na podkladě měření hladiny kyslíku v krvi. Nedostatek kyslíku na buněčné a tkáňové úrovni může vést k orgánovému selhávání a ohrožení života. Při subletální hypoxii dochází k aktivaci významných adaptačních procesů s cílem zachování funkce buňky i tkání. Neadekvátní snaha o korekci hypoxie může vést k narušení této adaptace a riziku nežádoucí tkáňové hyperoxie. Tento fakt se snaží respektovat dva v současnosti navržené koncepty oxygenoterapie: (1) úzká kontrola arteriální oxemie a (2) permissivní hypoxemie. Recentní literatura podporuje spíše užití restriktivního cíle oxygenoterapie v intenzivní péči.

Klíčová slova: buněčná adaptace, hypoxemie, hypoxie, intenzivní péče, oxygenoterapie.

Hypoxemia/hypoxia and new concepts of oxygen therapy in intensive care

Oxygen is biologically vital element sustaining life. The tissue oxygen delivery is therefore precisely regulated. The degree of tissue oxygenation is estimated by measurement of oxygen blood level. The lack of oxygen on cellular and tissue level can lead to organ failure and life-threatening condition. Important adaptive processes are activated during the sublethal hypoxia with goal to preserve cellular and tissue functions. Inadequate effort to correct hypoxia can cause either disturbance of the adaptation or undesirable tissue hyperoxia. This fact is taken into account in two currently proposed concepts: (1) precise control of arterial oxemia and (2) permissive hypoxemia. Recent literature supports rather restrictive strategy of oxygen therapy in critical care.

Key words: cell adaptation, critical care, hypoxemia, hypoxia, oxygen therapy.

Úvod

Kyslík (O₂) je druhým nejvíce zastoupeným prvkem atmosféry. Jeho přítomnost je vitální pro téměř všechny organismy naší planety od jednobuněčných až po mnohobuněčné. Kyslík je z biologického hlediska nepostradatelný pro aerobní produkci makroergních fosfátových sloučenin (adenozintrifosfát – ATP) vznikajících při oxidaci základních živin. Dále je jako jeden ze základních strukturálních prvků v organismu obsažen v organických a anorganických sloučeninách a podílí se na redoxní signalizaci. Klidová denní spotřeba kyslíku je u člověka přibližně 250 ml/min (350 l/den). V těle nejsou trvale přítomny zásoby O₂, a proto musí být jeho přísun k buňkám tkání zajištěn nepřetržitým procesem. Precizní kontrola hladiny O₂ na úrovni tkání je zajišťována komplexním systémem skládající se z:

- 1) respirace, která zahrnuje zevní (plicní) a vnitřní (tkáňové) dýchání,
- 2) transportu kyslíku krví cestou kardiovaskulárního aparátu a
- 3) neuroendokrinní regulace výše uvedených procesů.

Rutiní měření tkáňové a buněčné hladiny O₂ je v klinické praxi prozatím nedostupné. Základní veličinou charakterizující velikost distribuce O₂ do tkání je kromě srdečního výdeje především arteriální obsah O₂ (CaO₂). CaO₂ je dána součtem molekul navázaných na hemoglobin tzv. saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi (SaO₂), a volně rozpustěných molekul v krvi, vyjádřených parametrem parciální tlak O₂ v arteriální krvi (PaO₂):

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2) \quad \{1\}$$

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Máca, Ph.D., jan.maca@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava - Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(E-2): 29–36

Článek přijat redakcí: 22. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2019

kde CaO_2 je arteriální obsah O_2 (ml/l); Hb je hladina hemoglobinu (g.l-1); SaO_2 je saturace hemoglobinu O_2 v arteriální krvi (%); PaO_2 je parciální tlak O_2 v arteriální krvi (kPa)

Za normálního fyziologického stavu činí SaO_2 až 97 % všech molekul O_2 v krvi a její hodnota je závislá na hladině PaO_2 . Tuto nelineární závislost popisuje tzv. disociační křivka hemoglobinu pro O_2 . CaO_2 a srdeční výdej (CO) pak určuje tzv. dodávku O_2 do tkání (DO_2), kterou lze vypočítat pomocí rovnice:

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{CO} \quad \{2\}$$

kde DO_2 je dodávka O_2 (ml.min-1); CaO_2 je arteriální obsah O_2 (ml/l); CO je srdeční výdej (l.min-1)

V normobarických podmínkách jsou normální hodnoty PaO_2 udávány v rozmezí 71–104 mm Hg (9,9–14,4 kPa), SaO_2 nad 94 %, CaO_2 160–220 ml.l-1 a DO_2 950–1150 ml.min-1 (1). Snížené množství O_2 v arteriální krvi se obvykle označuje jako hypoxemie a nedostatek O_2 na úrovni tkání jako hypoxie.

Klinicky významným patologickým stavem je nepoměr mezi DO_2 a tkáňovou spotřebou kyslíku (VO_2), kdy může dojít k až rozvoji šoku. V takové situaci dochází dle stupně závažnosti DO_2/VO_2 nepoměru v intervalu několika minut až hodin k narušení buněčné homeostázy a rozvíjí se celulární dysfunkce a multiorganové selhávání, což je stav spojený s rizikem smrti. V situaci, kdy nepoměr mezi DO_2 a VO_2 není letální, nebo je jeho rozvoj pozvolný jsou zahájeny adaptační procesy.

U kriticky nemocných pacientů patřila v minulosti k rutinní praxi snaha o striktní dosažení normoxemie, často bez ohledu na typ a fázi základního onemocnění. Cílem bylo, na jednu stranu, co nejrychlejší řešení patologického procesu a, na druhou stranu, prevence vzniku či progresu orgánových dysfunkcí na podkladě protražované závažné tkáňové hypoxie.

V současnosti je tento koncept striktní normoxemie opouštěn, především z důvodu rozšiřujícího se povědomí o fyziologické adaptaci na subletální hypoxii. Tato adaptace je z evolučního hlediska jedním z nejstarších procesů a slouží zejména ke zmírnění následků plynoucích z nedostatku O_2 a zajištění přežití jednobuněčných i mnohobuněčných organismů. Agresivní korekce hypoxemie již v současnosti není u celé řady onemocnění doporučena. Důvodem je nejen potenciálně nepříznivé ovlivnění zmíněné fyziologické adaptace, ale i riziko navození tkáňové hyperoxie, která je ve srovnání s hypoxií v mnoha aspektech pro tkáň více nebezpečná (2–4).

Cílem tohoto článku je:

- 1) popis patofyziologie rozvoje arteriální hypoxemie a tkáňové hypoxie,
- 2) popis charakteru adaptačních procesů provázejících subletální hypoxii,
- 3) charakteristika aktuálních konceptů oxygenoterapie v intenzivní péči, tzn. koncept úzké kontroly oxemie a koncept permisivní hypoxemie,
- 4) stručný popis nejdůležitějších recentních prací medicíny založené na důkazech týkajících se pacientů v intenzivní péči.

Hypoxemie

Hypoxemii lze definovat jako patologicky sníženou hodnotu CaO_2 , tedy snížené množství O_2 v arteriální krvi. Klinicky je za hypoxemii nejčastěji považován pokles SpO_2 pod 88 % a/nebo přítomnost PaO_2 pod 72 mm Hg (10 kPa). U pacientů bez chronického respiračního onemocnění jsou za život ohrožující obvykle považovány hodnoty PaO_2 pod 60 mm Hg (8 kPa). Podle disociační křivky hemoglobinu pro O_2 dochází pod touto hranicí k situaci, kdy i malý pokles PaO_2 může vést ke kritické hypoxii tkání tím, že dochází k významnému snížení SaO_2 . Protože na hemoglobin je v arteriální krvi navázáno až 97 % všech molekul O_2 , pokles SaO_2 se významně odrazí na výsledné hladině CaO_2 , tzn. jedné z hlavních determinant DO_2 (Obr. 1). Přítomnost hypoxemie patří k základním diagnostickým kritériím respiračního selhání (acute respiratory failure – ARF).

Dalším významným parametrem popisujícím závažnost ARF, a zejména jeho nejzávažnější formy, tzv. syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome – ARDS), je index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F), jinými názvy tzv. hypoxemický nebo Horowitzův index. FiO_2 je označení pro koncentraci kyslíku ve vdechované směsi plynů. P/F index je užíván především ke stratifikaci tíže respirační insuficience v rámci ARDS. Hodnoty P/F < 300 mm Hg jsou považovány za patologické, hodnoty < 100 mm Hg za život ohrožující.

Na míru tkáňové oxygenace se tedy v klinické praxi usuzuje, kromě monitorace parametrů arteriální oxemie, také měřením několika dalších parametrů, jako např. arteriální hladiny laktátu, hodnoty saturace O_2 ve smíšené venózní krvi v plicní arterii (SvO_2) anebo centrální žilní krvi před pravou srdeční síní (ScvO_2).

V podmínkách atmosférického tlaku na úrovni moře (normobaroxie) vede k hypoxemii několik možných mechanismů:

- 1) alveolární hypoventilace,
- 2) patologie alveolokapilární membrány (AKM),
- 3) porucha plicního ventilačně perfuzního poměru (V/Q),
- 4) plicní zkrat, který, přestože jde v principu o mezní poruchou V/Q poměru, se obvykle popisuje zvlášť.

Tab. 1. Mechanismy vzniku hypoxemie za normobarických podmínek a jejich ovlivnění oxygenoterapií a umělou plicní ventilací pozitivním přetlakem a pronací

Mechanismus hypoxemie	PaO_2	PaO_2	AaD	PaCO_2	Efekt		
					FiO_2	UPV	pronace
Hypoventilace (lokální, celková)	↓↓	↓	norma	↑↑	++	+++	-
Patologie AKM	↓↓	norma	↑↑	norma/↓↑	++	++	-
V/Q nepoměr	V/Q = 0 (P-L zkrat)	↓↓	N/A	↑	↑↑	-	±
	V/Q = ∞	↓ ↓ ↓	norma	↑	↑↑	-	-

AKM – alveolokapilární membrána, PaO_2 – parciální arteriální tlak O_2 , PAO_2 – parciální alveolární tlak O_2 , AaD – alveoloarteriální diference O_2 – norma do 20 mm Hg (2,8 kPa), PaCO_2 – parciální arteriální tlak CO_2 , FiO_2 – inspirační frakce O_2 , UPV – umělá plicní ventilace, N/A – nelze hodnotit

Poměrné zastoupení jednotlivých mechanismů, jejich míra a vliv na vznik hypoxemie je u různých plicních patologií odlišný. Rozpoznání převažujícího mechanismu je důležité pro klinickou praxi z důvodu rozdílné reaktivity na intervence prováděné za účelem korekce hypoxemie (5), více viz Tab. 1.

Z časového hlediska lze hypoxemii rozdělit na:

- 1) **akutní** (rozvoj v intervalu méně než 6 hod),
- 2) **subakutní** (6 hod až 7 dní),
- 3) **protrahovanou** (7 dní až 90 dní),
- 4) **chronickou** (více než 90 dní) (1).

V intenzivní péči se setkáváme nejčastěji se subakutní formou hypoxemie, která se vyznačuje výše zmíněnou aktivací adaptačních procesů na systémové i buněčné úrovni, jejichž cílem je prevence vzniku nerovnováhy mezi DO_2 a VO_2 a vzniku hypoxie. Tato adaptace se ovšem může uplatnit pouze v situacích, kdy je nástup hypoxemie pozvolný a nevede ke kritické hypoxii tkání.

Hypoxie

Hypoxie je snížená hladina tkáňového parciálního tlaku O_2 (PtO_2), tedy tlak tvořený volně rozpuštěnými molekulami O_2 lokalizovanými v mezibuněčném prostoru tkáně. Míra PtO_2 je dána na jedné straně velikostí přísunu O_2 do tkání (DO_2) a na druhé straně velikostí spotřeby O_2 ve tkáních (VO_2). Průměrná hodnota PtO_2 bývá udávána přibližně 23 mm Hg (3,2 kPa).

VO_2 je za fyziologických podmínek ovlivněna pouze energetickou potřebou buněk (koncentrací adenosindifosfátu – ADP). K zajištění normálního průběhu oxidativních procesů na intracelulární (cytosolické) úrovni stačí parciální tlaky vyšší než do 3 mm Hg. Za patologického stavu v případě poklesu intracelulárního tlaku O_2 pod 1 mm Hg se narušuje spotřeba O_2 (6).

Z patofyziologického hlediska lze hypoxii rozdělit na 4 základní podskupiny:

- 1) hypoxemická hypoxie (nízká koncentrace nebo parciální tlak O_2 ve vdechované směsi a respirační insuficience, téma tohoto textu),
- 2) stagnační (cirkulační) hypoxie (lokální nebo celkové zpomalení průtoku krve cévním systémem, např. při srdečním selhání),
- 3) anemická hypoxie (snížení hladiny nebo porucha funkce hemoglobinu),

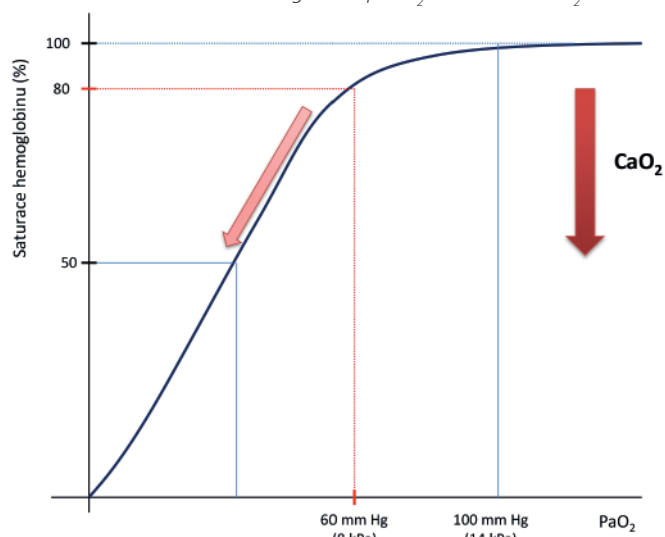
4) histotoxická (porucha utilizace O_2 až na tkáňové úrovni, např. otrava kyanovodíkem).

Hypoxie může vést k poruše funkce buňky, popřípadě až její smrti, nejen vlivem energetického selhání. Dochází při ní také, zdánlivě paradoxně, i ke zvýšené tvorbě reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS). Za aerobních podmínek jsou totiž elektrony v rámci dýchacího řetězce přenášeny pomocí dvou koenzymů nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) a flavinadenin dinukleotid (FADH₂) přes mitochondriální komplexy I-IV a následně, po jejich reakci s kyslíkem a vodíkem, vzniká H_2O (Obr. 2). V podmínkách hypoxie se elektrony uvolňují před komplexem IV a dochází k tvorbě superoxidu (O_2^-) a jeho následné konverzi na peroxid vodíku, případě na další ROS. Může tak dojít k poruše buněčné redoxní rovnováhy a oxidativnímu poškození důležitých buněčných molekul (proteinové enzymatické systémy, DNA, proteiny cytoskeletu, lipidy biomembrán apod.), což také může vést ke smrti buňky.

Na druhou stranu existují i názory, že kromě negativního vlivu může hypoxie sehrávat protektivní antiapoptotickou roli (7, 8).

Z klinického hlediska je významné, že arteriální hypoxemie nemusí být vždy podkladem pro vznik tkáňové hypoxie (hypoxemická hypoxie). Hypoxie pak vzniká zejména v situaci snížené kardiovaskulární adaptability, především ve smyslu omezené schopnosti navýšení srdečního výdeje ke korekci DO_2 .

Obr. 1. Disociační křivka hemoglobinu pro O_2 a koncentrace O_2



Kritická hodnota parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi (PaO_2) je přibližně 60 mm Hg (8 kPa), pod touto hodnotou strmě klesá saturace hemoglobinu kyslíkem, a tudíž i celková koncentrace O_2 v krvi (CaO_2).

Tab. 2. Adaptace na hypoxie v závislosti na čase a lokalizaci

adaptace	systémová	buněčná
akutní	<ul style="list-style-type: none"> ↑↑ srdečního výdeje ↑↑ minutová ventilace systémová orgánová vazodilatace hypoxická plicní vazokonstrikce 	<ul style="list-style-type: none"> posun disociační křivky hemoglobinu pro O_2 doprava (↑PtCO_2, ↓pH) zvýšení efektivity anaerobní glykolýzy (↑ celulární uptake glukózy, ↑ aktivity glykolytických enzymů)
subakutní protrahovaná	<ul style="list-style-type: none"> ↑ srdečního výdeje ↑ minutová ventilace ↑ erythropoetin 	<p>kyslíková konformace:</p> <ul style="list-style-type: none"> HIF deaktivace mitochondrií ↓ biogeneze mitochondrií, ↓ mitochondriálního elektronového uncouplingu
chronická	<ul style="list-style-type: none"> ↑ erythropoetin 	<ul style="list-style-type: none"> kyslíková konformace, HIF

HIF-1 – hypoxia inducible factor 1, PtCO_2 – tkáňový parciální tlak CO_2

Přímá monitorace tkáňové oxemie je v současné době prozatím využívána spíše v rámci výzkumné činnosti (9).

Adaptace na hypoxii

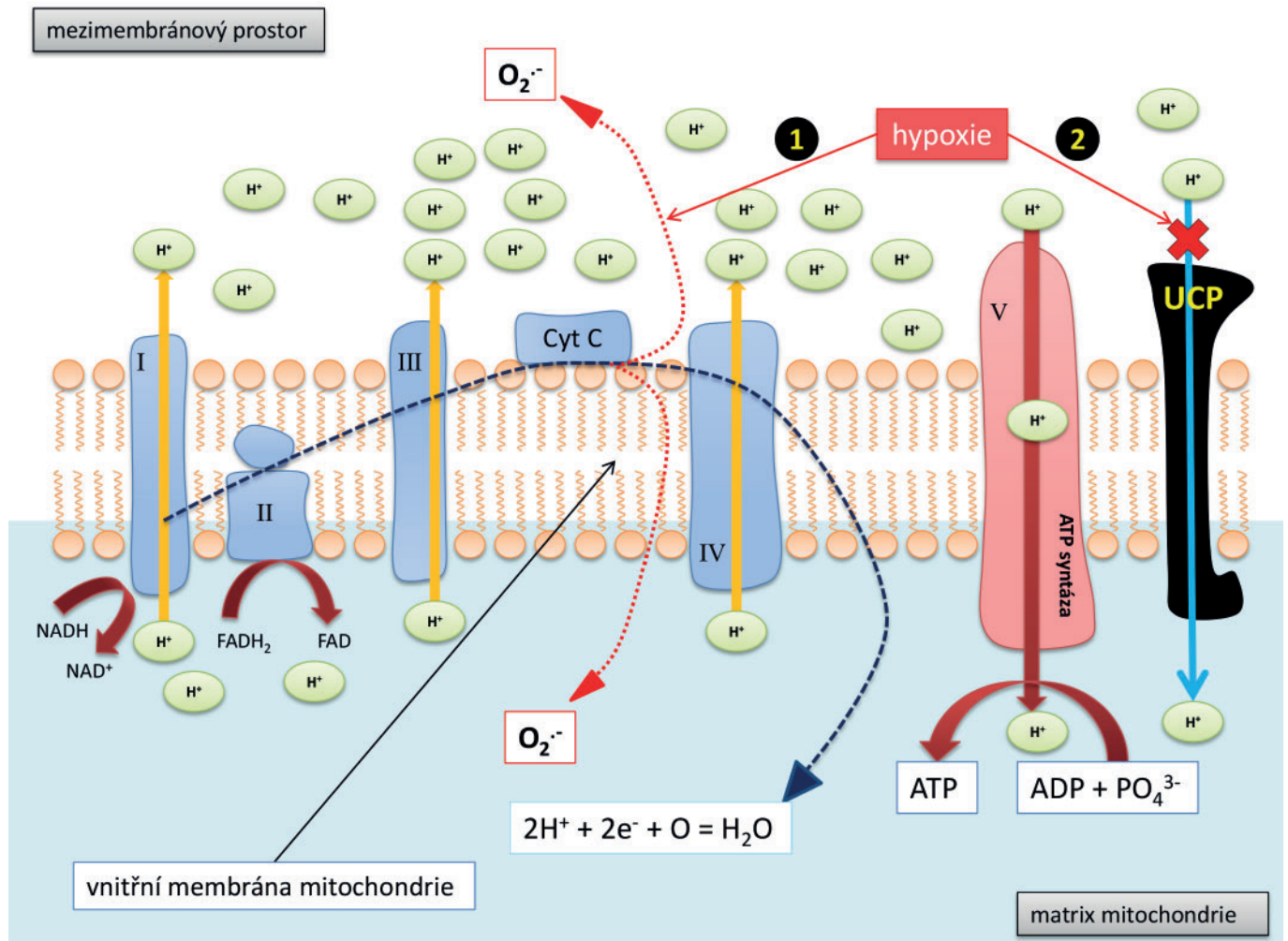
Při subletální hypoxii jsou aktivovány adaptační procesy, jejichž cílem je především zajistit adekvátní přísun O_2 do tkání, udržet buněčnou homeostázu a případně pozitivně ovlivnit schopnost buňky přežít nepříznivý stav. Všechny jaderné buňky v lidském organismu mají schopnost detekovat hypoxii speciálními receptory, které jsou funkčně spřaženy se specifickými iontovými kanály (tzv. O_2 senzitivními K^+ kanály). Buněčná reakce na přítomnost hypoxie je časná (minuty) v podobě aktivace již preformovaných proteinů, nebo pozdní (hodiny) pomocí zvýšení genové transkripce příslušných genů (8). Na systémové úrovni existují dále specializované chemoreceptory lokalizované v kardiovaskulárním systému a bronchiálním stromu. V bezprostředním kontaktu s cévním řečištěm se nachází vysoce

vaskularizované orgány, karotická tělíska (glomus caroticum), která jsou lokalizována v oblasti bifurkace a. carotis communis, a detekují přítomnost hypoxemie. Neuroepiteliální buňky v bronchiálním stromu jsou lokalizovány v bifurkacích bronchů a monitorují inspirační frakci O_2 . Adaptační procesy na přítomnost hypoxie v závislosti na čase a lokalizaci shrnuje Tab. 2.

Systémová reakce na hypoxii je rychlou adaptací, která je aktivována v průběhu několika minut. Jejími hlavními komponenty jsou zvýšení minutového srdečního výdeje a minutové alveolární ventilace. Cílem je především snaha o udržení adekvátní DO_2 do tkání. U protrahované hypoxemie se dále zvyšuje produkce erythropoetinu, hlavního humorálního stimulatoru erythropoézy. Zvýšení počtu erytrocytů vede ke zvýšení kapacity krve pro přenos O_2 a tím vyššímu DO_2 .

V rámci kardiovaskulární adaptace na hypoxii v systémovém cévním řečišti dochází převážně k vazodilataci rezistenčních arteriol s cílem zvýšení orgánové perfuze a tím zajištění adekvátní DO_2 , tzv. hypoxická

Obř. 2. Dýchací řetězec, schéma transportů elektronů přes vnitřní mitochondriální membránu



Elektrony pocházející ze 2 základních kofaktorů (NAD a FAD) jsou směřovány přes 4 membránové proteinové komplexy (I, II, III, IV), při tomto procesu vzniká protonový (H^+) gradient mezi matrix a mezimembránovým prostorem mitochondrie. Tento elektrochemický gradient je pak pomocí ATP syntázy (komplex V) využit k produkci ATP. Z elektronů, které prošly řetězcem, vzniká po sloučení s kyslíkem a protony v závěrečné fázi procesu H_2O .

1. Hypoxie a geneze reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS). Při hypoxii dochází k odklonu elektronů před komplexem IV s následnou tvorbou superoxidového radikálu a dalších ROS.

2. Elektronový uncoupling je proces, při němž je protonový gradient pomocí specifických proteinů, tzv. uncoupling proteins (UCP), redukován („rozpuštěn“) a takto vznikající energie je pak využita místo vzniku ATP k produkci tepla. Buněčná hypoxie redukuje elektronový uncoupling a tím zvyšuje efektivitu produkce ATP.

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid, $FADH_2$ – flavin adenin dinukleotid, Cyt C – cytochrom C, ATP – adenosin trifosfát, ADP – adenosin difosfát, UCP – uncoupling protein, ROS – reaktivní kyslíkové sloučeniny

vazodilatace. Ta je patrná zejména v orgánech nejvíce citlivých na nedostatek O_2 , tzn. myokardu a centrální nervové soustavě (CNS).

V plicním řečišti naopak dochází na podkladě hypoxie k intenzivní vazokonstrikci především malých rezistenčních arterií, tzv. hypoxické plicní vazokonstrikci (HPV), která má za cíl lokální redistribuci krve v plicním řečišti směrem od špatně ventilovaných (hypoxických) plicních jednotek k lépe ventilovaným, a tím zlepšit V/Q nepoměr (10). Dává se tím přednost snížení nežádoucího efektu V/Q nepoměru před rizikem redukovaného průtoku plicními kapilárami při plicní vazokonstrikci. Při alveolární hypoventilaci velkého rozsahu, např. u ARDS, tak může HPV vést až k nadměrné zátěži pravostranných srdečních oddílů vlivem zvýšení plicní vaskulární rezistence. Dochází tak k rozvoji plicní hypertenze a vzniku akutního cor pulmonale.

Podle klasického vysvětlení je ovlivnění plicních cév při HPV vyvoláno přímou aktivací buněk hladkého svalstva, konkrétně útlumem funkce K^+ kanálů. To pak vede k depolarizaci, následné aktivaci Ca^{2+} kanálů s výsledným zvýšením intracelulární koncentrace vápníku a svalovému stahu (11). V posledních letech byl prezentován odlišný pohled. Hypoxie plicní tkáně je pravděpodobně rozpoznána na úrovni alveolokapilární membrány a následně je generován elektrický signál přenesený směrem k arteriolám cestou tzv. skulinových spojení (gap junctions) v plicním epitelu (12). Intenzita HPV se snižuje např. při zvýšeném srdečním výdeji, hypokapnii, hypotermii, při výkyvech acidobazické rovnováhy, z léků ji pak snižují inhalační anestetika, blokátory kalciového kanálu a inhalační podání oxidu dusnatého (iNO). HPV je dále ovlivněna i mechanicky, nastavením pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP) v dýchacích cestách v rámci umělé plicní ventilace (UPV).

Buněčná odpověď na hypoxii je značně různorodá. Dominuje snaha o udržení aerobní produkce adenosintrifosfátu (ATP). ATP je donorem energie pro téměř všechny základní buněčné procesy, především zajištění transmembránového transportu iontů (Na^+/K^+ ATPáza), adekvátní funkci enzymatických systémů, proteogenez, transmembránovou a intracelulární signalizaci apod. Při hypoxii dochází následkem snížené dostupnosti O_2 k nedostatku ATP.

V rámci **rychlé odpovědi na hypoxii** buňka preferuje procesy vedoucí k produkci energie a omezuje procesy, které energii spotřebávají. Zvyšuje se efektivita anaerobního metabolismu zvýšením aktivity některých glykolytických enzymů, např. fosforylací jednoho z centrálních enzymů glykolyzy fosfofruktokinázy cestou AMP-aktivované protein kinázy (AMPK) (13). AMPK se podílí i na zvýšení přísunu glukózy do buňky, např. translokací Glut-4 transportéru do plazmatické membrány (14).

Vyprodukováná energie je využita především k zajištění funkce iontových pump k udržení membránového potenciálu a homeostázy Ca^{2+} . Snižuje se anabolismus a omezuje syntéza nových molekul (především proteosyntéza). Bylo popsáno, že ATP dependentní iontové kanály dokážou spotřebovat 20–80 % klidové produkce ATP. To vysvětluje skutečnost, že buňky, pro jejichž funkci je dominantní udržení membránového potenciálu iontovými transporty, např. při elektrické aktivitě neuronů, podléhají nejrychleji buněčné smrti vyvolané hypoxií, tzv. hypoxia-induced cell death (15).

Z dalších mechanismů jde o zvýšení efektivitu oxidativní fosforylace v mitochondriích. Jak bylo již zmíněno, při oxidativní fosforylaci prochází

Tab. 3. Role HIF-1 ve vybraných fyziologických (vývoj cévní sítě pro distribuci O_2) a patologických stavech (adaptace na hypoxii)

↑ proliferace endotelu a remodelace vaskulární sítě (VEGF, angiopoetin-1, PDGF)
↑ produkce krevních elementů (erythropoetin)
↑ rychlosti a efektivitu anaerobní glykolyzy (pyruvátdehydrogenáza kináza 1)
↑ funkce a exprese enzymů dýchacího řetězce (cytochrom C oxidáza)
regulace lokální zánětu
↓ biogeneze mitochondrií
regulace fyziologických procesů v embryonálním období ovlivněním systémů zajišťujících adekvátní přísun kyslíku do tkání a tím jejich vývoj a funkci
VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet derived growth factor

elektrony, pocházející z NADH a FADH₂, systémem redoxních membránových proteinových komplexů, které pumpují protony (H^+) do mezimembránového prostoru mitochondrie. Vzniká tak protonový gradient, který je pak využit k syntéze ATP. Transport elektronu je tzv. spřažen (coupling) s tvorbou ATP. Efektivita tvorby ATP je regulována tzv. uncoupling proteinem (UCP), který redukuje vzniklý protonový gradient a nahromaděná energie je místo tvorby ATP částečně přeměněna na teplo. Při hypoxii dochází ke snížení elektronového „uncouplingu“, což vede ke zvýšení efektivitu elektronového transportu v mitochondriích a zlepšení produkce ATP (Obr. 2).

Pokud je dostupnost ATP v buňce i přes všechny popsání rychlé metabolické adaptační změny kriticky nižší, než je jeho potřeba k zajištění iontové a metabolické homeostázy, dochází k membránové depolarizaci, nekontrolovanému influxu Ca^{2+} intracelulárně s následnou aktivací cytoplazmatických fosfolipáz a proteáz. Tyto procesy pak vedou k otoku buňky, destrukci intracelulárních komponent a nekróze buňky (8).

V situaci **protrahované hypoxie** jsou zahájeny další adaptivní procesy, které přetrvávají i řadu měsíců, dokud příčina hypoxie není dořešena nebo buňka nezahyne. Subakutní a chronická adaptace, která snižuje citlivost buněk k hypoxii redukcí metabolické aktivity buněk a omezením produkce ATP, se nazývá kyslíkové přizpůsobení (anglicky oxygen conformation). Vede ke snížení původní kyslíkové potřeby na 40–60 % (16).

Jedním z nejvíce prozkoumaných procesů je exprese tzv. faktoru indukovaného hypoxií 1 (hypoxia-induced factor 1 – HIF-1). Tento transkripční faktor reguluje expresi stovek cílových genů v rámci buňky.

HIF-1 skládá ze dvou podjednotek:

- 1) konstitutivně exprimované podjednotky (HIF-1 β) a,
- 2) kyslíkem regulované podjednotky (HIF-1 α).

Za fyziologického stavu, v aerobních podmínkách, je HIF-1 α hydroxylován enzymem prolylhydroxylázou (PDH), což umožňuje jeho vazbu na tzv. Von Hippel Lindau protein (VHL). To vede k proteázomové degradaci HIF-1 α (Obr. 3). Za aerobních podmínek se tedy podjednotka HIF-1 α v cytoplazmě buňky téměř nevyskytuje (4).

V anaerobních podmínkách k hydroxylaci HIF-1 α nedochází, což vede k jeho snížené degradaci, akumulaci a následně vzniku bioaktivního komplexu HIF-1 (HIF-1 α /HIF-1 β). Poločas života HIF-1 α je prodloužen nejen sníženou aktivitou PDH (např. inhibicí katalytického centra cestou ROS), ale také kompetitivně vazbou s heat-shock proteinem 90, který HIF-1 α stabilizuje. Naopak např. protein RACK1 zvyšuje degradaci HIF-1 α usnadněním proteázomové degradace proteinu (9, 17).

HIF-1 iniciuje řadu transkripčních procesů genomu buňky. Dochází k produkci různých růstových faktorů ovlivňujících řadu fyziologických procesů (Tab. 3) (18). Zjednodušeně řečeno, HIF-1 sehrává stěžejní roli ve fyziologických procesech (vývoj cévní sítě pro distribuci O_2) i v patologických stavech (adaptace na hypoxii).

Je velice pravděpodobné, že liberální podávání vysoké FiO_2 u pacientů se subakutní hypoxemií může narušit přirozenou adaptaci buněk na hypoxii, a tím zhoršit průběh patologického procesu. HIF-1 adaptace je nepříznivě ovlivněna také věkem, aterosklerózou, kouřením, přítomností diabetes mellitus a arteriální systémové hypertenze (18).

Koncepty oxygenoterapie

Klinické cíle dodržované u pacientů na UPV v intenzivní péči v 60.–80. letech minulého století měly za cíl striktní dosažení normální hladiny O_2 a CO_2 . V 90. letech 20. století došlo vlivem narůstajícího množství klinických a patofyziologických poznatků postupně k akceptování vyšší hladiny CO_2 (**koncept permissivní hyperkapnie**), která je často nezbytná k zajištění adekvátní protektivity UPV. Dosažení striktní normokapie by

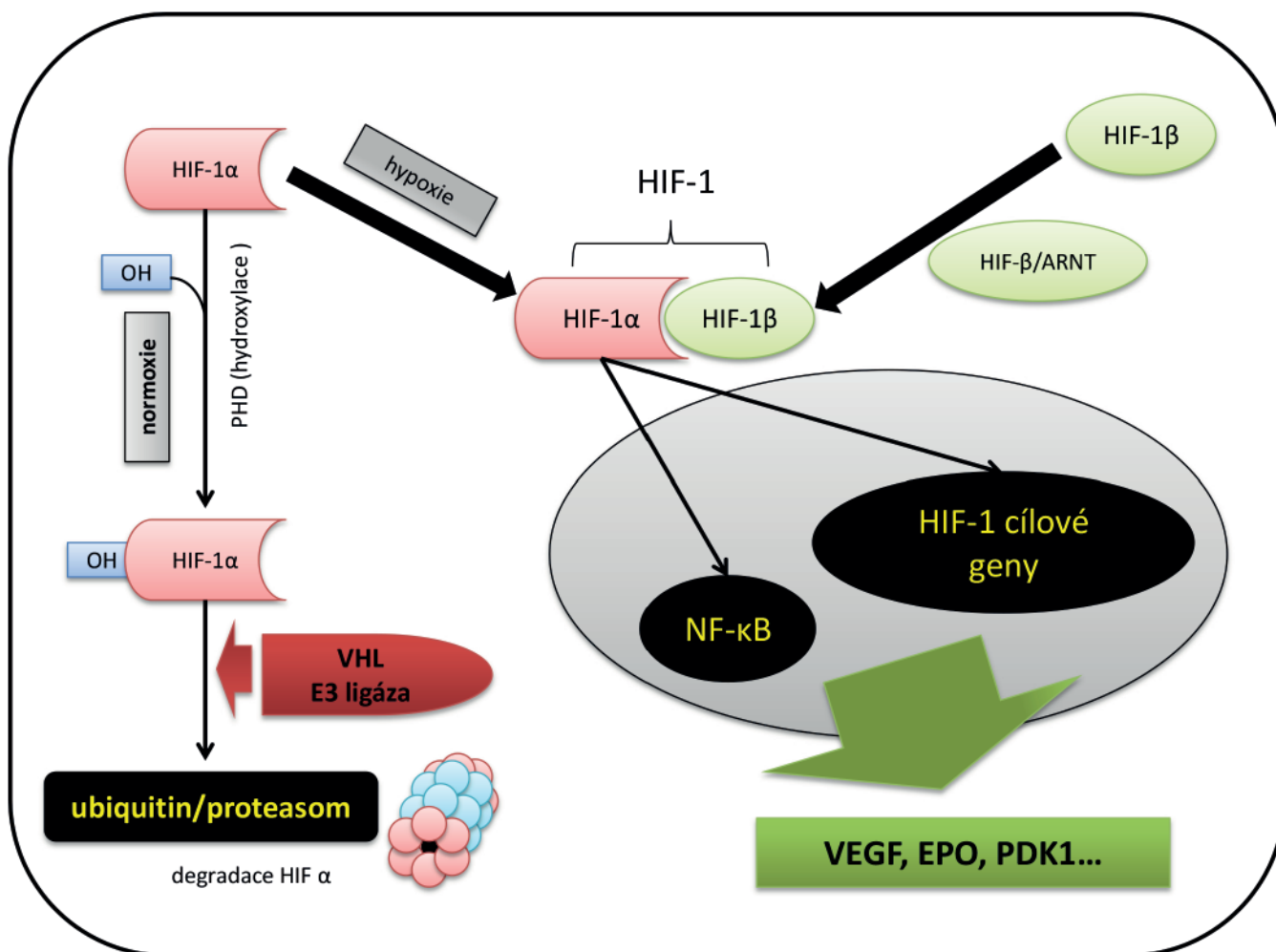
v těchto případech vedlo k nutnosti nastavení agresivních ventilačních parametrů s rizikem rozvoje ventilátorem indukovaného plicního poškození (VILI). Za další významný posun v paradigmatu lze považovat relativně recentně definovanou strategii **precizní kontroly arteriální oxemie** (precise control of arterial oxygenation – PCAO), jejímž cílem je snaha o redukcí rizika hypoxemie a zároveň rovněž hyperoxemie. Nejnověji je diskutován koncept **permissivní hypoxemie** (permissive hypoxemia – PH) u pacientů, u kterých patologické hodnoty O_2 již vedly k rozvoji adaptačních mechanismů na celulární a subcelulární úrovni, a u nichž by normalizace hladiny O_2 mohla vést k nežádoucímu oxigenačnímu stresu. V dalších 2 odstavcích jsou stručně charakterizovány oba uvedené koncepty.

Koncept precizní kontroly arteriální oxemie

V klinické praxi je již všeobecně akceptováno, že kromě hypoxie buněk může k jejich poškození vést i hyperoxie, nadměrná zátěž kyslíkem (3).

Nejčastěji používaný parametr, na jehož podkladě lze odhadnout míru arteriální oxemie, je v současnosti pulzní oxymetrie (SpO_2), se pou-

Obr. 2. Adaptace na hypoxii cestou hypoxií indukovaného faktoru 1 (HIF-1)



HIF-1 je komplexem 2 podjednotek: podjednotky (HIF-1α), jejíž tvorba je regulována hladinou kyslíku, a konstitutivně produkované podjednotky (HIF-1β). V aerobních podmínkách je HIF-1α po hydroxylaci prolylhydroxylázou (PHD) degradována v ubiquitinovém protein-ligázovém komplexu, tzn. v cytoplazmě buňky se téměř nevyskytuje. Při hypoxii k hydroxylaci nedochází, HIF-1α se hromadí a spojuje se s HIF-1β za vzniku HIF-1. HIF-1 pak ovlivňuje expresi řady genů vedoucí k produkci růstových faktorů, a dalších bioaktivních látek v rámci adaptace na hypoxii.

HIF – hypoxií indukovaný faktor, VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor, EPO – erytropoetin, PDK1 – pyruvát dehydrogenáza 1, PHD – prolylhydroxyláza, ARNT – aryl hydrokarbon receptorový nukleární transkriční faktor, NF-κB – nukleární faktor κ B

živají zařízení umístěná na dobře prokrvené periferní části těla, nejčastěji akrálními články prstu horní nebo dolní končetiny, popřípadě ušní málůčku nebo laterálním kožním okrajem vstupu do nosní dutiny. Měření SpO_2 je všeobecně dostupné, jednoduché a levné. Na jeho podkladě lze ovšem velice přesně odhadnout pouze pokles arteriální hladiny O_2 vázaného na Hb, bez možnosti monitorace PaO_2 . Další nevýhodou metody je, že není možné posoudit míru hyperoxemie díky stropovému efektu, protože horní měřitelná hranice SpO_2 (100% saturace hemoglobinu) nezohledňuje možnou zvýšenou hladinu PaO_2 . Z toho plyne riziko podhodnocení hyperoxické zátěže organismu. Vhodnějším parametrem v posuzování oxemie (včetně hyperoxemie) se tak v klinické praxi u kriticky nemocných jeví sledování PaO_2 (19).

Hlavním cílem konceptu precizní kontroly arteriální oxemie je zabránění nežádoucím výkyvům oxemie, jak ve smyslu hypoxemie, tak i hyperoxemie, do hodnot, u nichž se již předpokládá negativní vliv na funkci tkání a tak na klinický stav pacienta (1, 20) (Obr. 4). Na stanovení nevhodnějšího rozmezí oxemie se podílí nejen povaha a dynamika vývoje základního onemocnění, ale i věk a komorbidita. Je možné stanovit některé kohorty pacientů podle typu akutního stavu, s přihlédnutím ke komorbiditám, kteří budou profitovat z určitého konkrétního rozmezí oxemie, např. pacienti s akutním koronárním syndromem, pacienti s akutní ischemickou mozkovou příhodou apod. Klinická aplikace tohoto konceptu pak bude formou preskripce požadovaného intervalu oxemie, např. cíl PaO_2 70–90 mm Hg (9,8–12,6 kPa) a SpO_2 90–94 %.

Koncept permissivní hypoxemie

Tolerance hladiny oxemie nižší, než je obecně akceptovaná dolní hranice normy (PaO_2 pod 8 kPa), se nazývá permissivní hypoxemie. Smyslem tohoto konceptu je minimalizace rizik spojených se snahou o dosažení normoxemie. Jde zejména o situace, kdy jsou již plně rozvinuty adaptační mechanismy (Tab. 2) a dále na stavy, kdy je k normalizaci oxemie nutno navyšovat inspirační frakci O_2 nad tolerovatelnou mez (obvykle udávána hranice 50–60 %), což je spojeno s rizikem rozvoje plicního poškození, tzv. hyperoxic acute lung injury (HALI) (1, 3). Podmínkou je zajištění a udržení tkáňové oxygenace. Jako vhodná se jeví např. skupina pacientů se subakutní nebo chronickou subkritickou hypoxemií. Tato strategie s nejvyšší pravděpodobností povede k nutnosti manipulace s hladinou hemoglobinu a hodnotou srdečního výdeje, a také k potřebě ovlivnění spotřeby O_2 tkáněmi (sedace, svalová relaxace, iatrogenní terapeutická hypotermie apod.). Tento koncept je v souladu se současným trendem k individualizaci péče o pacienta s těžkou refrakterní život ohrožující hypoxemií.

Jednalo by se především o stavy:

- 1) kdy je kontraindikována podpora extrakorporální membránou oxygenací (ECMO), nebo
- 2) kdy je, i přes použití kombinace ECMO a protektivní UPV (myšleno především $\text{FiO}_2 < 0,5$), nadále alterovaná výměna krevních plynů.

Tento koncept je prozatím pouze na experimentální úrovni. Další technologický pokrok a zavedení přímé nebo nepřímé monitorace tkáňové oxemie, společně s identifikací spolehlivých biomarkerů hy-

poxie tkání, by mohlo přinést možnost stanovit nevhodnější kohortu pacientů, kteří by mohli z permissivní hypoxemie profitovat. Použití tohoto konceptu v klinické praxi zatím není doporučeno (1).

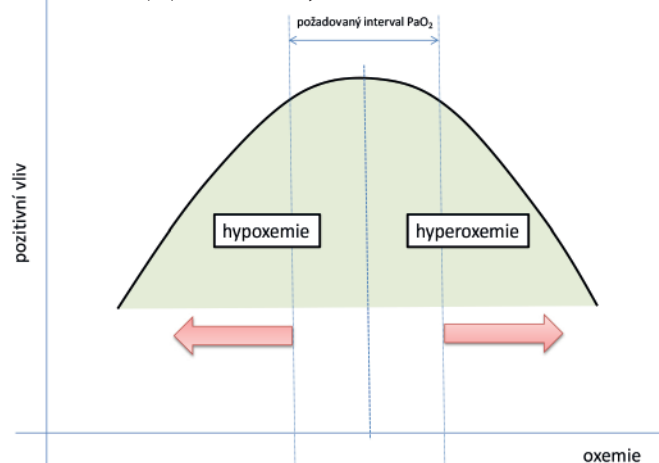
Stručná charakteristika vybraných recentních prací založených na důkazech

Ve všeobecné intenzivní péči je z pohledu medicíny založená na důkazech jen velmi malé množství humánních prací týkajících se oxemie jako hlavního sledovaného klinického cíle. Bylo opakovaně pozorováno, že oxygenace, především index P/F, není optimální prediktorem mortality. Zhoršení oxygenace nemusí vést ke zhoršení klinického výsledku ve sledované skupině pacientů (21), nezměněná oxygenace ve studijní skupině nevyklučuje lepší klinický výsledek (22), a naopak zlepšení oxygenace nevedlo ke zlepšení klinického výsledku pacientů (23–25). Např. v jedné z nejvýznamnějších studií týkající se protektivní umělé plicní ventilace u pacientů s ARDS z roku 2000, tzn. dechový objem 6 ml vs. 12 ml.kg⁻¹ predikované váhy, měla dokonce studijní skupina (6 ml/kg) signifikantně horší oxygenaci než kontrolní skupina (12 ml.kg⁻¹). Přesto byl prokázán statisticky významný mortalitní benefit u pacientů s této skupiny s nižším dechovým objemem (21).

Za významnou lze považovat prospektivní, randomizovanou, monocentrickou studii milánských autorů publikovanou v roce 2016. Smíšená skupina pacientů (n = 480) intenzivní péče byla rozdělena na konvenční skupinu (n = 218), u které byl cíl dosažení SpO_2 v rozmezí 97–100 %, a konzervativní skupinu (n = 216), u které bylo cílem dosažení SpO_2 93–98 %. Studie byla předčasně ukončena kvůli vynucenému uzavření části lůžkové kapacity z důvodu zemětřesení. Přesto autoři prokázali signifikantní mortalitní benefit (mortalita na jednotce intenzivní péče 11,6 vs. 20,2 %, p = 0,01; hospitalizační mortalita 24,2 vs. 33,9 %, p = 0,03) u konzervativní skupiny oproti konvenční skupině pacientů. Dále byl prokázán signifikantně větší počet dní bez ventilace (ventilator free days – VFD) u konzervativní skupiny (72 vs. 24 dní, p = 0,02) (26).

Druhou prací je metaanalýza všech randomizovaných studií v databázích Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, HealthSTAR, LILACS, PapersFirst a WHO International Clinical Trials Registry, které se do roku 2017 zabývaly srovnáním liberální vs. konzervativní oxygenoterapie u akutních stavů. Bylo zařazeno celkem 25 randomizovaných studií (celkem n = 16 037 pacientů) zabývajících

Obr. 4. Koncept precizní kontroly arteriální oxemie (volně dle (1))



se akutními a kritickými klinickými stavy, jako je sepsa, cévní mozková příhoda, trauma, infarkt myokardu, srdeční zástava, urgentní chirurgie, a dále i práce týkající se obecné populace intenzivní péče. Liberální strategie oxygenoterapie byla definována jako SpO_2 94–99 %. Bylo prokázáno, že pacienti s touto strategií měli signifikantně vyšší hospitalizační a 30denní mortalitu. Doporučená hranice SpO_2 nad kterou již byly pozorovány nepříznivé výsledky plynoucí s nadměrné kyslíkové zátěže, byla autory stanovena SpO_2 nad 94–96 % (27).

Závěr

Oxygenoterapie v intenzivní péči je pouze podpůrná intervence, která obvykle neřeší základní onemocnění, ale pouze koriguje jeden z jeho symptomů. Kritická akutní hypoxie vede obvykle ke smrti buňky a normalizace oxemie je v takovýchto případech nezbytná. Subletální

protrahovaná hypoxie, která je častou variantou vyskytující se v intenzivní péči, ovšem vede k rozvoji celého spektra adaptačních procesů na systémové a celulární úrovni. Snaha o nekritickou normalizaci oxemie může tyto adaptační procesy narušit. Liberální podávání kyslíku také často vede k riziku nežádoucích. Z tohoto důvodu byly definovány dva relativně recentní koncepty oxygenoterapie:

- 1) precizní kontrole arteriální oxemie,
- 2) permisivní hypoxemii.

První z konceptů má díky svému patofyziologickému opodstatnění reálnou perspektivu využití v klinické praxi, zatímco druhý koncept je diskutován zatím pouze na experimentální úrovni. Klinické studie v posledních letech začínají přinášet důkazy, že tolerance nižších hladin oxemie a redukce nadměrného přívodu kyslíku do organismu má pozitivní efekt na klinický výsledek pacientů nejen v intenzivní péči.

LITERATURA

1. Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med* 2013; 41: 423–432.
2. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. AVOID Study. A randomized controlled trial of oxygen therapy in acute myocardial infarction. *Air Verses Oxygen In myocardial infarction study (AVOID Study)*. *Am Heart J* 2012; 163: 339–345.
3. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care* 2013; 58: 123–141.
4. del Portillo IP, Vázquez ST, Mendoza JB, et al. Oxygen Therapy in Critical Care: A Double Edged Sword. *Health* 2014; 6: 2035–2046.
5. Combes A, Bréchet N, Luyt CE, et al. Indications for extracorporeal support: why do we need the results of the EOLIA trial? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018; 113 (Suppl. 1): 21–25.
6. Barret K, Brooks H, Biotano S et al. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23th ed., New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.
7. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1875–1882.
8. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell* 2012; 148: 399–408.
9. Burša F, Pleva L, Máca J, et al. Tissue ischemia microdialysis assessments following severe traumatic haemorrhagic shock: lactate/pyruvate ratio as a new resuscitation end point? *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 118.
10. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Phys Rev* 2012; 92: 367–520.
11. Post JM, Hume JR, Archer SL, et al. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J of Phys* 1992; 262: C882–C890.
12. Wang L, Yin J, Nickles HT, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J of Clin Invest* 2012; 122: 4218–4230.
13. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol* 2000; 10: 1247–1255.
14. Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 2001; 23: 1112–1119.
15. Boutilier RG, St-Pierre J. Surviving hypoxia without really dying. *Comp Biochem Physiol* 2000; 126: 481–490.
16. Schumacker PT, Chandel N, Agusti AG. Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes. *Am J Physiol* 1993; 265: L395–L402.
17. Semenza GL. Life with Oxygen. *Science* 2007; 318: 62–64.
18. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364: 656–665.
19. Schjørring OL, Rasmussen BS. The paramount parameter: arterial oxygen tension versus arterial oxygen saturation as target in trials on oxygenation in intensive care. *Critical Care* 2018; 22: 324.
20. Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. *Respir Care* 2010; 55: 1483–1490.
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.
22. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159–2168.
23. Akmal AH, Hasan M. Role of nitric oxide in management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med* 2008; 3: 100–103.
24. Ferguson N, Cook D, Guyatt H, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795–805.
25. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–1975.
26. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1583–1589.
27. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1693–1705.

Relation between testosterone levels and body composition, physical functioning and selected biochemical parameters in adult males

Milan Sedliak¹, Michal Kralik¹, Jan Cvecka¹, Gabriel Buzgo¹, Matus Putala¹, Barbara Ukropcova^{2,7}, Jozef Ukropec², Zdenko Kilinger³, Juraj Payer³, Boris Kollarik⁴, Peter Bujdak⁵, Truls Raastad⁶

¹Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Physical Education and Sport, Comenius University in Bratislava,

Slovak Republic

²Department of Metabolic Disease Research, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

³5th Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, University Hospital, Bratislava, Slovak Republic

⁴Department of Urology, University Hospital, Bratislava, Slovak Republic

⁵Department of Urology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, University Hospital, Bratislava, Slovak Republic

⁶Department of Physical Performance, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway

⁷Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovak Republic

Introduction: The objective of the study was to examine the relationship between the values of selected parameters of physical function, body composition, body mass index (BMI) and biochemical markers of metabolic health with the total testosterone (TT) levels in adult males. We aimed to analyse the correlation between these values and variations in the TT levels. **Methods:** A total of 17 subjects (age = 50.2 ± 8.1 years, TT = 11.4 ± 3.8 nmol/l) were included in the study. Subjects were tested on physical function (1RM on leg press, bench-press, handgrip, VO_{2max}), body composition (DXA), biochemical parameters (morning fasting blood samples). **Results:** TT was inversely correlated with abdominal circumference (AC) ($p < 0.01$) and with overall body fat, measured in kg ($p < 0.01$). On a biochemical level, significant correlations were found between TT and insulin ($p < 0.01$), and TT and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ($p < 0.01$). Physical function, muscle strength or lean mass were not significantly correlated with TT. **Conclusion:** The main finding of this study was that testosterone levels had a strong inverse correlation with abdominal circumference and total body fat mass. On metabolic level, strong inverse correlation was also found between TT with insulin and TT with HOMA-IR. However, we did not find statistically significant correlation between total testosterone levels and lean mass, muscle strength or physical function in middle aged males.

Key words: body composition, obesity, testosterone.

Introduction

The Endocrine Society defines a clinical syndrome that results from failure of the testis to produce physiological levels of testosterone (androgen deficiency) as male hypogonadism (1). Besides the total serum testosterone levels below a physiological range (total testosterone levels $< 6.9 \text{ nmol/l}$), symptoms include decline in lean mass, muscle strength, increased adiposity, decreased libido and erectile dysfunction, depressed mood, decreased energy or vitality, increased fatigue, and osteoporotic fractures. The symptoms mentioned above may affect males already in their late thirties. Some studies of hypogonadal men showed that low testosterone level is also highly related to insulin resistance, visceral obesity and metabolic syndrome (2). Normalization of testosterone level should be the primary treatment in men, along with caloric restriction and physical exercise. Muscle strength determines mobility and physical functioning and thus, also does affect the quality of life. Some studies suggest that aged men could benefit from testosterone replacement regarding muscle mass preservation. The direct correlation of the therapy, however, and its direct impact on strength and functional status is unproven. Testosterone treatment may provide modest improvements in lean mass among both frail and non-frail older men, but current evidence on the testosterone effect on muscle strength is conflicting and the effect on physical function is weak (3). However, other authors (4) found, that in older men, low circulating testosterone is correlated with low muscle strength, with high adiposity, with insulin resistance and with poor cognitive performance. Data from Massachusetts Male Aging Study (MMAS) found that testosterone concentration up to a critical level were positively correlated with muscle strength.

Chronic lower levels of testosterone dramatically increase the risk of many other diseases as cardiovascular disease, sexual dysfunction, aortic atherosclerosis, Alzheimer's disease and others (5). The relationship between total testosterone levels (TT) and high density lipoproteins (HDL) is confounded by the fact that both HDL and TT are inversely related to body mass index (BMI). In fact, epidemiological analyses have found that HDL levels are positively linked to testosterone levels in middle-aged men. Data from the Massachusetts Male Aging Study (MMAS) have demonstrated that there is a strong, positive relationship between HDL and testosterone in men with cardiovascular disease (low total or free testosterone correlates with low HDL-cholesterol) (6).

On a metabolic level, in obese men, hypogonadism can further worsen the metabolic profile and increase abdominal fat (7). Chronic effects of testosterone deficiency have effects on leg adipose tissue acyl-CoA synthetase activity which may relate to greater lower body fatty acid storage (8). These morphological features are linked to metabolic dysfunction, and testosterone deficiency is associated with energy imbalance, impaired glucose control, reduced insulin sensitivity and dyslipidaemia (9). Data suggest that abdominal circumference alone could be used as an anthropometric parameter to help simplify the identification of men with low serum total testosterone levels. The main goal of the study based on previous studies was to examine the

relationship between the values of selected parameters of physical function, body composition, body mass index (BMI) and biochemical markers of metabolic health with the total testosterone (TT) levels in adult males. We aimed to analyse the correlation between these values and variations in the TT levels.

Methods

Subjects

Subjects were recruited from urological units at the Department of Urology, University Hospital-Petrzalka, Bratislava, Slovakia and the Department of Urology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia. The inclusion criteria for participation in the study of the patient population included age 40–60 years old, diagnosed with hypogonadism on testosterone replacement therapy or newly diagnosed patients. There was also a group of healthy aged matched males serving as a control group. For a purpose of this manuscript, all the groups were merged together and are presented as a one group in order of higher number of subjects for correlation analyses, which are the main focus of the present study. The exclusion criteria included regular strength training, conditions which are medical contraindications prostate cancer or abnormal serum PSA levels without adverse histological examination. In addition to written information, eligible subjects are verbally informed about the study by their responsible urologist and the study officials before start of the tests.

Seventeen adult males (50.19 ± 8.07 years old, 92.4 ± 12.83 kg) participated in the study. Complete demographic and hormonal data of the group are presented (tab. 1).

The study was approved by Ethics Committee of the Derer's Memorial Hospital in Bratislava, Slovakia and all subjects provided and signed written informed consent.

Design

To secure validity of the physical tests, all subjects underwent a familiarization session 5–7 days prior to the actual assessments. During the time between familiarization and actual testing, morning blood samples were collected and body composition measurements took place also in the morning hours.

Body composition

Body composition was measured by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) using Hologic fan-beam bone densitometer Discovery QDR series. Lean mass (LM), fat mass (FM) and total body mass (BM) were measured and are presented. The height was measured in meters by stadiometer and abdominal circumference in centimetres (cm) by stretch-resistant tape that provides a constant 100g tension. The landmark of the average point between the 10th rib and the iliac crest at the axillary line. The body mass index (BMI) was afterwards calculated from the DXA scan data.

Tab. 1. Demographic and biochemical data

N = 17	average \pm SD
Age (year)	50.2 \pm 8.1
Total body weight (kg)	92.37 \pm 19.49
Lean mass (kg)	62.55 \pm 7.46
Overall body fat mass (kg)	29.82 \pm 12.71
Overall body fat mass (%)	31.34 \pm 5.55
BMI (kg.m ⁻²)	30.04 \pm 6.50
Abdominal circumference (cm)	104.50 \pm 9.96
Total testosterone (nmol/l)	11.45 \pm 3.81 (6.9–26.1)
SHBG (nmol/l)	30.00 \pm 11.62 (14.5–94.6)
Total cortisol (nmol/l)	491.87 \pm 87.48 (118.6–618)
Total cholesterol (mmol/l)	5.34 \pm 1.33 (3.2–5)
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.68 \pm 1.07 (1–3)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.19 \pm 0.20 (1–2)
HOMA-IR	3.96 \pm 2.99 (0.4–2.0)
Glucose (mmol/l)	5.44 \pm 1.33 (3.3–5.6)
Insulin (mIU/l)	15.82 \pm 10.35 (3–25)
Predicted Legpress 1RM relative to lean mass (kg)	2.49 \pm 0.44
Handgrip average (kg)	50.26 \pm 7.68
*VO _{2max} (mlO ₂ .kg BW ⁻¹ .min ⁻¹)	33.88 \pm 1.12

Data are presented as means of the group with standard deviations. Biochemical parameters were analysed from fasting morning plasma. Reference values for a local male population are in parentheses.

BMI – Body Mass Index, SHBG – Sex Hormone Binding Globulin, LDL – Low Density Lipoprotein, HDL – High Density Lipoprotein, HOMA-IR – The Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance, *indirect assessment

Physical function

Muscle strength of lower extremities was measured by predicted dynamic leg press 1RM from multiple repetition maximum testing (10) on seated leg press machine (Technogym, Italy). For upper extremities, handgrip strength was measured by best of the 3 trials with 60 second rest period after warming up with 3 trials (approximately 50 and twice 80% of maximal voluntary contraction) with the resting period of 20 seconds using digital hand dynamometer (Camry, USA).

Cardio-respiratory fitness was measured by The Single Stage Treadmill (Woodway Pro, USA) Walking Test, which is a submaximal aerobic fitness test that estimates VO_{2max}. It is suitable for low risk, apparently healthy, non-athletic adults 20–59 years of age. The walking pace required throughout the test also makes it appropriate for participants who experience problems such as knee pain when exercising at a jogging pace. The test can be administered to moderate sized groups of participants with low to moderate fitness levels and requires only a treadmill and a HR monitor. VO_{2max} was estimated from heart rate results of the walking test using protocols calculation (11).

Biochemical parameters

Fasting morning venous blood samples were collected between 8:00 AM to 10:00 AM into closed system collection tubes containing beads coated with a clotting activator and polyacryl ester-gel (Sarstedt AG & Co, Germany). The samples were centrifuged at 2000 rpm for 10

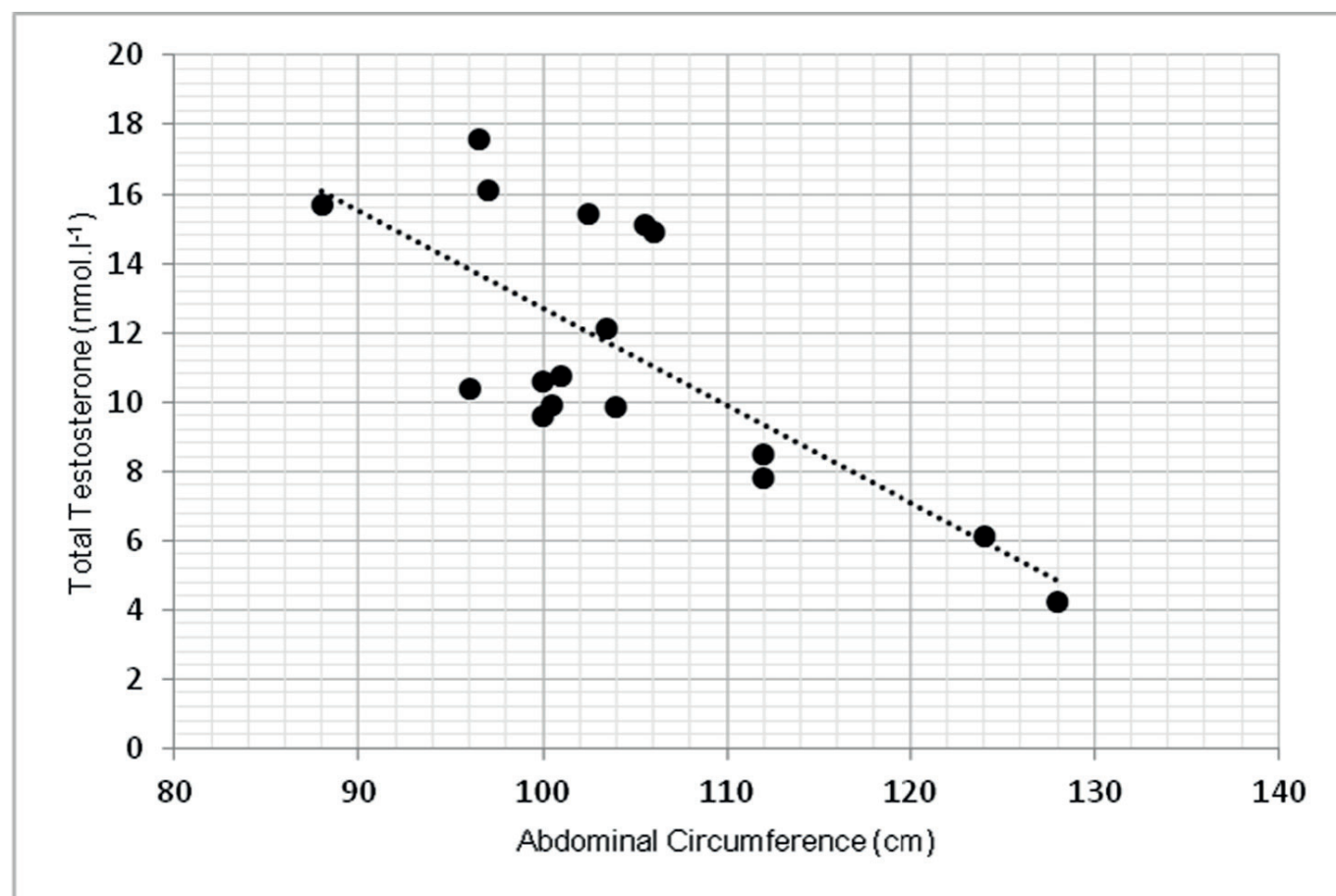
Fig. 1. Relationship between total testosterone levels and abdominal circumference ($r = -0.639, p < 0.01$)

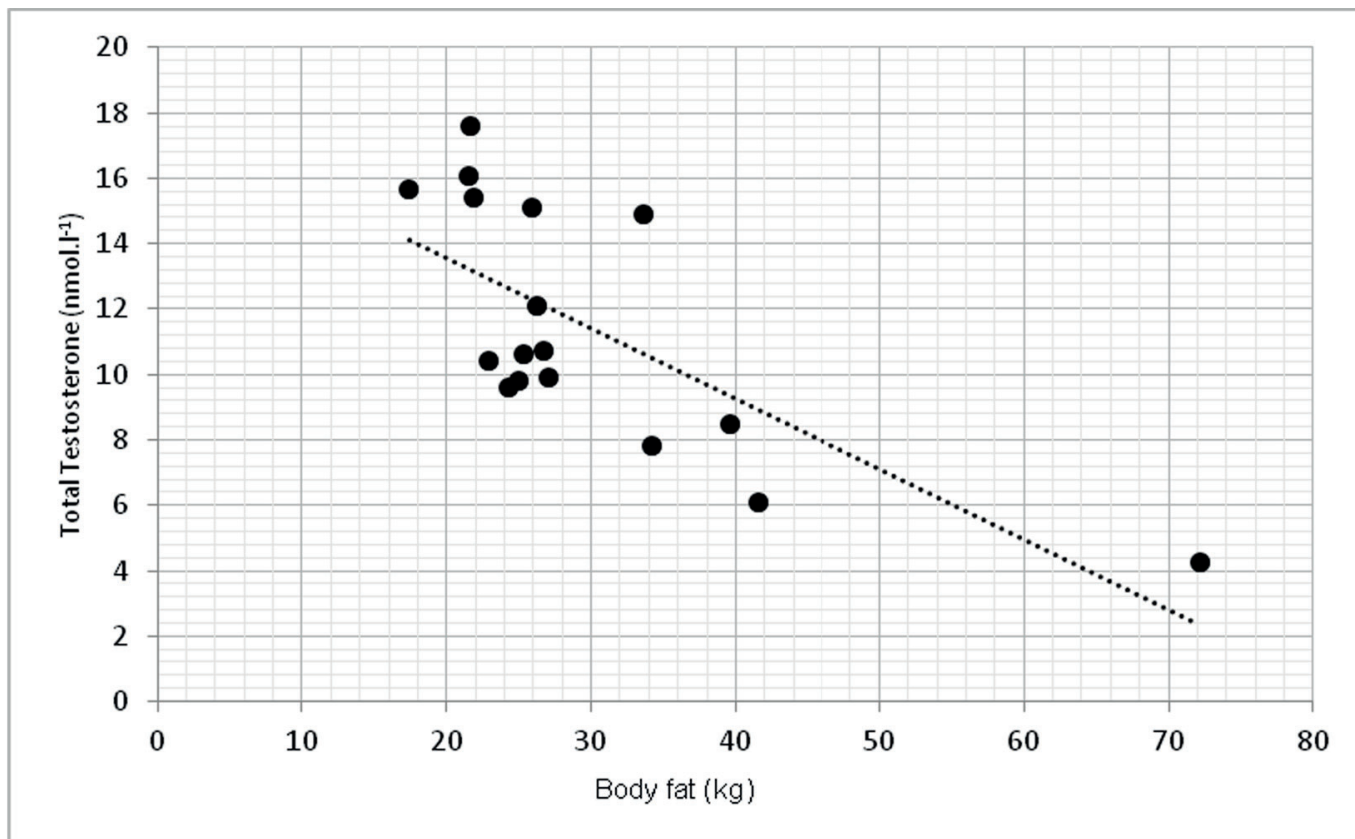
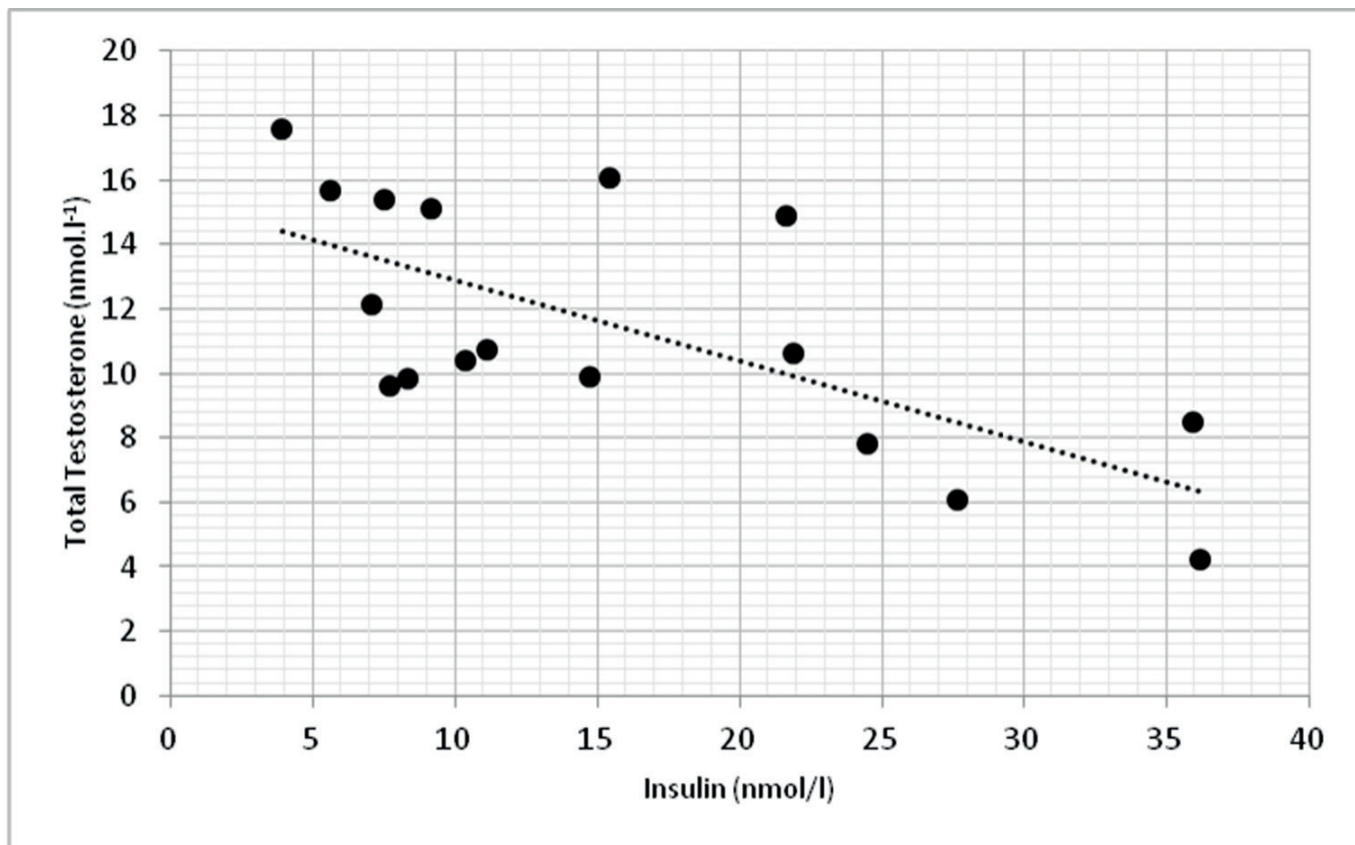
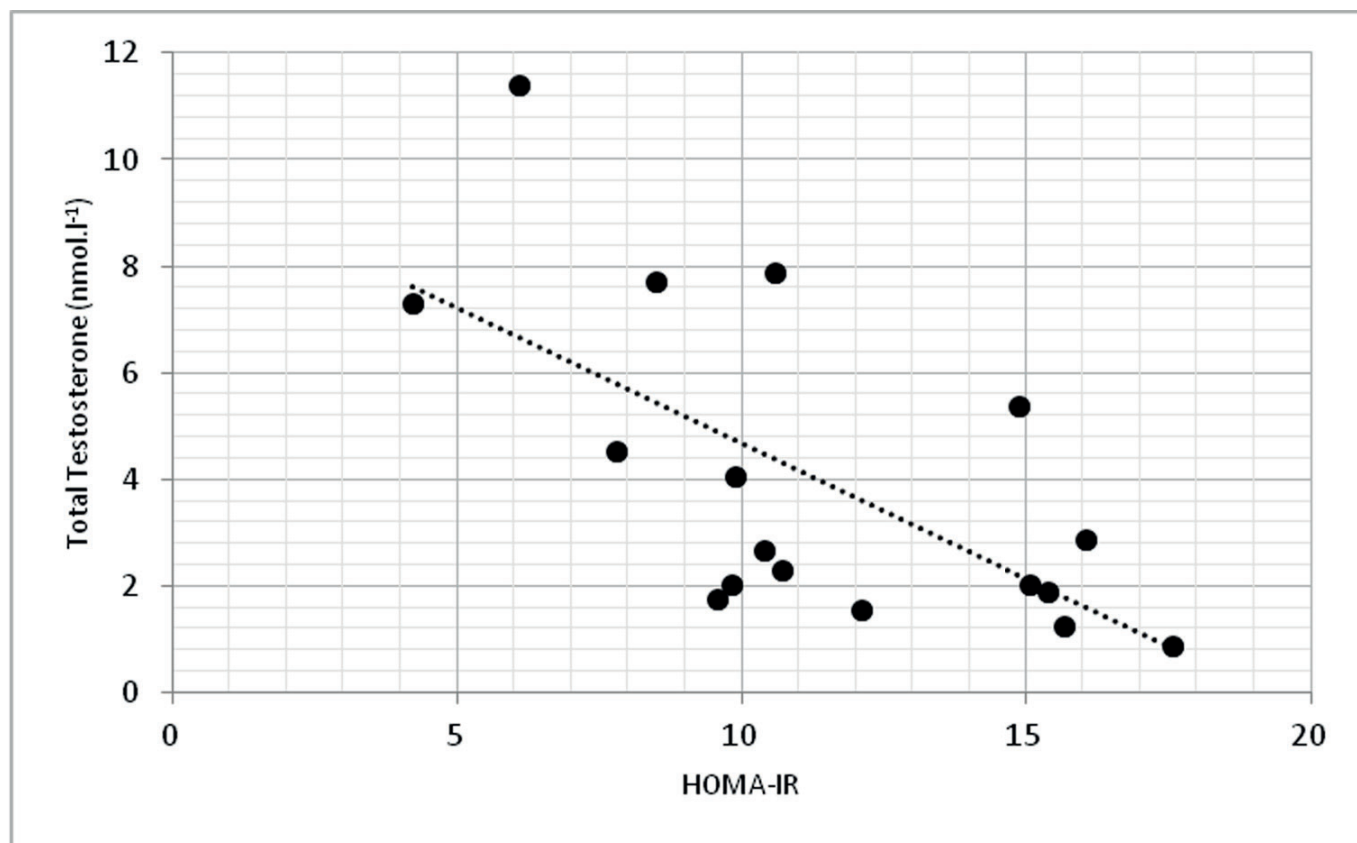
Fig. 2. Relationship between total testosterone levels and overall body fat ($r = -0.762, p < 0.01$)**Fig. 3.** Relationship between total testosterone levels and insulin ($r = -0.674, p < 0.01$)

Fig. 4. Relationship between total testosterone levels and HOMA-IR ($r = -0.623, p < 0.01$)

minutes at 4°C no later than 60 minutes after the blood draw to generate a serum and immediately transported to the accredited medical laboratory for further analyses. The parameters analysed from serum were glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total testosterone (TT), SHBG, insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and cortisol.

Results

Due to limited number of subjects, 2-tailed Spearman's correlation coefficient was used. TT had statistically significant inverse correlation with abdominal circumference at $p < 0.01$, $r = -0.639$ (fig. 1). TT was inversely correlated with overall body fat, measured in kilograms at $p < 0.01$, $r = -0.762$ (fig. 2).

On a biochemical level, significant correlations were found in TT and insulin ($p < 0.01$, $r = -0.674$) (fig. 3) and TT with homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) at $p < 0.01$, $r = -0.623$ (fig. 4).

Discussion

The study aimed to investigate the relationship between testosterone, body composition, physical function selected biochemical parameters. In our findings, low level of total testosterone correlated with abdominal circumference as a sign of higher change of obesity. These findings agree with (9). They found that abdominal circumference (AC) was inversely correlated with total testosterone ($p = 0.006$) in 159 patients with hypogonadism. Relationship between AC and TT lead to conclusion, that AC could help to ease the identification of males with low TT levels. Some authors showed relationship between total

testosterone and BMI (12), but in our group this correlation was not significant. The correlation between TT and BMI was not that strong and significant as for the abdominal circumference. However, when overall body fat mass was measured in kilograms, we found significant inverse correlation ($p < 0.01$), which also correspond with other studies (1) as one of the primary sign of low TT levels.

On biochemical level, we found significant correlations between total testosterone and insulin ($p < 0.01$) and HOMA-IR ($p < 0.01$), which can indicate higher incidence of type 2 diabetes and obesity. Similar findings demonstrated also other works with hypogonadal males (13).

The interesting finding of our study was that there was no significant correlation between TT levels and muscle strength, lean mass or physical function in middle age males. These findings are in contradiction to some studies (1,14) which named reduction in lean mass, muscle strength and decreased energy or vitality as one of the primary symptoms of low testosterone levels. Some authors (1) stated that changes in muscle strength in older men correlated with total ($r = 0.51$; $P < 0.001$) and free ($r = 0.44$; $P < 0.001$) testosterone levels. However, the above r values do not suggest strong correlation of the studied parameters (15), also found that under physiological conditions, testosterone is associated with significant rise in muscle mass providing maximal voluntary strength and decreased fat mass.

In addition, (16) did not find strong correlation between TT and muscle strength and stated that the effects of TT on muscle strength in older men are inconsistent. Some studies in healthy older men have reported improvements in grip strength with higher TT levels. The improvements in strength may be dependent on muscle groups.

Muscle groups located on upper body seem to be more responsive on testosterone levels compare to lower body muscles (17). However, there are only limited data available on the beneficial effects of TT on lower limb muscle strength (16, 17).

One of the possible drawback of the study was combination of patients treated with testosterone replacement therapy and untreated males. However, the relationship between parameters studied was very similar in both treated and untreated males, when analysed separately. Therefore, the data were merged for the purpose of the present study.

Conclusions

The main finding of this study was that testosterone levels had a strong inverse correlation with abdominal circumference and total body fat mass. On metabolic level, strong inverse correlation was also

found between TT with insulin and TT with HOMA-IR. However, we did not find statistically significant correlation between total testosterone levels and lean mass, muscle strength or physical function in middle aged males. These results suggest strong role of testosterone on lipid profile, metabolic syndrome and other similar diseases with altered body composition towards higher proportion of fat tissue. Further studies need to be done for better understanding of the mechanisms how testosterone levels affect overall and regional lean mass, muscle strength, physical function and metabolic parameters in middle age males.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT03282682. The study was funded by the Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic and of the Slovak Academy of Sciences (VEGA) no. 1/0714/16.

REFERENCES

1. Bhasin S, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010.
2. Bianchi VE, Locatelli V. Testosterone a key factor in gender related metabolic syndrome. *Obes Rev* 2018; 19: 557–575.
3. Hsu B, Cumming RG, Handelsman DJ. Testosterone, frailty and physical function in older men. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018; 13: 159–165.
4. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2: 561–566.
5. Wang C, et al. REVIEW ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *International Journal of Impotence Research* 2009; 21: 1–8.
6. Jaworski PED, Ramos A, Nicoleit AR, et al. Importance of abdominal circumference and body mass index values in predicting male hypogonadism; A practical approach. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2017; 61: 76–80.
7. Corona G, Bianchini S, Sforza A, et al. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones (Athens)* 2015; 14: 569–578.
8. Santosa S, Jensen MD Effects of male hypogonadism on regional adipose tissue fatty acid storage and lipogenic proteins. *PLoS One* 2012; 7: e31473.
9. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 2015; 16: 581–606.
10. Reynolds JM Prediction of one repetition maximum strength from multiple repetition maximum testing and anthropometry. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2006; 20: 584–592.
11. Ebbeling CB, Ward A, Puleo EM, et al. Development of a single-stage submaximal treadmill walking test. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 966–973.
12. Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle aged Japanese men. *Hypertension Res* 2010; 33: 587–591.
13. Grossmann M et al. Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 1834–1840.
14. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice* 2010; 64: 682–696.
15. Shamim MO, Khan FMA, Arshad R. Association between serum total testosterone and Body Mass Index in middle aged healthy men. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 355–359.
16. Huhtaniemi I Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl* 2014; 16: 192–202.
17. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 1891–1900.

Cushingov syndróm a akromegália na podklade pikoadenómu hypofýzy

Ivana Ságová¹, Daniela Kantárová², Dušan Pavai¹, Milan Dragula², Anton Vaňuga^{1,3}, Peter Vaňuga¹

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

²Interná klinika UN a JLFUK, Martin

³Alphamedical, s. r. o.

Cushingov syndróm (CS) je pomerne vzácne ochorenie charakterizované autonómnou hypersekréciou kortizolu. Ročná incidencia CS je 2–3/milión obyvateľov. *Incidencia akromegálie je 3–4 pacienti na 1 000 000 za rok. Ochorenie je spôsobené hypersekréciou rastového hormónu (RH) v 99% na podklade adenómu hypofýzy.* V našej kazuistike prezentujeme 41-ročnú ženu s kombináciou Cushingovho syndrómu a akromegálie. Pacientka bola vyšetrená v NEDU Ľubochňa pre centripetálny typ obezity a hirsutizmus. Laboratórne bola prítomná hyperkortizolémia bez cirkadiánnej variácie, hyperkortizolúria s elevovanou hladinou adrenokortikotropného hormónu (ACTH). Realizovaná 2 mg dexametazónová blokáda bez adekvátnej supresie kortizolu v sére a moči až v 8 mg blokáde došlo k supresii kortizolúrie. Magnetická rezonancia (MR) s nálezom v. s. pikoadenómu hypofýzy veľkosti 2 mm. Následne bola realizovaná transsfenoidálna resekcia pikoadenómu hypofýzy. Histopatologické a imunohistochemické nálezy neodhalili ACTH produkujúci adenóm hypofýzy. Pozákokovo pretrvával hyperkortizolizmus s novozachyteným hypersomatotropizmom. Do liečby bol pridaný Ketokonazol 200 mg tbl 1/2-0-1 a Lanreotid v dávke 120 mg každých 42 dní. Kontrolná MR hypofýzy preukázala drobnú ložiskovú štruktúru s rozmermi 3 × 4 mm. Po súhlase pacientky s odstupom 3 rokov bola vykonaná endoskopická revízia rezídua. Histologické a imunohistochemické vyšetrenia bez potvrdenia adenómu s ACTH a RH sekréciou. Pozákokovo opäť nedošlo k znormalizovaniu plazmatických hladín IGF-1 s pretrvávaním hyperkortizolizmu. Bola opätovne začatá liečba Lanreotidom v pôvodnej dávke ako aj Ketokonazolom s navýšením dávky 200 mg na 3-krát 1 tbl.

Kľúčové slová: akromegália, Cushingov syndróm, IGF-1, kortizol, rastový hormón.

Cushing's syndrome and acromegaly based on picoadenoma of the pituitary gland

Cushing's syndrome (CS) is a relatively rare disease characterized by autonomous hypersecretion of cortisol. The incidence of CS is estimated to be equal to 2–3 cases per million inhabitants per year. The incidence of acromegaly is 3–4 patients per 1 000 000 per year. The disease is caused by hypersecretion of growth hormone which is mainly caused by benign tumour of the pituitary gland. In our case report we present a 41-year old woman suffering from both Cushing's syndrome and acromegaly. The patient was examined in National Institute of Endocrinology and Diabetology Ľubochňa for a centripetal type of obesity and hirsutism. Laboratory tests revealed high plasma cortisol levels without circulating variation, hypercortisoluria and elevated plasmatic levels of ACTH. A 2 mg dexamethasone blockade was performed without adequate cortisol suppression in serum and urine up to 8 mg blockade resulted in suppression of 24 hour urine free cortisol. A magnetic resonance imaging (MR) scan revealed suspect picoadenoma of the pituitary gland (size 2 mm). Subsequently trans-sphenoidal resection was performed. Histopathological and immunohistochemical examinations did not reveal the ACTH-producing pituitary adenoma. After surgery hypercortisolism persisted with newly revealed hypersomatotropism. Treatment with Ketoconazole at dose 200 mg 1/2-0-1 and somatostatin analogues (Lanreotide) at dose 120 mg every 42 days were initiated. Control magnetic resonance imaging of the sella demonstrated small tumour of pituitary gland of size 3 × 5 mm. Later 3 years after first surgery

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Ivana Ságová, PhD., iva.sagova@gmail.com

NEDU n. o.

Kollárová 282/3, 034 91 Ľubochňa

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(E-2): 43–47

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2019

another trans-sphenoidal resection of residue was performed. Histological and immunohistochemical examinations did not confirm adenoma with ACTH and RH secretion. After second surgery, IGF-1 plasma levels were not normalized with persistence of hypercortisolism. The treatment with Lanreotide at the initial dose as well as Ketoconazole was reinitiated (with increased dose of Ketoconazole to 1-1-1 tbl per 200 mg).

Key words: acromegaly, cortisol, Cushing's syndrome, growth hormone, IGF-1.

Úvod

Cushingov syndróm (CS) je ochorenie charakterizované nadbytkom glukokortikoidov, ktoré môžu byť exogénneho, alebo endogénneho pôvodu (1). Endogénny CS je spôsobený autonómnou nadprodukciou ACTH, alebo samotného kortizolu; autonómna nadprodukcija CRH je veľmi vzácna. V klinickom obraze dominuje mesačikovitá tvár, centripetálna distribúcia tuku, ukladanie tuku na krku, pletora, červenofialové strie na koži, adynamia, úbytok svalovej hmoty najmä v oblasti koreňových svalov, osteoporóza, amenorea a hypofunkcia gonád. Z kardiovaskulárnych prejavov býva prítomná artériová hypertenzia. Diabetes mellitus sa u CS vyskytuje ako dôsledok inzulín-rezistentného stavu spolu so zhoršenou sekréciou inzulínu pri nadbytku glukokortikoidov. V prípade výrazne zvýšenej glukokortikoidnej nadprodukcie (ektopický ACTH syndróm, adrenokortikálny karcinóm) môže byť prítomná ťažká hypokalémia a hypokalémická alkalóza. Diagnostika sa zakladá na laboratórnom vyšetrení voľného močového kortizolu, sérového kortizolu v diurnálnom profile a ACTH v sére. V ďalšej diferenciálnej diagnostike CS využívame supresívne dexametazónové testy. Zo zobrazovacích vyšetrení v diagnostike CS má dominantné postavenie MR hypofýzy a CT nadobličiek. Terapia CS je najmä chirurgická (transfenoidálna adenomektómia, adrenalectómia, odstránenie nádoru produkujúceho ACTH-like peptid). Ďalšími terapeutickými metódami sú rádioterapia (lineárny urýchľovač, Leksellov gamma nôž) a medikamentózna liečba (Pasireotid, adrenolytiká, adrenostatiká).

Akromegália je zriedkavé ochorenie vznikajúce v 99% na podklade adenómu hypofýzy, ktoré je charakterizované nadmernou sekréciou IGF-1 vyvolanou nadprodukciou rastového hormónu (2). Medzi najčastejšie príznaky a symptómy akromegálie patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia, artralgie, cefalea, slabosť, syndróm karpálneho tunela. Pacienti mávajú často sprievodné ochorenia ako artériovú hypertenziu, porušenú glukózovú toleranciu prípadne diabetes mellitus, syndróm spánkového apnoe, polypózu hrubého čreva (2). Zo samotného rastu tumoru môže byť prítomná bolesť hlavy, poruchy zorného poľa. Diagnostika sa zakladá na potvrdení vysokej hladiny rastového hormónu, najmä jeho nesupresibilita v orálnom glukózovom tolerančnom teste ako aj vysokej hladine inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1). Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie MR hypofýzy a celej selárnej oblasti. Transsfenoidálna chirurgia predstavuje prioritnú liečbu u pacientov s akromegáliou. Ak sa operačným výkonom nedosiahne biochemická kontrola ochorenia pristupuje sa k stereotaktickej rádioneurochirurgii (lineárny urýchľovač, Leksellov gama nôž). Z medikamentóznej liečby sú analógy somatostatínu prvou líniou liečby. Antagonisty receptora pre rastový hormón predstavujú alternatívu pri zlyhaní somatostatí-

novej liečby. Agonisty dopamínu majú doplnkový účinok najmä pri súčasnej sekrécii prolaktínu.

Kazuistika

Uvádzame prípad 41-ročnej ženy (narodená v roku 1977) s kombináciou Cushingovho syndrómu a akromegálie. Pacientka bola prijatá na oddelenie endokrinológie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu v Ľubochni pre centripetálny typ obezity (TV: 167 cm, TH: 85 kg, BMI: 30,48, OP: 112 cm) s váhovým prírastkom za posledný rok 9 kg s purpurovými striami v abdominálnej oblasti a hirzutizmus (zvýšené ochĺpenie na tvári, brade, chrbte a končatinách). Menštruačný cyklus bol pravidelný. Cestou spádového gynekológa bolo realizované USG ovárií bez patologického nálezu. Anamnesticky sa pacientka liečila 2 roky na artériovú hypertenziu, 1 rok na depresívnu poruchu. Zo subjektívnych ťažkostí dominovala zvýšená únava. Laboratórne testy odhalili zvýšenú hladinu plazmatického a močového kortizolu, bez diurnálnej variácie plazmatickej kortizolémie, s mierne elevovanou hladinou ACTH, s mierne zvýšenou bazálnou hladinou androstendiónu a dehydroepiandrosterón-sulfátu (DHEA-S) (Tab. 1). Bola realizovaná 2 mg dexametazónová blokáda bez adekvátnej supresie kortizolu v sére a moči (Tab. 2). V 8 mg dexametazónovej blokáde došlo k supresii kortizolúrie (Tab. 2). Doplnený periméter bez výpadku v zornom poli. Následne bolo realizované MR hypofýzy s veľkosťou v kraniokaudálnej rovine 7–8 mm, vo ventrodorzálnej rovine 12 mm. Po i.v. aplikácii kontrastnej látky sa paramediálne vľavo aj vpravo zobrazuje hyposignálna lézia veľkosti 2 mm v.s. pikoadenóm. Stopka hypofýzy je v stredovej rovine, optická chizma, supraselárne a paraselárne priestory sú bez infiltrácie. Na základe uvedeného bola stanovená diagnóza Cushingovej choroby na podklade pikoadenómu hypofýzy. Následne bola vykonaná transsfenoidálna resekcia pikoadenómu hypofýzy. Histopatologické a imunohistochemické nálezy potvrdili tkanivo hypofýzy, so zachovanou acinárnou architektúrou, expresiou všetkých hypofýzových hormónov, Ki 67 prakticky 0, P53 negatívna, zachovaná retikulínová kostra bez atypii. Pozárokovo u pacientky pretrvávala hypersekrécia kortizolu (zvýšená plazmatická kortizolémia bez diurnálnej variácie, zvýšená kortizolúria, elevovaná hladina ACTH) s novozachytenou zvýšenou plazmatickou hladinou inzulínu podobného rastového faktora 1, bazálna hladina rastového hormónu bola v norme (Tab. 1). Doplnený orálno-glukózový tolerančný test s RH bez adekvátnej supresibility (Tab. 3). Bola začatá liečba somatostatínovými analógmi (lanreotid) v dávke 120 mg každých 42 dní s poklesom hladiny IGF-1 (Graf 1). Doplnené kontrolne MR hypofýzy s odstupom 6 mesiacov pooperačne, kde v porovnaní s predoperačným MR došlo k regresii veľkosti hypofýzy na maximálny rozmer asi 6 mm. Na laterálnom okraji adenohypofýzy vľavo v kontakte s ACI perzistuje drobná

Tab. 1. Výsledky laboratórných vyšetrení v priebehu ochorenia

Laboratórne vyšetrenia	Vstupne	6 mesiacov po 1. operácií	Pred 2. reoperáciou	Po reoperácií	Aktuálne
Kortizol v sére o 8:00 nmol/l N: (118,6–618)	851	680,7	1117,9	690,1	404,0
Voľný kortizol v moči nmol/l 24 hod N: (153,2–789,4)	1946,3	1125,4	1122,1	1070,8	753,4
Adrenokortikotropný hormón pg/ml N: (0,00–46,0)	49,3	33,0	74,0	35,1	32,3
Inzulínu podobný rastový hormón ng/ml N: (109–284)	189	345	171	211	135
Rastový hormón ng/ml N: (0,00–10,00)	4,2	5,29	1,87	1,2	8,0
Luteinizačný hormón IU/l N: (1,9–12,5)	3,21	5,64	4,55	3,27	6,35
Folikulostimulačný hormón IU/l N: (2,5–10,2)	4,89	7,14	3,31	5,28	5,41
Testosterón celkový nmol/l N: (0,46–2,96)	2,24	2,12	1,92	1,96	1,08
Androstendión nmol/l N: (1,4–14,3)	14,6	13,8	13,9	14,5	8,68
SHBG nmol/l N: (27,0–146,0)	22,36	20,03	11,2	15,1	18,6
DHEA-s µmol/l N: (0,7–12,46)	16,28	15,4	14,31	12,65	10,78
Estradiol nmol/l N: (0,07–0,517)	0,194	0,309	0,605	0,342	0,359
Progesterón nmol/l N: (0,48–4,45)	2,85	2,61	3,3	3,27	6,35
17-OH progesterón nmol/l N: (0,52–7,97)	3,37	-	-	-	-
Prolaktin mIU/l N: (44,52–375,24)	178,928	267,968	198,856	245,496	173,416
Tyreotropín mIU/l N: (0,35–5,10)	1,24	3,29	1,23	1,2	1,15
Tyroxín (voľný) pmol/l N: (10,5–22,7)	13,61	11,18	12,98	14,37	15,89

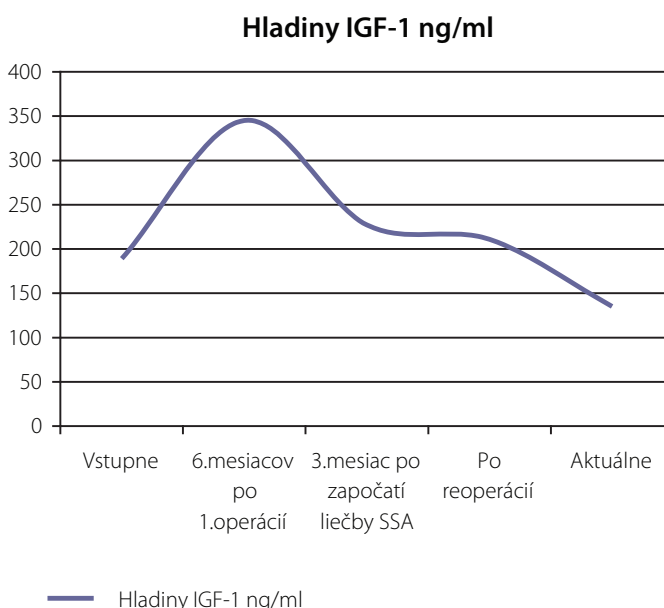
Tab. 2. Výsledky dexametazónových blokády vstupne

Dexametazónová blokáda	2 mg	8 mg
Kortizol v sére nmol/l N: (118,6–618)	474,4	-
Voľný kortizol v moči nmol/l/24 hod. N: (153,2–789,4)	538,3	89,3
Diuréza za 24 hod.	2400	1800

Tab. 3. Výsledok oGTT s RH (po 75 g glukózy p.o.)

oGTT s RH	0. minúta	60. minúta	120. minúta
Glykémia (mmol/l)	4,9	11,39	6,39
RH (ng/ml)	2,09	3,9	5,2
IGF-1 (ng/ml)	370,0	-	-

ložisková štruktúra s rozmermi 3×4 mm. Ložisko je v T2W sekvenciách diskretné hyperintenzívne, na postkontraštných sekvenciách sa javí ako relatívne hypointenzívne. Supreselárna oblasť je bez expanzie, optochiazmatické štruktúry sú bez kompresie. Opakovane konzultovaný chirurg, ktorý odporúča reoperáciu, s ktorou pacientka v tom čase nesúhlasila. Pre pretrvávanie hyperkortizolizmu bol pridaný do liečby Ketokonazol v dávke 200 mg tbl 1/2-0-1, avšak bez významného efektu na klinické prejavy ochorenia ako aj bez supresie hyperkortizolizmu. Liečba Pasireotidom nebola iniciovaná pre nesúhlas pacientky. Realizované denzitometrické vyšetrenie s kostnou hustotou v norme pre daný vek a pohlavie. S odstupom 3 rokov po 1. operácií bola po súhlase pacientky realizovaná endoskopická revízia rezídua. Histologicky a imunohistochemicky potvrdené nenádorové tkanivo adenohypofýzy so zachovanou acinárnou architektúrou (retikulín a kolagén IV), Ki 67 prakticky nulové, expresia všetkých hypofýzárnych hormónov, niekoľko málo je expandovaných - mohlo by ísť o nodulárnu hyperpláziu tkaniva adenohypofýzy. Pozákrokovu ale nedošlo k znormálnovaniu plazmatických hladín IGF-1 s pretrvávaním hyperkortizolizmu. Bola opätovne začatá liečba somatostatínovými analógmi (lanreotid) v dávke 120 mg každých 42 dní ako aj Ketokonazolom s navýšením dávky 200 mg na

Graf. 1. Hladiny IGF-1 v priebehu ochorenia

3-krát 1 tbl. Na uvedenej liečbe došlo v priebehu 6 mesiacov k zlepšeniu klinických ťažkostí pacientky (redukcia hmotnosti -5 kg, ústup slabosti, pokles TK s redukciami antihypertenzívnej liečby) s poklesom kortizolémie a kortizolúrie a normalizáciou hladiny IGF-1.

Diskusia

Súčasný výskyt akromegálie a Cushingovho syndrómu je vzácny. V našej kazuistike popisujeme zriedkavý prípad funkčného mikroadenómu hypofýzy s ACTH-RH sekreáciou, ktorých výskyt bol doposiaľ popísaný v literatúre v 20 prípadoch (3). Plurihormonálne adenómy (PHA) predstavujú 10–15% všetkých funkčných adenómov hypofýzy. Niektoré štúdie však naznačujú prevalenciu až 31–36% u chirurgicky odstránených nádorov (4). Histologicky sú PHA monomorfné (rôzne hormóny

sú exprimované z jediného morfológického bunkového typu) alebo plurimorfne (rôzne hormóny sú exprimované morfológicky divergentnými bunkami) (5). Najčastejšie hormonálne asociácie sú s prolaktínom a rastovým hormónom. Z 20 popísaných prípadov ACTH-RH PHA sa u 11 pacientov klinicky prezentovali akromegalické príznaky, 2 pacienti mali Cushingovu chorobu, u 3 bola prítomná pituárna apoplexia, zatiaľ čo len 4 pacienti boli s klinickými príznakmi akromegálie a Cushingovej choroby (3). Histologicky boli u 19 pacientov hypofýzárne adenómy pozostávajúce z dvoch odlišných bunkových populácií, iba v 1 prípade bol dôkaz jednej bunky produkujúcej ACTH aj RH. Klinické prejavy PHA vyplývajú jednak zo samotného rastu tumoru a sú to bolesť hlavy, poruchy zrakových nervov, pri supraselárnom raste s následnými výpadkami zorného poľa. Na druhej strane sú prejavy vyplývajúce z hypersekrécie konkrétnych hypofýzových hormónov. V prípade našej pacientky išlo o ACTH-RH sekréciu a dominovali prejavy Cushingovej choroby. Pre CS je charakteristický vzostup telesnej hmotnosti s centripetálnou distribúciou tuku, ukladanie tuku na krku (tzv. býčia šija), v oblasti tváre (tzv. mesiačikovitá tvár). Môže byť prítomné aj ukladanie tuku v mediastíne, alebo epidurálne v miešnom kanáli (s možnými neurologickými prejavmi). Súčasne často dochádza k úbytku svalovej hmoty najmä v oblasti koreňových svalov. Pri CS môžu byť kožné zmeny ako purpurové strie, pletora tváre, známky hirsutizmu, akné, alopecia (u žien), zhoršené hojenie rán. Z kardiovaskulárnych prejavov býva prítomná hypertenzia, ktorá vzniká ako následok spoluúčasti nadbytku glukokortikoidov na pôsobenie mineralokortikoidov a katecholamínov. Z ďalších príznakov CS môže byť v klinickom obraze amenorea, hypofunkcia gonád, osteoporóza, psychické zmeny (emočná labilita, depresívne ladenie, afektívne poruchy, celková únavnosť, výpadky pamäti, poruchy koncentrácie), poruchy glukózovej tolerancie až diabetes mellitus (6). Diagnostika je založená na klinickom obraze, laboratórnych a zobrazovacích vyšetreniach. V laboratórnych parametroch nachádzame poruchu glukózovej tolerancie, polyglobúliu, leukocytózu, lymfopéniu, trombocytózu. Môže byť prítomná hypokalémia a alkalóza. V moči stanovujeme voľný močový kortizol za 24 hod (vysoké hladiny u CS), sérový kortizol v diurnálnom profile (8:00, 16:00, 20:00, 24:00 hod), ktorý má narušený cirkadiánný rytmus u CS a bazálne hladiny ACTH v sére (7). V diferenciálnej diagnostike CS využívame supresívne dexametazónové testy (1 mg, 2 mg a 8 mg dexametazónovú blokádu). V lokalizačnej diagnostike využívame MR hypofýzy a CT nadobličiek. U pacientov s adenómami vylučujúcimi ACTH je primárnou terapiou transsfenoidálna operácia. Chirurgická liečba Cushingovej choroby dosahuje 91 % mieru remisie u mikroadenómov, ale u pacientov s makroadenómami klesá až na 65 % (8). Približne 10–20 % dospelých má po 10 rokoch rekurenciu (8). Rádioterapia je určená pacientom, ktorí sú po resekcii subtotalne resekovani, alebo zostávajú nadmerným sekrétom. Pooperačná stereotaktická rádioterapia dosiahla remisiu u približne 68 % pacientov s CS (9). Pri čakani na účinky rádioterapie môžu byť indikované inhibitory adrenálnej steroidogenézy (adrenostatiká – ketokonazol a metyrapon, adrenolytikum – mitotan). Ketokonazol je derivát imidazolu inhibujúci steroidogenézu, používaný ako antimykotikum. V indikácií CS začíname dávkou 400 mg denne, účinné dávky sú väčšinou v rozmedzí 3krát 200–400 mg denne. Časté nežiaduce

účinky sú gastrointestinálne (nauzea, zvracanie) a kožné (rash, alopecia). Najzávažnejším je hepatotoxicita. U mužov môže podávanie ketokonazolu viesť k poklesu libida a k vzniku gynekomastie. U Cushingovej choroby je možnosťou liečby aj pasireotid, ktorý priamo pôsobí na kortikotrofové adenómové bunky a sekréciu ACTH (10). Pasireotid sa viaže na somatostatínové receptory okrem 4. podtypu. Efektom liečby pasireotidom je zníženie hladiny voľného močového kortizolu o viac ako 50 % u 50 % pacientov a jeho normalizácia u 25 % pacientov (11). Ešte lepšie výsledky sú dosiahnuté pri súčasnej terapii s kabergolínom (normalizácia hladín voľného močového kortizolu až v 53 %) a s ketokonazolom (normalizácia v 88 %) (12). Najzávažnejším nežiaducim efektom liečby je hyperglykémia, poruchy glukózovej tolerancie a vznik alebo zhoršenie diabetes mellitus (až v 73 % prípadov) (13). V prípade nedostupnosti liekov, alebo pri ich intolerancii sa môže navrhnúť bilaterálna adenektómia. Vzhľadom k včasnej diagnostike a následnej liečbe akromegálie u našej pacientky nedošlo k rozvoju klinickej symptomatológie ochorenia. U akromegálie sa klinický obraz rozvíja postupne v priebehu niekoľkých rokov až desaťročí. Medzi najčastejšie príznaky a symptómy ochorenia patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia, artralgie, cefalea, slabosť, syndróm karpálneho tunela a poruchy zraku (14). Diagnostika sa zakladá na potvrdení vysokej hladiny rastového hormónu, najmä jeho nesupresibilita v orálnom glukózovom tolerančnom teste ako aj vysokej hladine IGF-1. Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie MR hypofýzy. Pri liečbe adenómov vylučujúcich RH je transsfenoidálna chirurgia prvolíniovou terapiou. Efekt transsfenoidálnej chirurgie u akromegalikov s mikroadenómami je 85–90 % a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (15). Na Slovensku a v Českej republike podľa údajov z registra sellárnych tumorov (RESET) sú výsledky horšie. Normalizácia hladín IGF-1 u 81 % pacientov po chirurgickej liečbe po 3 mesiacoch bola prítomná u 54,5 % mikroadenómov a 42,4 % makroadenómov (16). Pooperačná rádioterapia (lineárny urýchľovač alebo Leksellov gamma nôž) sa vykonáva pre čiastočne resekované nádory alebo keď hladiny RH zostávajú pooperačne zvýšené. Nástup účinku tejto liečby môže trvať aj niekoľko rokov. Analógy somatostatínu (SSA) sú liečbou prvej línie pre pacientov s akromegáliou. Ich predoperačné podávanie môže zvýšiť úspešnosť samotného chirurgického zákroku (17). Dlhodobo pôsobiace formy oktreetidu a lanreotidu pôsobia najmä na somatostatínové receptory 2. typu a majú podobnú účinnosť (18, 19). Dlhodobo pôsobiaci oktreetid sa používa v dávkach 20–30 mg i. m. à 4 týždne, lanreotid v dávke 60–120 mg s. c. à 4 týždne. Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20–70 % (20). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH u 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 u 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (21). Účinnosť liečby lanreotidom pri normalizácii hladín RH u novodiagnostikovaných, neliečených pacientov bola iba 40 % (22, 23). Zníženie objemu nádoru o viac ako 20 % sa pozorovalo u 75 % pacientov liečených s dlhodobo pôsobiacim oktreetidom a u 54,1 % liečených lanreotidom, ale s rôznym trvaním sledovania (23, 24). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby SSA patria dyspeptické ťažkosti, najmä hnačky a cholecystolitiáza. S pokračujúcou liečbou väčšinou intenzita

nežiaducich účinkov SSA klesá. Antagonista receptora pre rastový hormón pegvisomant sa podáva s. c. v dávke 10–40 mg denne. V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hladín IGF-1 až u 95 % pacientov užívajúcich pegvisomant v dávke 40 mg denne (25, 26). Nedávno bola zverejnená štúdia zahŕňajúca 1 288 pacientov liečených pegvisomantom, u ktorých bola normalizácia hladín IGF-1 dosiahnutá u 63 % pacientov (27). Rozdiely vo výsledkoch štúdií boli vysvetlené nedostatočnou titráciou dávky pegvisomantu ako aj komplikáciami v súvislosti s reálnym životom (27). Nežiaducim účinkom liečby je reverzibilný vzostup pečňových transamináz a reakcie v mieste vpichu. Pegvisomant zlepšuje citlivosť na inzulín a dlhodobé sledovanie ukázalo významné zníženie hladiny glukózy nalačno. Rast tumoru pri liečbe pegvisomantom nie je obvyklý. V klinických štúdiách liečených pacientov s dostupnou MR bol výskyt nárastu veľkosti nádoru hypofýzy v 3,2 % (27, 28). Na základe doporučení pre liečbu akromegálie z roku 2014 u pacientov s perzistujúcim ochorením pooperačne bola pri signifikantnom ochorení (t. j. so stredne ťažkými až závažnými príznak-

mi a symptómami nadbytku RH, bez známok lokálneho rastu tumoru) doporučená liečba SSA alebo pegvisomantom ako počiatočná adjuvantná liečebná terapia (29). U pacientov s miernym zvýšením hladín IGF-1 a miernymi príznakmi a symptómami nadbytku RH sa doporučuje liečba agonistami dopamínu, zvyčajne kabergolínom ako počiatočná adjuvantná liečebná terapia (29). Liečba SSA je doporučená ako primárna u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu (29). Pridanie pegvisomantu alebo kabergolínu sa odporúča u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na SSA (29).

Záver

Súčasný výskyt Cushingovej choroby a akromegálie je raritný. Základom liečby akromegálie a Cushingovej choroby zostáva chirurgická resekcia hypofýzy skúseným chirurgom. Avšak významné percento pacientov má aj po operácii pretrvávajúce alebo rekurentné ochorenie s nutnosťou využitia iných terapeutických modalít (medikamentózna liečba a rádioterapia).

LITERATÚRA

1. Ďurovcová V, Kršek M. Cushingův syndrom – charakteristika, diagnostika a léčba. *Med Pro Praxi* 2009; 6: 295–299.
2. Capatina C, Wass JH. 60 Years Of Neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226: 141–160.
3. Roca E, Mattogno PP, Porcelli T, et al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review. *World neurosurgery* 2018; 114: 158–164.
4. Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. Plurihormonality of pituitary adenomas in light of immunohistochemical studies. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 63–66.
5. Rasul FT, Jaunmuktane Z, Khan A, et al. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156: 141–146.
6. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173: 33–38.
7. Kiňová S. Endokrinné formy hypertenzie. *Via pract* 2011; 8: 119–123.
8. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 2454–2462.
9. Sheehan JP, et al. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *Journal of Neurosurgery* 2011; 114: 303–309.
10. Flersieru M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2015; 44: 51–70.
11. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–924.
12. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1846–1848.
13. Kršek M. Cushingov syndrom a možnosti jeho řešení v roce 2012. *Remedia*. 2012; 6: 386–392.
14. Biju Baby J, Veena SN, Jaishankar HP. Acromegaly – a case report. *Journal of clinical and biomedical sciences* 2012; 4: 247–250.
15. John jr. AJ, Laws ER. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
16. Hána V, Švancara J, Bandúrová L, et al. Registry of sellar tumors – RESET: Diagnostic and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2013; 16: 219–224.
17. Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–98.
18. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3746–3756.
19. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957–2968.
20. Zahr R, Flersieru M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology* 2018; 10: 57–61.
21. Carmichael JD, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1825–1833.
22. Annamalai AK, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1040–1050.
23. Caron PJ, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1282–1290.
24. Mercado M, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 859–868.
25. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171–1177.
26. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754–1759.
27. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1589–1597.
28. Tritos NA, et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 213–220.
29. Katznelson L, Laws EL, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951.

Vrozený deficit C2 složky komplementu – variabilní klinická manifestace (kazuistiky a přehled problematiky)

Pavλίna Králíčková¹, Ctirad Andrýs¹, Tomáš Freibberger^{2,3}, Jan Krejsek¹

¹Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

²Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

³Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny Brno

Deficit C2 složky komplementu patří mezi nejčtenější deficity komplementového systému. Klinicky se může manifestovat infekcemi způsobenými nejčastěji opouzdřenými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis*) ve formě meningitid, gonitid, pneumonií či septikemie. U části nemocných dochází k rozvoji autoimunitních komplikací, především systémového lupus erythematoses. Kauzální léčba není dostupná. Z preventivních opatření je doporučována vakcinace, popř. dlouhodobé profylaktické podávání antibiotik. Článek prezentuje 2 nemocné ze 2 nepříbuzných rodin. První nemocný trpěl v dětství otitidami, později prodělal osteomyelitidu, meningitidu se ztrátou sluchu a pneumonií. Nemocný ze druhé rodiny prodělal jednu nekomplikovanou meningitidu v předškolním věku. V dospělosti se léčil pro zvýšenou frekvenci infekcí horních cest dýchacích. Jeho sestra byla zcela asymptomatická. U všech tří byla diagnostikována delece 28 bp (c.841-849+19del28) v genu pro C2 složku komplementu v homozygotní podobě. Naše práce se snaží poukázat na variabilitu klinické manifestace u homozygotních nositelů mutace od zcela asymptomatických jedinců až po komplikované stavy provázené závažnými infekčními komplikacemi a častou diagnostikou až v dospělém věku.

Klíčová slova: C2, imunodeficience, komplementový systém, meningitida, pneumokokové infekce, vakcinace.

Inherited C2-complement deficiency: variable clinical manifestation (case reports and review)

C2 deficiency represents the most frequent type of a complement deficiency. Clinical manifestation includes infections caused by encapsulated bacteria (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) such as meningitis, gonitis, pneumonia or septicaemia. A causative treatment has not been available yet. A prophylactic vaccination and/or a long-term antibiotics prophylaxis are recommended. Here we report 2 patients from 2 unrelated families. The first patient suffered from recurrent otitis in his childhood. He underwent osteomyelitis, meningitis complicates with hear-loss, and one episode of pneumonia during adulthood. The second index patient underwent uncomplicated meningitis in his preschool age. He has been treated for recurrent upper-airways infections later. His sister has been completely asymptomatic. The deletion 28 bp (c.841-849+19del28) in C2-gene was detected in all of them in homozygous form. Our paper highlights the variability of a clinical manifestation in homozygous carriers, ranged from asymptomatic cases to patients with history of severe complications. The diagnosis is frequently made even in adulthood.

Key words: complement system, C2, immunodeficiency, meningitis, pneumococcal disease, vaccination.

Úvod

Komplementový systém (KS) představuje nespecifickou humorální složku imunitního systému. K jeho hlavním funkcím patří identifikace a likvidace patogenů a odstraňování vlastních napadených nebo alterovaných buněk. Některé složky fungují jako opsonizační a chemotaktické působky. Účastní se i při procesu likvidace apoptotických tělísek, úzce spolupracuje s mechanismy adaptivní imunity, s T-lymfocyty i B-lymfocyty (1).

Je tvořen souborem více než 40 výkonných a regulačních glykoproteinů, které se nacházejí v krevním séru nebo na povrchu buněk. V krevním séru se vyskytuje 9 složek (C1–C9), několik jeho faktorů (B, D, P) a regulátorů aktivity (H, I, DAF – decay accelerating factor, MCP – membrane cofactor of proteolysis). Složky C za normálních okolností cirkulují v krvi v neaktivní formě. Po setkání s aktivátorem následuje přeměna první neaktivní složky C na aktivní proteolytický enzym, který rozštěpí molekulu další složky na 2 fragmenty, z nichž jeden je proteolytickým enzymem štěpící následující složku opět na 2 fragmenty a druhý má jinou biologickou aktivitu (opsonizace – C3b, C4b, chemotaxe – C3a, C5a, tvorba anafylatoxinů – C3a, C4a, C5a). Tímto kaskádovým způsobem se postupně rozštěpí prvních 5 složek komplementu. Vzniklý fragment C5b se naváže na povrch buňky, která se nachází v jeho blízkosti. Po navázání složek C6–C8 a několika složek C9 (bez dalšího štěpení) vznikne MAC komplex (membrane attack complex), jehož jednotlivé molekuly se kruhovitě zabudují do cytoplazmatické membrány terčové buňky tak, že mezi nimi vznikne otvor, kterou do buňky proudí voda působící její osmotickou lýzu (1, 2). Aktivace KS probíhá třemi základními cestami: alternativní, klasickou a lektinovou (Obr. 1).

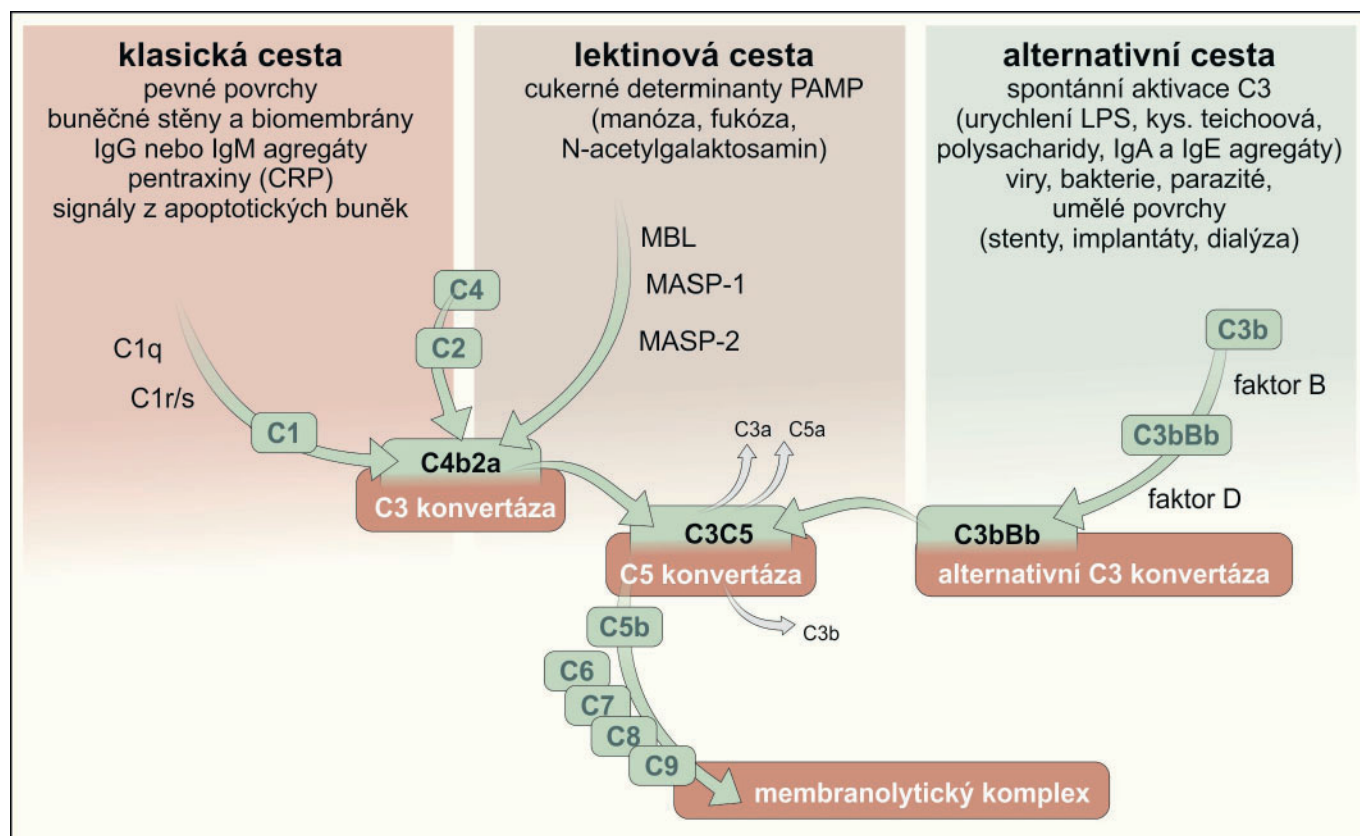
Deficity komplementu obecně

Deficity komplementu představují podíl přibližně 5% ze všech hlášených primárních imunodeficiencí (3). V obecné populaci je předpokládána prevalence 0,03%. Výjimku tvoří deficit manosa-binding lektinu (MBL), kde je odhadován výskyt v homozygotní formě přibližně v 5% (4). Dědičnost je v naprosté většině případů autozomálně recesivní (kromě deficitu properdinu X-vázaného, a faktoru B, C1-inhibitoru a MPC/CD46 autozomálně dominantního). Heterozygotní přenašeči recesivních chorob bývají klinicky zcela zdraví. Typickými projevy nemocných s deficitem komplementu obecně jsou meningokokové meningitidy ve věku nad 5 let. Nejčastějšími původci dalších infekčních komplikací (pneumonie, septikemie, artritida, osteitida, otitis media) jsou *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* či *Neisseria gonorrhoeae* (5–8).

Jako neinfekční projevy jsou popsány autoimunitní onemocnění, nejčastěji: systémový lupus erythematoses – SLE, včetně kožní formy, revmatoidní artritida, dermatomyozitida, vaskulitida (5, 9–11). Až 95% nemocných s deficitem C1q složky rozvíjí v průběhu života SLE (12). Typické, zejména pro deficit alternativní dráhy, je postižení ledvin (membranoproliferativní glomerulonefritida, nemoc denzních depozit, C3 glomerulonefritida) (5, 13).

Specifickou skupinu tvoří nemocní s recidivujícím hemolyticko-uremickým syndromem (HUS). HUS je onemocnění charakterizované mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a renálním selháváním. Ke klinické manifestaci dochází obvykle již v kojeneckém věku. Po vyloučení mutace ADAMTS13 (kódující metaloproteázu štěpící von Willebrandův faktor) je doporučeno vyšetření deficitu komplemen-

Obr. 1. Schematické znázornění komplementové kaskády a hlavních aktivátorů klasické, lektinové a alternativní cesty



tu (především faktorů I, H, B, trombomodulinu, C3). Většina mutací je heterozygotních a rodinný výskyt je hlášen až u 20% pacientů (14).

Deficit C1 inhibitoru (množství, porušená funkce) je příčinou here-ditárního angioedému. Patofyziologicky je indukován bradykininem. Je charakterizován tvorbou nebolestivých, nesvědčivých otoků podkoží a sliznic. Otoky se rozvíjejí během několika hodin, přetrvávají obvykle déle než 12 hod, často 2–3 dny a poté spontánně vymizí. Nejčastěji postihují podkoží v oblasti obličeje, končetin a genitálu. Jsou bělavého charakteru a nesvědí. Postižení gastrointestinálního traktu vede k vyčerpávajícím, krutým, křečovitým bolestem, které bývají provázeny zvracením a vodnatými průjmy. Otok laryngu, uvuly, měkkého patra či jazyka mohou končit bez adekvátní pomoci úmrtím (15).

Laboratorní diagnostika komplementového systému

Jako screeningové vyšetření funkční aktivity slouží hemolytické testy pro klasickou dráhu (CH50, CH100) a/nebo alternativní dráhu (AH50, AH100). V současné době je stále více využívána alternativa ve formě imunoenzymatického průkazu aktivace všech 3 drah pomocí specifické protilátky namířené proti komplexu C5b-9. Při zjištění snížené funkce některé dráhy lze přikročit ke stanovení sérové koncentrace jednotlivých klíčových složek (nejčastěji C2, C3, C4, C5 a MBL). K definitivní diagnóze vrozeného deficitu je nutno přistoupit ke genetickému vyšetření.

Zvláštní postavení má vyšetření sérové koncentrace a funkce C1-inhibitoru (podezření na hereditární angioedém), průkaz membránových proteinů vázaných GPI kotvou průtokovou cytometrií: CD59 – protektin, CD55 – DAF (v diagnostice paroxysmální noční hemoglobinurie), průkaz autoprotilátek proti C3 složce, tzv. nefritickému faktoru (membranoproliferativní glomerulonefritida), autoprotilátek proti C1q podjednotce (SLE, získaný bradykininem indukovaný angioedém) (1).

Kazuistika 1

49letý muž byl doporučen na naši kliniku plicním lékařem pro perzistující kašel k vyloučení alergického podílu na obtížích nemocného.

Rodinná anamnéza byla zcela bez pozoruhodností. Nemocný trpěl v předškolním věku četnými otitidami, pro které byla provedena v 5 letech adenotomie s následným ústupem obtíží. Ve 12 a 15 letech prodělal úraz kotníku a následně kolenního kloubu. Obě události byly komplikovány rozvojem osteomyelity. Cílená antibiotická léčba vedla ke zhojení bez trvalých následků. Ve 22 letech, v době konání základní vojenské služby, prodělal meningitidu komplikovanou vznikem hluchoty levého ucha s občasnými poruchami rovnováhy. Bližší informace o kauzálním infekčním agens nebyly dostupné. V mladší dospělosti udával četnější výskyt zánětů průdušek a ve 33 letech prodělal pneumonii, opět bez nálezu příčinného patogenu.

Vyšetření alergologem a klinickým imunologem vyhledal pro perzistující suchý kašel bez dušnosti či pískotů. Udal řadu let trvající mírnou rinitidu celoročního charakteru se zhoršováním v jarních měsících. Z dalších anamnestických dat vyplynulo, že ve 34 letech prodělal biliární pankreatitidu. V době vyšetření byl léčen pro diabetes mellitus 2. typu a vertebrogenní algický syndrom.

Alergologické vyšetření vyloučilo astma bronchiale. V kožních prick testech reagoval pozitivně na břízovitě (indurace 10 mm) a *Dermatophagoides farinae* (6 mm). Indikovaná impedance jícnu odhalila extraezofageální reflux.

Laboratorní vyšetření zjistilo ve 2 nezávislých měřeních významně sníženou aktivitu komplementu klasickou – 5% (referenční rozmezí 40–150%) a lektinovou cestou – 5% (10–150%). Sérová koncentrace C4 složky komplementu byla v normě, koncentrace složky C2 byla detekována při dolní hranici normy 0,010 g/l (0,010–0,30). Doporučené genetické vyšetření prokázalo homozygotní mutaci genu pro C2 složku komplementu, deleci 28 bp na rozhraní 6. exonu a 6. intronu (NM_000063, c. 841-849+19del28), která vede k poruše sestřihu pre-mRNA, vynechání exonu 6 z výsledného transkriptu a poruše syntézy C2, a která byla popsána jako příčina deficience C2 složky komplementu 1. typu (16).

V oblasti humorální imunity nebyl zjištěn deficit. Sérové koncentrace celkového IgG, podtříd IgG, celkového IgA a IgM a dále i koncentrace specifických protilátek proti tetanickému toxoidu i kapsulárnímu pneumokokovému antigenu nevybočovaly z referenčních rozmezí.

Stav byl uzavřen jako vrozený deficit C2 složky komplementu, perzistující alergická rinitida s vazbou na roztoče a jarní stromy. Jako kofaktor kašle byla podezřívána refluxní choroba jícnu, což následně potvrdila provedená impedance jícnu.

Byla zahájena léčba antihistaminiky, nosními steroidy, blokátory protonové pumpy, včetně režimových opatření. Pro zjištěný deficit komplementu bylo nemocnému doporučeno podstoupit preventivní vakcinaci konjugovanými vakcínami proti pneumokokům a meningokokům. Dlouhodobou antibiotickou profylaxi odmítl pro nízkou nemocnost v posledních letech.

Kazuistika 2

35letý muž byl doporučen k imunologickému vyšetření pro recidivující infekce horních cest dýchacích provázené zvýšenou únavou a bolestmi dolních končetin. Oba jeho rodiče ani sestra neprodělali žádnou závažnou infekci, matka byla sledována po operaci pro meningeom. Nemocný udal, že v předškolním věku prodělal jednu ataku nekomplika-vané meningitidy, bližší okolnosti mu však nebyly známy. Na zvýšenou nemocnost si začal stěžovat až ve 23 letech po nástupu do zaměstnání (dělník a později řidič v autobusové dopravě). Vstupní vyšetření ve spádové alergologické ambulanci neprokázalo v té době senzibilizaci na inhalační alergen. Laboratorní vyšetření zjistilo lehce sníženou sérovou koncentraci IgG 5,01 g/l (referenční rozmezí 7,3–19,5). Sérové koncentrace IgA a IgM byly v rámci referenčního rozmezí, nebyl zjištěn deficit podtříd IgG. Ve 30 letech provedené nové alergologické vyšetření prokázalo pozitivitu kožních testů s vazbou na roztoče, podpořenou lehce zvýšenou hodnotou specifického IgE proti *Dermatophagoides farinae* 0,64 U/ml (norma do 0,35) a *Dermatophagoides pteronyssinus* 1,52 U/ml (norma do 0,35). Léčba byla rozšířena o celoroční užívání antihistaminik.

Následné vyšetření imunologem na našem pracovišti potvrdilo známé snížení hodnoty IgG 5,6 g/l (7,3–19,5) se současnou hraniční koncentrací podtříd IgG1 3,0 g/l (3,1–8,8) a IgG4 pod detekovatelnou dolní hranici 0,07 g/l, hodnoty specifických protilátek proti polysa-

charidovému pneumokokovému antigenu a tetanickému toxoidu nevybočovaly z referenčního rozmezí, zatímco hodnota specifických protilátek proti *Haemophilus influenzae* 0,08 mg/l (norma 0,2–23,4) byla snížena. Doplněně vyšetření komplementového systému prokázalo snížení aktivace klasické cesty 7 % (norma 40–150) a lektinové cesty 8 % (10–150), při zachované aktivitě cesty alternativní. Na základě tohoto vyšetření bylo vysloveno podezření na možný deficit C2 složky komplementu, které bylo následně potvrzeno nejen sérologicky (hladina C2 0,006 g/l, norma 0,01–0,03), ale i geneticky. U pacienta byla diagnostikována homozygotní mutace C2, delece 28 bp (c. 841-849+19del28).

V současné době se nemocný cítí dobře, frekvence infekcí horních cest dýchacích samovolně poklesla na míru přijatelnou nemocným. Pacientovi bylo doporučeno z preventivních důvodů absolvovat očkování proti *Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis*. Nejprve byl vakcinován (částečně z diagnostických důvodů) polysacharidovou vakcínou PNEUMO 23, Sanofi Pasteur, Lyon, Francie a následně i konjugovanou vakcínou Prevenar 13, Pfitzer Limited, Kent, Velká Británie. Po 4 týdnech po vakcinaci nebyl ani v jednom případě zaznamenán další vzestup sérových koncentrací specifických protilátek. S ohledem na nízkou nemocnost v této době nebyla po dohodě dlouhodobá antibiotická léčba realizována. Antihistaminika užívá jen sporadicky, nebyl indikován k substituční léčbě imunoglobuliny.

Genetické vyšetření dalších členů rodiny prokázalo tutéž mutaci v homozygotní formě u sestry a v heterozygotní formě u matky. Otec nemocného se k vyšetření nedostavil. I přesto, že je pacientova sestra zcela klinicky asymptomatická, doporučili jsme jí podstoupit preventivní vakcinaci.

Deficit C2 složky komplementu

Deficit C2 složky komplementu je pokládán za nejčtenější deficit KS v bělošské populaci. Mezi všemi nemocnými s deficitem KS zaujímá přibližně 1/3, s odhadovanou prevalencí homozygotních mutací 1 : 10 000 (8). V České republice (ČR) bylo v genetické laboratoři Centra pro kardiovaskulární a transplantální chirurgii v Brně k 1. 4. 2018 diagnostikováno celkem 17 pacientů ze 14 rodin s homozygotní mutací.

Strukturální gen pro C2 je umístěn v oblasti MHC III. třídy společně s geny pro C4 a faktor B na 6. chromozómu (9). Principiálně jsou odlišovány 2 typy: typ 1 způsobený poruchou syntézy a typ 2 spojený s poruchou sekrece (17).

Funkce C2 složky v komplementové kaskádě spočívá v poskytování katalytické subjednotky C3 konvertázy C4b2a. C4b2a může vznikat pomocí aktivace klasické cesty (C1q, r, s, C4, C2) či lektinové cesty (MBL či fikoliny v komplexu s MASP-1 váží relevantní cukerné molekuly a aktivují MASP-2, který štěpí C2 a C4 za vzniku C3-konvertázy). Naopak cesta alternativní je intaktní (1).

Nositelé homozygotní mutace mohou být zcela klinicky asymptomatictí (7). Naopak klinický význam mutace mohou zvyšovat další přidružené humorální deficity, především snížené sérové koncentrace IgG2, IgG4 a IgA (18, 19).

Spektrum možných patogenů a typy onemocnění popisuje švédská studie čítající 40 osob z 33 rodin. U 23/40 (57,5 %) udává anamnézu

invazivní infekce (zejména septikemie, meningitidy s dominujícím patogenem *Streptococcus pneumoniae*), u 12/40 (30 %) opakovaně. 19/40 (47,5 %) prodělalo minimálně jednu pneumonii a opakující se pneumonie byly hlášeny u 10/40 (25 %). Opakující se infekce se vyskytovaly zejména v dětském věku (7). Převahu pneumokokových infekcí nad meningokokovými 75 % vs 13 % potvrzuje i další evropská studie z roku 2015 (22 nemocných), demograficky zahrnující nemocné z Velké Británie, ČR, Německa, Maďarska, Španělska, Turecka a Srbska (8). Kromě meningitid, pneumonií a septikemií byly popsány i artritidy, osteitidy a otitidy (7, 18, 20–22).

Přibližně 10–30 % nositelů rozvine v průběhu života autoimunitní komplikace, především SLE, či jeho izolované kožní formy, event. revmatoidní artritidu, dermatomyozitidu, Henoch-Schoenleinovu purpuru, membranoproliferativní glomerulonefritidu či vaskulitidu (9–11). Predominantně bývají postiženy ženy, stejně jako u nemocných se SLE bez přítomného deficitu KS. Tíže orgánových komplikací u C2 deficitu se výrazně neliší od běžné SLE populace (10). Lintner et al udává častější propuknutí onemocnění v dětském věku, avšak s mírnějším průběhem, klinicky dominující fotosenzitivitou, pozitivní rodinnou anamnézou. Anti DNA protilátky bývají negativní, naopak typický je zrnitý typ imunofluorescence ANA (těsnější vazba k anti Ro/SSA). Nefropatii pozoroval méně často (23).

Příčinná **léčba poruch komplementového systému** není zatím dostupná. Nejsou k dispozici jednotná léčebná doporučení. Léčba autoimunitních komplikací se neliší od nemocných bez komplementového deficitu. V léčbě deficitu C1 inhibitoru se uplatňuje substituce přirozeným či rekombinantním C1 inhibitorem anebo blokáda bradykininových receptorů (icatibant) (15).

V léčbě HUS způsobeného komplementovým deficitem je indikován eculizumab (monoklonální IgG2 protilátka vázající se na C5 složku komplementu inhibující tak aktivaci terminální části komplementu) (14).

Z preventivních antiinfekčních opatření je doporučována vakcinace a dlouhodobá antibiotická profylaxe. Obecně je doporučována vakcinace proti meningokokům a pneumokokům, s výhodou je užití polysacharidového antigenu konjugovaného na proteinový nosič, i když u řady nemocných je i odpověď na polysacharidový antigen v dostatečné míře zachována (24).

Evropská studie porovnávající přístup k antibiotické profylaxi na Britských ostrovech a na kontinentu (profylaxe hojně užívaná zejména ve Velké Británii) a shrnující dostupná retrospektivní data stran preventivních vakcinací nevedla k uspokojivým závěrům v tomto směru. Ve sledované skupině nemocných nebyly oba tyto léčebné postupy provázeny signifikantním poklesem infekčních příhod, byť se zdálo, že po stanovení diagnózy frekvence infekcí poklesla (8). Výsledky mohly být ovlivněny řadou faktorů.

Z dlouhodobého hlediska problematiku hodnocení efektivity vakcinace znesnadňuje nemožnost optimálně měřit vakcinační odpověď se stanovením míry protektivity. Dostupnost vakcín s vazbou na proteinový nosič je otázkou až posledních let. Dlouho nebyla dostupná vakcinace proti *Neisseria meningitidis* typu B. Navíc nelze vyloučit možnost infekce i méně častými sérotypy. K ozřejmění je vhodné provést prospektivní studie.

Poslanecká sněmovna ČR schválila dne 30. 6. 2017 novelu zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, kde v části věnované hrazeným službám (§ 30), dochází ke změnám a k rozšíření úhrady vybraných očkovaní ze zdravotního pojištění. Nově se zavádí úhrada očkovaní u vybraných, chronicky nemocných, rizikových skupin pacientů bez ohledu na věk. Jedná se o úhradu očkovaní proti invazivním meningokokovým onemocněním, pneumokokovým onemocněním, onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* typu b a proti chřipce u pacientů s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny, pacientů po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk, pacientů se závažným primárním nebo sekundárním imunodeficitem nebo pacientů po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci (25).

K očkovaní proti invazivním meningokokovým onemocněním jsou Evropskou lékovou agenturou (EMA) registrovány a jsou v ČR k dispozici dvě konjugované tetravalentní vakcíny obsahující antigeny 4 séro skupin meningokoka A, C, W, Y (Men A, C, W, Y vakcína) a 2 rekombinantní vakcíny obsahující antigeny meningokoka séro skupiny B (MenB4C a MenB-FHbp vakcína). U Men A, C, W, Y vakcíny byla prokázána ochrana

nejen proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému těmito 4 séro skupinami, ale i proti nosičství meningokoků těchto séro skupin. K zabezpečení co nejširšího séro skupinového pokrytí se doporučuje v ČR očkovaní s využitím jak Men A, C, W, Y, tak Men B vakcín. Aplikace obou vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst. Při simultánní aplikaci je možné očekávat vyšší reaktogenitu vakcín. K udržení dlouhodobé imunity je v některých případech doporučeno přeočkovaní (26).

Závěr

Klinické projevy homozygotního deficitu C2 složky komplementu mohou být vysoce variabilní od zcela asymptomatických jedinců až po komplikované stavy provázené závažnými infekčními komplikacemi. Diagnostika až v dospělém věku není nijak výjimečná. Kauzální léčba neexistuje. Obecně je doporučováno preventivní očkovaní v součinnosti s vakcinačními centry. V indikovaných případech pak využít dlouhodobou antibiotickou profylaxi. Rutinní by mělo být aktivní vyhledávání autoimunitních komplikací.

LITERATURA

1. Krejsek J, Andrýs C. Komplementový systém. In: Krejsek J, Andrýs C. Krčmová I Imunologie člověka. 1. Vydání. Hradec Králové, nakladatelství Garamond s. r. o., 2016, 78–86.
2. Ferencik M, Rovenský J, Shoenfeld Y et al. Komplementový systém. In: Imunitní systém - informace pro každého. 1. Vydání. Praha: Grada Publishing 2015: 48–51.
3. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) – diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* 2011; 51: 61–70.
4. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Ten RM. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency. Variant alleles in a midwestern population of the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 134–138.
5. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014; 61: 110–117.
6. Šrotová A, Litzman J, Rumlarová Š, et al. Recurrent meningitis and inherited complement deficiency. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2016; 65: 238–242.
7. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 23–34.
8. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. *J Clin Immunol* 2015; 35: 199–205.
9. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000; 76: 227–324.
10. Agnello V Association of systemic lupus erythematosus and SLE-like syndromes with hereditary and acquired complement deficiency states. *Arthritis Rheum* 1978; 21: (Suppl. 5): 146–152.
11. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 23–34.
12. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol* 2015; 67: 3–11.
13. Zhao W, Ding Y, Lu J, et al. Genetic analysis of complement pathway in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2018 (doi: 10.1093/ndt/gfy033, ahead of print).
14. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3: 34–45.
15. Mauer M, Magert M, Ansotegui J, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; doi:10.1111/all.13384.
16. Johnson CA, Densen P, Hurford jr. RK et al. Type I human complement C2 deficiency. A 28-base pair gene deletion causes skipping of exon 6 during RNA splicing. *J Biol Chem* 1992; 267: 9347–9353.
17. Yu CY. Molecular genetics of the human MHC complement gene cluster. *Exp Clin Immunogenet* 1998; 15: 213–230.
18. Litzman J, Freiburger T, Bartonková D, et al. Early manifestation and recognition of C2 complement deficiency in the form of pyogenic infection in infancy. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 274–277.
19. Alper CA, Xu J, Cosmopoulos K, et al. Immunoglobulin deficiencies and susceptibility to infection among homozygotes and heterozygotes for C2 deficiency. *J Clin Immunol* 2003; 23: 297–305.
20. Gaschnigard J, Levy C, Chrabieh M. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; 59: 244–251.
21. Attwood JT, Williams Y, Feighery C. Impaired IgG responses in a child with homozygous C2 deficiency and recurrent pneumococcal septicaemia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 2001; 90: 99–101.
22. Hussain A, Prasad KSRK, Bhattacharyya D, et al. C2 deficiency primary meningococcal arthritis of the elbow by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a 12-year old girl. *Infection* 2007; 35: 287–288.
23. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, et al. Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2016; 7: 36.
24. Brodzski N, Skattum L, Bai X, et al. Immune responses following meningococcal serogroups A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine* 2015; 33: 1839–1845.
25. <http://www.vakcinace.eu/aktuality/archiv-aktualit>
26. <http://www.vakcinace.eu/doproceni-a-stanoviska> (Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkovaní proti invazivním meningokokovým onemocněním.)

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo E-2

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. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
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 nenese 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 Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN®

Cardiovascular

