

Vnitřní lékařství

3

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: KARDIOLOGIE

Lokální trombolýza v léčbě pacientů s hlubokou žilní trombózou: proč, komu a jak?

„All-in-one“ koncept funkčně vedené revaskularizace myokardu v katetizační laboratoři

Prodlužování agresivní antitrombotické léčby po infarktu myokardu: proč, komu a jakou léčbu vybrat?

Jsou inhibitory protonové pumpy účinným a bezpečným lékem nejen v profylaxi
gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě?

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Psychické reakce nemocných na negativní informaci typu: „Máte maligní nemocnění“

KAZUISTIKA

Prvé případy geneticky potvrdené kongenitální hnačky so stratou chloridov na Slovensku

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Euvascor – časná intervence u hypertonika s dyslipidemií, resp. dyslipidemika
s hypertenzií (fixní kombinace atorvastatinu a perindoprilu)

Obsahuje
i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

PRESTARIUM® NEO COMBI

perindopril arginin/indapamid



Na vaší volbě záleží S DOPORUČENÝM DIURETIKEM – INDAPAMID¹



Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM® NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg:

- PRESTARIUM NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a PRESTARIUM NEO COMBI 10 mg/2,5 mg je kombinací dlouhodobě působícího inhibitory ACE s diuretikem. **Složení**:** Jedna potahovaná tableta obsahuje perindoprilum argininum 5 mg, resp. 10 mg, odpovídající 3,395 mg, resp. 6,79 mg perindoprilu, a indapamidum 1,25 mg, resp. 2,5 mg. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Terapeutické indikace**:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých; preparát Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem. Preparát Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podávaným současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání**:** Jedna tableta přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg, resp. 10 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. **Starší pacienti:** Prestarium Neo Combi 1 tableta denně. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: můžou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: kreatinin v plazmě musí být přizpůsobený ve vztahu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. **Porucha funkce ledvin:** provádí se pravidelná kontrola kreatininu a draslíků. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg: Clearance kreatininu (CrCl) > 60 ml/min není nutná úprava dávkování. CrCl 30–60 ml/min doporučuje se zahájit léčbu vhodnou dávkou kombinace jednotlivých monokomponent. CrCl < 30 ml/min léčba je kontraindikována. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: CrCl < 60 ml/min léčba je kontraindikována. **Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg:** CrCl < 60 ml/min léčba je kontraindikována. **Kontraindikace**:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné inhibitory ACE, na sulfonamidový nebo na kteroalkol pomocnou látku. Angioedém v anamnéze (Quinckeho edém) ve spojitosti s podáním ACE inhibitorů (viz bod upozornění). Hereditární/idioopatický angioedém. **Současné užívání přípravku Prestarium Neo Combi s přípravky obsahujícími alicikiren** u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²). **Hypokalemie:** Závažná porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg. **Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin** (CrCl < 60 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg. **Hepatická encefalopatie:** Závažná porucha funkce jater. **Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem** (viz bod Interakce a Zvláštní upozornění*). **Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se zapomě nabitým povrchem** (viz bod Interakce*). **Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny** (viz bod Zvláštní upozornění*). **Nedoporučuje se v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku způsobujícími torsades de pointes** (viz bod Interakce). **Druhý a třetí trimestr těhotenství a během kojení** (viz bod Fertilita, těhotenství a kojení). **Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností preparát nemá být používán u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.** **Upozornění**:** **Zvláštní upozornění:** **Nedoporučuje se současně podávání s lithiem, s draslík šetrnými diuretiky a solemi draslíků.** **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proto se duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo alicikrenu nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádu považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. **Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II** nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutrocytopenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie:** používání s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alupurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). **Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:** okamžitě vysazení léčby a monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory tMOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). **Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému.** Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. **Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. rasekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému.** Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. rasekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi během desenzibilizační léčby jedním blankodýchávkou (věčky, vosy). Prestarium Neo Combi má být s opatrností používáno u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemá být podáváno u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. Je možné těmto reakcím předjetí dočasným vysazením inhibitory ACE alespoň na 24 hodin před léčbou. **Anafylaktoidní reakce během aterýzy LDL** pomocí dextran-sulfátu: vzácné se vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předjetí dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce u pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán:** použít jinou membránu nebo jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** okamžitě ukončení léčby, v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu. **Hepatická encefalopatie:** ukončení léčby. **Fotosenzitivita:** ukončení léčby. **Porucha funkce ledvin:** v případě funkční renální insuficience bez zjevných stávajících renálních lézí má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku. Běžné lékařské profylaktiky zahrnují sledování hladin draslíků a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. **Nedoporučuje se v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny. Opotření pro použití:** **Porucha funkce jater:** ukončení léčby v případě žloutenky nebo elevace jaterních enzymů. **Vzácné, podání inhibitory ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí.** **Porucha funkce ledvin:** léčba má být zastavena a případně znovu započata buď v nižší dávce anebo podáním pouze jedné ze složek přípravku; doporučeno časté sledování hladin draslíků a kreatininu. **Renovaskulární hypertenze:** léčba má být zahájena na nemocničním lůžku, a máj být sledována funkce ledvin a hladiny draslíků. **Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience v případě srdeční insuficience:** zahájení léčby pod lékařským dohledem s nížší úvodní dávkou. **Etnické rozdíly:** vyšší výskyt angioedému a zejména méně účinný na snížení krevního tlaku u černochů populace ve srovnání s bělochy. **Městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascites:** léčba má být zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována. **Náhla hypotenze při preexistující depleci sodíku (zejména při stenóze renální arterie):** po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek. **Závažné srdeční selhání (stupeň IV)/srdeční insuficience:** zahájení léčby pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. **Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:** používat s opatrností u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory. **Ateroskleróza:** zahájení léčby nízkou dávkou u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrální oběhovou nedostatečností. **Suchý kašel.** **Hladiny draslíků:** pravidelné monitorování. **Hyperkalemie:** v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věku > 70 let, diabetu mellitu; zahájení léčby pod lékařským dohledem s nížší úvodní dávkou, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolické acidozy a souběžné užívání draslík šetrných diuretik a soli draslíků nebo v případě pacientů užívajících jiné léky související se zvýšením hladiny draslíků v séru je doporučeno časté monitorování hodnot draslíků v krvi; může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. **Hypokalemie:** vysoké riziko pro starší pacienty a/nebo podvýživné jedince, cirhotické pacienty s edémem a ascites, koronární a srdečně selhávající pacienty a pacienty s dlouhým QT intervalem; častější monitorování je nezbytné nutně ve všech těchto případech; napomáhá rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hladiny sodíku:** nutno stanovit ještě před zahájením léčby; sledování hladin sodíku může být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou. Prestarium Neo Combi 5mg/1,25 a Prestarium Neo Combi 10mg/2,5mg obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“ **. **Hyponatremie** s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. **Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze (výskyt a stupeň tohoto jevu je malý).** **Hyperkalcemie:** přerušit léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek. **Hyperurikemie:** zvýšená tendence k záchvatům dny. **Anestezie:** jeden den před operací je doporučeno přerušit léčbu. **Dědičná porucha intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktáza/malabsorbce:** preparát nemá být podáván. **Diabetici:** v případě hypokalemie by měla být pečlivě monitorována glykemie. U pacientů s inzulín-dependentním diabetem mellitem není léčba přípravkem Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg vhodná, protože, má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nížší úvodní dávkou. **Etnické rozdíly:** vyšší výskyt angioedému a zejména méně účinný na snížení krevního tlaku u černochů populace ve srovnání s bělochy. **Pediatická populace:** účinnost a snášenlivost nebyla stanovena. **Sportovci:** může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů. **Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným komorovým úhlem:** primární léčbu je okamžitě ukončení užívání léku. **Okamžitá léčba nebo chirurgický zákrok se zvažují, pokud zůstává nitrooční tlak nekontrolovatelný. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem mohou být alergie na sulfonamidy nebo penicilin v anamnéze. **Interakce**:** **Kontraindikace:** alicikren (u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba sakubitrilu/valsartanu. **Nedoporučovaná kombinace:** alicikren (u jiných pacientů než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin), lithium, kalium šetrná diuretika a soli draslíků, současné užívání inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kotrimoxazol (zvýšené riziko hyperkalemie). **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), antidiabetika, léky vyvolávající torsades de pointes, léky snižující hladiny draslíků, draslík šetrnými diuretika, digitalisové přípravky, rasekadotril, inhibitory tMOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), aluporinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivní na aluporinol). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, antihypertenziva a vazodilatancia, aluporinol, cytotatika a imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid nebo tetrasaktid, anestezika, gliptiny, symptomatologika, injekce zlata, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (a jeho soli), cyklosporin, takrolimus. **Fertilita, těhotenství a kojení**:** **Nedoporučuje se** během prvního trimestru těhotenství. Je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**:** **Schopnost řídit a obsluhovat stroje při užívání přípravku může být snížena. **Nežádoucí účinky**:** Časté:** hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické), u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím), parestezie, bolest hlavy, dysgeuzie, astenie, závratě, vertigo, zhoršení zraku, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, průjem, vyrážka, pruritus, makulopapulární vyrážka, svalové křeče. **Méně časté:** eziofílie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie změny nády, poruchy spánku, somnolence, synkopa, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém kopřivka, purpura, hyperhidróza, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, renální insuficience, erektilní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** zhoršení psoriázy, únavu, zvýšená hladina bilirubinu a jaterních enzymů v krvi. **Velmi vzácné:** nitridita, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, pancytopenie, hyperkalcemie, zmatenost, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), angina pectoris a infarkt myokardu (možné sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů), eziofílní pneumonie, pankreatitida, hepatitida, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu akutní renální selhání. **Není známo:** Raynaudův fenomén **, torsades de pointes (potenciálně fatální), hepatální encefalopatie (v případě jaterní insuficience), myopie, rozmanité vidění, možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematosid, EKG - prodloužený QT interval, zvýšená hladina glukózy a kyseliny močové v krvi, deplece draslíků s hypokalemii, zvláště závažná u určitých vysoce rizikových skupin pacientů. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekce antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování**:** **Farmakologické vlastnosti**:** Prestarium Neo Combi je kombinovaný preparát obsahující perindoprilum a indapamidum, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, derivátu sulfonamidů, farmakologicky řazenému k thiazidovým diuretikům, s antihypertenzním účinkem na systolický a diastolický arteriální tlak v poloze vleže i vpravo. **Uchovávání:** Uchováváje v dobře uzavřené tubě, aby byl preparát chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** 58/502/06-C (5 mg/1,25 mg), 58/215/09-C (10 mg/2,5 mg). **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2019 pro silu 5 mg/1,25 mg, 21. 7. 2019 pro silu 10 mg/2,5 mg. **Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.** Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 307, www.servier.cz *pro úplnou informaci si prosím přečtete celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Prestarium Neo Combi**

Reference: 1. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSCh 2017.

Servier s. r. o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1
tel: +420 222 118 111, www.servier.cz



Vnitřní lékařství v době koronavirové

V letošním roce jsme přišli s novou podobou časopisu „Vnitřní lékařství“ s vydavatelem Solen, s. r. o. Naší snahou je přinést čtenářům nejnovější poznatky ze všech oborů vnitřního lékařství, protože vnitřní lékařství je mezioborové a právě komplexnost a širší záběr interny činí z tohoto medicínského oboru jednu z nejzajímavějších, nejnáročnějších, ale také nejkrásnějších medicínských disciplín.

Po vydání prvních dvou čísel, a troufnu si říci, velmi zdařilých, jsme se náhle ocitli v době koronavirové infekce, která přinesla velké změny do pracovních a soukromých životů nás všech. Donutila nás zrušit mezinárodní i naše kongresy, konference, semináře, přednášky, donutila nás omezit chod ambulancí, nemocnic, operace plánovaných pacientů a vedla k celé řadě nutných opatření. Zasáhla také výrazně do výuky, zkoušek na lékařských fakultách, vyskytly se potíže se zahraničními studenty, ale zasáhla i do výuky středních zdravotnických škol. Pandemie nás zastihla více či méně nepřipravené. A tak všichni doufáme, že se situace s nástupem jarních a letních měsíců zklidní, ale nevíme, zda nepříjde druhá vlna s podzimem. Přejeme všem nemocným lékařům a ostatním zdravotníkům, kteří neměli to štěstí a bohužel onemocněli, brzké uzdravení.

Na druhé straně, možná najdeme na aktuální situaci i něco pozitivního pro náš časopis, třeba budou mít lékaři více času na přečtení zajímavých informací.

Hlavním tématem tohoto čísla je kardiologie. Požádali jsme přední české odborníky o přehledná sdělení z klinické praxe. Originální práce je zaměřena na adherenci k principům kardiiovaskulární prevence u osob s vysokým rizikem a dále čtyři články týkající se lokální trombolýzy u pacientů s hlubokou žilní trombózou, dále je to koncept funkčně vedené revaskularizace myokardu v katetizační laboratoři, prodlužování antitrombotické léčby po infarktu myokardu a inhibitory protonové pumpy při antitrombotické léčbě. Autorům se patří poděkovat za pečlivě připravené články. Další část je věnována přehledným sdělením, v sekci HOT-LINE najdeme poslední poznatky o arteriální hypertenzi a infekci COVID-19. Zajímavá je kazuistika a farmakologický profil Euvascoru. Informujeme o studii COMPASS, a cílových hodnotách krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Diferenciálně diagnostické okénko je tentokrát věnováno hepatorenálnímu syndromu. Nechybí recenze knih a společenská rubrika. Nezbyvá než popřát vám hodně zdraví a těšit se na vás na společných akcích, které připravuje, a doufám, že se uskuteční, výbor České internistické společnosti.

Příjemné a zajímavé čtení 3. čísla Vnitřního lékařství, vám v letošním neobvyklém, ale přesto krásném jarním čase přeje

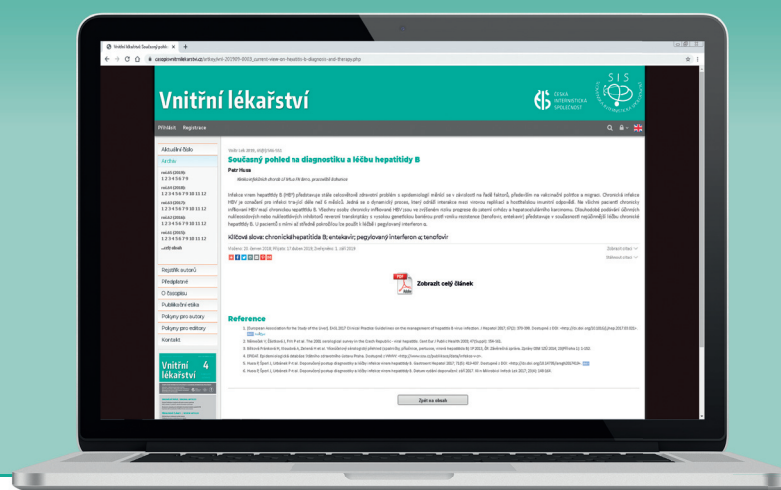
Mirek Souček

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



ÚVODNÍK / EDITORIAL

Vnitřní lékařství v době koronavirové

Miroslav Souček - - - - - 139

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Adherence k principům kardiovaskulární prevence u osob s vysokým rizikem

Adherence to cardiovascular prevention principles in subjects at high risk
Otto Mayer Jr., Jan Bruthans, Julius Gelžinský, Markéta Mateřánková, Štěpán Mareš,
Veronika Svobodová, Jitka Seidlerová, Renata Cífková, Jan Filipovský

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Lokální trombolýza v léčbě pacientů s hlubokou žilní trombózou: proč, komu a jak?

Local thrombolysis for deep vein thrombosis: why, for whom and how?
Martin Radvan, Jakub Hustý, Alena Floriánová, Kateřina Hořáková, Petr Kala - - - - - 146

„All-in-one“ koncept funkčně vedené revaskularizace myokardu v katetrizační laboratoři

„All-in-one“ concept of functional myocardial revascularization in the cathlab
Tomáš Kovárník, Petr Kala - - - - - 152

Prodlužování agresivní antitrombotické léčby po infarktu myokardu: proč, komu a jakou léčbu vybrat?

Long term antithrombotic therapy after myocardial infarction: why, to whom and which one?
Ivo Varvařovský - - - - - 160

Jsou inhibitory protonové pumpy účinným a bezpečným lékem nejen v profylaxi gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě?

Are proton pump inhibitors an effective and safe drug not only in the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in antithrombotic treatment?
Jan Bultas - - - - - 169

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Psychické reakce nemocných na negativní informaci typu: „Máte maligní onemocnění“

Psychical reaction of patients to the negative information on cancer diagnosis
Zdeněk Adam, Jeroným Klimeš, Zdeněk Boleloucký - - - - - 182

Čo sa skrýva za autoinflamáciou?

What is hidden behind autoinflammation?
Katarína Hrubíšková, Miloš Jeseňák, Juraj Payer

Postižení srdce při hypereozinofilii

Cardiac involvement in hypereosinophilia
Lenka Roblová, Petr Kuchynka, Jan Kuchař, Tomáš Paleček

Přehled psychologických problémů, které mohou vzniknout při anebo po diagnóze a léčbě maligní choroby

Overview of psychological problems accompanying cancer
Jeroným Klimeš, Zdeněk Adam, Zdeněk Boleloucký, Luděk Pour

Význam dechových testů k hodnocení jaterních funkcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Importance of breath tests for the evaluation liver function in patients with chronic kidney disease
Nikola Mejzlíková, Karolína Krátká, Miluše Vejvodová, Pavla Libicherová, Nikola Uzlová, Jana Vránová, Ivan Rychlík

Síla diosminu pro pevné a pružné žíly!

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DIOZEN 500 MG POTAHOVANÉ TABLETY

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

Určeno pro odbornou veřejnost.

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

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

ZENTIVA

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

HOT-LINE / HOT-LINE

E Arteriální hypertenze a infekce COVID-19: Stručný komentář
Arterial hypertension and COVID-19 infections: A brief commentary
Jiří Widimský

E Distanční léčba diabetu: Co mohou pacient, lékař a sestra zvládnout na dálku?
Distant diabetes care: what can the patient, nurse and patient do
František Saudek, Klára Picková

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Prvé prípady geneticky potvrdenej kongenitálnej hnačky so stratou chloridov na Slovensku
The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia
Ludmila Podracká, Mária Chochoľová - - - - - 186

E Stresová kardiomyopatia vyprovokovaná netypickou situáciou
Stress cardiomyopathy provoked by an atypical situation
Katarína Bobocká, Olga Jurkovičová, Branislav Líška, Slavomíra Filipová

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Euvascor – časná intervence u hypertonika s dyslipidemií, resp. dyslipidemika s hypertenzií (fixní kombinace atorvastatinu a perindoprilu)
Euvascor – early intervention of hypertension and dyslipidaemia (dual combination of atorvastatin and perindopril)
Lukáš Zlatohlávek- - - - - 190

INFORMACE / INFORMATION

Rivaroxaban ve studii COMPASS
Rivaroxaban in COMPASS trial
Filip Šustr, Miroslav Souček - - - - - 197

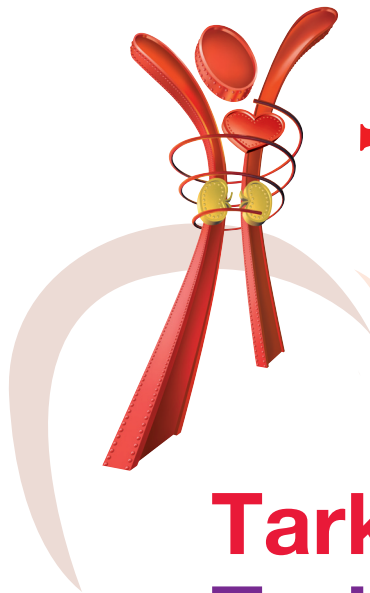
DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Jaké jsou cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?
What are the blood pressure targets for patients with chronic kidney disease?
Ivan Rychlík, Petra Bachroňová, Anna Maršáková, Lidmila Francová, Karolína Krátká - - - - - 200

E Proteinurie z pohledu internisty
Proteinuria from an internist's point of view
Jan Vachek, Adéla Maříková, Kateřina Oulehle, Oskar Zakiyanov, Vladimír Tesař

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

E Hepatorenální syndrom – update 2020
Hepatorenal syndrome – update 2020
Karolína Krátká, Pavla Libicharová, Nikola Mejzlíková, Ivan Rychlík



TARKKA®

verapamili hydrochloridum a trandolaprilum

Tarka 180/2 mg tbl.

Tarka 240/4 mg tbl.

tablety s řízeným uvolňováním

Kombinace trandolapril/verapamil SR:

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

Vaše
srdeční
záležitost

* ve srovnání se skupinou léčenou atenolem

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

Složení: Verapamili hydrochloridum 180 mg, resp. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, resp. 4 mg v 1 tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak byl normalizován podáváním jednotlivých složek ve stejném poměru dávek, nebo u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku samotným trandolaprilem nebo verapamilem.

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

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

TAR-0319-811

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

RECENZE / REVIEW

E Zpráva o nové knize: Miroslav Souček, Petr Svačina a kol.: Vnitřní lékařství v kostce

New book report: Miroslav Souček, Petr Svačina a kol.: Vnitřní lékařství v kostce

Jiří Ehrmann

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

E Profesorka MUDr. Sylvie Opatrná, PhD. – in memoriam (1959–2020)

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, PhD. – in memoriam (1959–2020)

Katarína Derzsiová

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



Připravujeme do Vnitřního lékařství

2020

4

- Gastrointestinální a jaterní projevy nemocí přenášených klíšťaty
- Novinky v léčbě žilního tromboembolismu u onkologických pacientů
- Syndrom diseminované intravaskulární koagulace – DIC
- Súčasná možnosť liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov
- Krvácení do GIT při portální hypertenzi
- Sekundárna prevencia po akútnom koronárnom syndróme
- Akutní plicní embolie ve zkratce



VYJDE
V ČERVNU

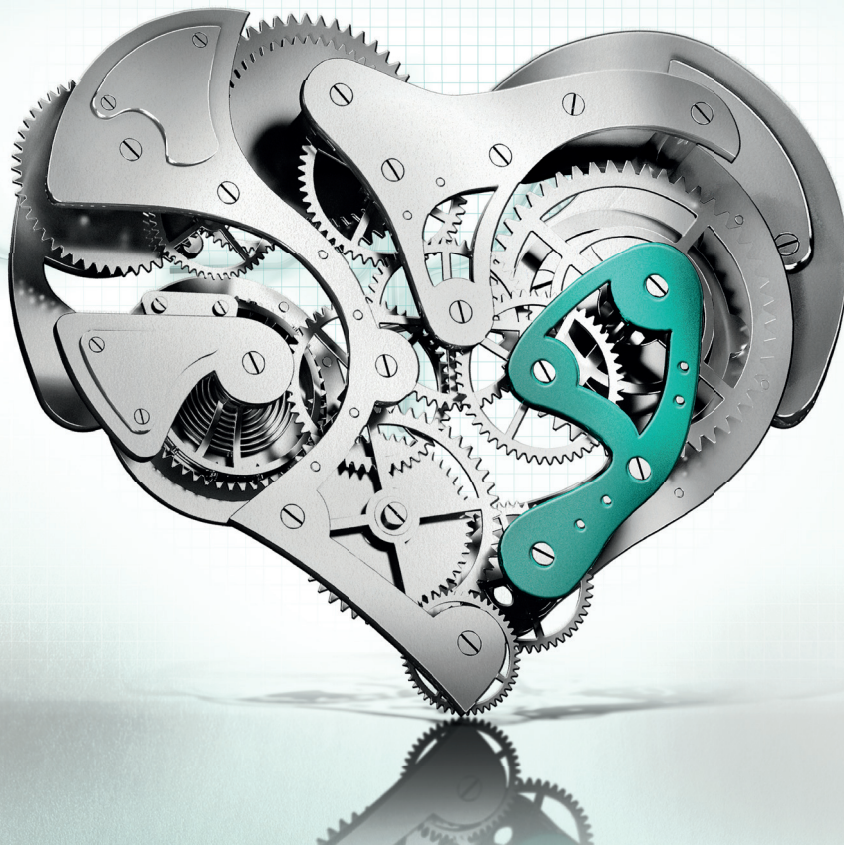
BIXEBRA[®]

Potahované tablety
5 mg a 7,5 mg

ivabradinum

Velké **112** tabletové balení.¹

Bez doplatku pro pacienta.²



FREKVENCE SRDCE OPĚT PEVNĚ V RUCE

BIXEBRA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Bixebra 5 mg, Bixebra 7,5 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje ivabradinum 5 mg nebo 7,5 mg (což odpovídá ivabradinu hydrochloridum 5,390 mg nebo 8,085 mg). **Indikace:** Ivabradin je indikován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ischemickou chorobou srdeční s normálním sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min. Ivabradin je indikován: u dospělých, u kterých nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány betablokátory nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru. Ivabradin je indikován u chronického srdečního selhání NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem, jejichž srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována. **Dávkování a způsob podání:** Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris: U pacientů ve věku do 75 let nemá úvodní dávka ivabradinu překročit 5 mg 2x denně. Pokud je pacient nadále symptomatický, dobře toleruje úvodní dávku a klidová srdeční frekvence zůstává vyšší než 60 tepů za minutu, po 3 až 4 týdnech léčby je možno dávku zvýšit na následující vyšší dávku u pacientů léčených 2,5 mg 2x denně nebo 5 mg 2x denně. Udržovací dávka nemá překročit 7,5 mg 2x denně. Pokud do 3 měsíců od zahájení léčby nedojde ke zlepšení symptomů anginy pectoris, léčba ivabradinem má být ukončena. Pokud se během léčby tepová frekvence v klidu sníží pod 50 tepů/min nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii jako závratě, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů až na nejnižší dávku 2,5 mg 2x denně (půl 5mg tablety 2x denně). Léčba chronického srdečního selhání: Léčba má být zahájena pouze u pacientů se stabilním srdečním selháním. Obvyklá doporučená úvodní dávka ivabradinu je 5 mg 2x denně. Po 2 týdnech léčby může být dávka zvýšena na 7,5 mg 2x denně, pokud je klidová srdeční frekvence trvale vyšší než 60 tepů/min nebo snížena na 2,5 mg 2x denně (polovina 5mg tablety 2x denně), pokud je klidová srdeční frekvence trvale nižší než 50 tepů/min, nebo při výskytu symptomů vztahujících se k bradykardii jako závratě, únava nebo hypotenze. Je-li srdeční frekvence mezi 50 až 60 tepů/min, má být udržována dávka 5 mg 2x denně. U pacientů ve věku 75 let nebo více má být zvažována nižší úvodní dávka (2,5 mg 2x denně, tj. půl 5mg tablety 2x denně), před titrací dávky, pokud je to nezbytné. Údaje od pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min nejsou k dispozici. Ivabradin proto má být u této populace používán s opatrností. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater má být ivabradin užíván s opatrností. Použití ivabradinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost ivabradinu u léčbě chronického srdečního selhání u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Tablety se užívají 2x denně perorálně, během jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klidová tepová frekvence před léčbou pod 70 tepů za minutu. Kardiogenní šok. Akutní infarkt myokardu. Těžká hypotenze ($< 90/50$ mmHg). Těžká porucha funkce jater. Sick sinus syndrom. Sino-atriální blokáda. Nestabilní nebo akutní srdeční selhání. Závislost na kardiostimulátoru. Nestabilní angina pectoris. AV blokáda 3. stupně. Kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4 jako azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolidová antibiotika (klaritromycin, erythromycin per os, josamycin, telitromycin), inhibitory HIV proteázy (nefinavir, ritonavir) a nefazodon. Kombinace s verapamilem nebo diltiazemem, což jsou středně silné inhibitory CYP3A4 snižující srdeční frekvenci. Těhotenství, kojení a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Ivabradin je indikován pouze k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris, protože nemá příznivý vliv na kardiovaskulární výsledky (např. infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí). Před zahájením léčby a u pacientů u nichž se uvažuje o titraci dávky je třeba zvážit opakované měření srdeční frekvence. Ivabradin není účinný v léčbě nebo prevenci srdečních arytmií a pravděpodobně ztrácí svou účinnost, pokud se objeví tachyarytmie. Ivabradin tedy není doporučován u pacientů s fibrilací síní nebo jinými srdečními arytmiemi, které zasahují do funkce sinusového uzlu. Pacienti s chronickým srdečním selháním s poruchami intraventrikulárního vedení (blokáda levého Tawarova raménka, blokáda pravého Tawarova raménka) a komorovou dysynchronií mají být pečlivě sledováni. Ivabradin není doporučován u pacientů s AV blokádou 2. stupně. Léčba ivabradinem nesmí být zahájována u pacientů s klidovou tepovou frekvencí před léčbou pod 70 tepů za minutu. Pro zvažování léčby ivabradinem musí být srdeční selhání stabilní. Použití ivabradinu se nedoporučuje bezprostředně po cévní mozkové příhodě. Ivabradin ovlivňuje retinální funkci. U pacientů s mírnou až středně těžkou hypotenzí má být ivabradin používán s opatrností. Neurgentní DC-kardioverze má být zvažována 24 hodin po poslední dávce ivabradinu. Ivabradin nemá být použit u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval. Je třeba monitorovat krevní tlak. Přípravek Bixebra obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Nedoporučené současné použití: Léčivé přípravky prodlužující QT interval: Kardiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. chinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron). Nekardiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. pimozid, ziprasidon, sertindol, melflochin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenózní erythromycin). Grapefruitová šťáva. Opatrnost při současném použití: Diuretika snižující hladinu draslíku (thiazidová diuretika a kličková diuretika). Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol). Induktory CYP3A4: (např. rifampicin, barbituráty, fenytoin, třezalka tečkovaná). **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají používat během léčby vhodnou antikoncepci. Ivabradin je v těhotenství a během kojení kontraindikován. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky: světlé žvý (zrakové vjemy, tzv. fosfény) a bradykardie. Mezi časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinky patří bolest hlavy, obecně během prvního měsíce léčby; závratě, možná v souvislosti s bradykardií, rozmazané vidění, AV blokáda 1. stupně, komorové extrasystoly, fibrilace síní, neupravený vysoký krevní tlak. **Balení:** 56 nebo 112 potahovaných tablet po 5 mg nebo 7,5 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Datum poslední revize textu SPC: 18. 10. 2018.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d. d., Novo mesto, Slovinsko.

Registrační číslo: Bixebra 5 mg: 41/396/16-C, Bixebra 7,5 mg: 41/397/16-C

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Neplátců veřejná informační služba: tel. /zázn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/leciva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o., Sokolovská 192/79, 180 00 Praha 8 - Karlín, tel. +420 221 115 115, fax +420 221 115 116, www.krka.cz

Odkazy:

1. SPC Bixebra 5 mg a 7,5 mg, www.sukl.cz. 2. Aktuální ceník KRKA platný od 1.4.2020, na vyžádání.



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Lokální trombolýza v léčbě pacientů s hlubokou žilní trombózou: proč, komu a jak?

Martin Radvan¹, Jakub Hustý¹, Alena Floriánová², Kateřina Hořáková², Petr Kala¹

¹Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

²Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno a LF MU, Brno

Přes pokroky minulých desetiletí v terapii i prevenci žilního trombembolismu zůstává tato choroba s incidencí 100–200/100 000 závažným medicínským problémem. Pacienti po prodělané epizodě hluboké žilní trombózy jsou ohroženi rekurencí nebo rozvojem posttrombotického syndromu se zásadním dopadem na kvalitu života. V akutní fázi je antikoagulace a komprese účinná u většiny pacientů. Nejzávažnější klinické stavy však vyžadují úvahu o eskalaci terapie. Chirurgická embolektomie je technicky možná, ale výsledky nejsou zdaleka ideální. Účinnou terapeutickou alternativu tak představují endovaskulární přístupy. Lokální trombolýza pomocí zavedeného katetru je efektivní nejen v situaci akutního ohrožení končetiny. V přehledném článku představujeme indikace této metody, její technické provedení i souhrn výsledků klinických hodnocení.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, lokální trombolýza, trombembolická nemoc, antikoagulace, posttrombotický syndrom, endovaskulární terapie, kavální filtr.

Local thrombolysis for deep vein thrombosis: why, for whom and how?

Despite the progress achieved in prevention and therapy in recent decades, venous thromboembolic disorder still presents medical burden. Incidence is estimated about 100–200/100 000 per year. Patients, who underwent deep vein thrombosis are at risk of recurrence and/or development of post-thrombotic syndrome. Both can affect the quality of life. In acute phase of the disease anticoagulation and compression are effective therapy in most cases. But in severe clinical manifestations escalation of the therapy should be considered. Surgical embolectomy is possible, but complication rate is high. Endovascular approaches are viable option. Catheter directed local thrombolysis is effective not only in situation of limb emergency (phlegmasia). We summarize indications, technical approach and evidence for this specific treatment.

Key words: deep vein thrombosis, local thrombolysis, thromboembolic disease, anticoagulation, postthrombotic syndrome, endovascular therapy, cava filter.

Úvod

Trombembolická nemoc zahrnující hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE) představuje s incidencí 100–200/100 000 za rok závažný zdravotnický a ekonomický problém. Mortalita není zanedbatelná: 10–30 % pacientů s akutním trombembolismem umírá do měsíce od prvních symptomů, přičemž je pouze odhadováno, že až čtvrtina pacientů má jako první symptom plicní embolie náhlou smrt. Třetina pacientů s PE/HŽT prodělá recidivu během následujících 10 let a celá polovina pacientů trpí po prodělané hluboké žilní trombóze posttrombotickým syndromem (PTS) (1).

Spektrum pacientů s HŽT zahrnuje lehké distální formy s postižením nejčastěji bérčovných žil, kde je možná terapie ambulantní: antikoagulace a komprese. Riziko mortality je nízké, efekt terapie zpravidla velmi dobrý. Opačný konec spektra představují nemocní s těžkými projevy obstrukčního šoku a vysokou mortalitou, vyžadující nejnáročnější léčebné postupy a specializovaný komplexní přístup.

V našem přehledovém článku se zaměřujeme na pacienty s hlubokou žilní trombózou, kteří mají závažnější formu onemocnění a kteří dle současného stavu znalostí a našich zkušeností profitují z endovaskulárního přístupu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Radvan, Ph.D., radvan.martin@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(3): 146–151

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2020

Patofyziologie trombózy a posttrombotického syndromu

Řadu faktorů asociovaných s tromboembolickou chorobou popsal již v roce 1856 legendární Rudolf Virchow (1821–1902) (2). Známa triáda (hyperkoagulace, poškození cévní stěny, stáza krve) se však objevuje na scéně pravděpodobně až v roce 1950 (3). Šíření vzniklého trombu pak může být ascendentní při origu vzniku distálně, descendentní při útlaku žilního kmene proximálně, nebo transfasciální při postižení perforátorů. Příkladem descendentní trombózy dolní končetiny je například obstrukce levé ilické žíly při křížení s tepnou spojená s její chronickou traumatizací (May-Thurnerův syndrom) (4) nebo malignita v malé pánvi či retroperitoneu s útlakem cévních svazků. V případě končetiny horní může být příčinou například nitrožilní kanyla či zavedená elektroda, postižení uzlin v axile nebo úžinové syndromy. Pacienti s descendentní formou HŽT jsou kandidáty případných endovaskulárních výkonů navazujících na provedení lokální trombolýzy (viz dále).

Dalším důvodem pro intenzifikaci terapie HŽT je prevence následných komplikací, zejména posttrombotického syndromu. Při jeho vzniku se patofyziologicky uplatňuje nejen přetrvávající obstrukce žíly při její inkompletní rekanalizaci, ale i její inkompetence v případě poškození žilních chlopní – ať už samotnou trombózou, nebo v rámci katetrizační či chirurgické terapie.

Diagnostika hluboké žilní trombózy

Základem diagnostiky je pochopitelně anamnéza a pečlivé klinické vyšetření. Bez zobrazovacích metod se ale neobejdeme. Dominantní modalitou při suspekci na hlubokou žilní trombózu je duplexní ultrazvukové zobrazení žil. V rozsahu třísla – proximální třetina bérce je vysoce senzitivní i specifické (5). Posouzení pánevních žil a vlastní dolní duté žíly je již sonograficky komplikovanější a nezdědka nahrazováno kontrastním CT či MR vyšetřením. Přesné určení rozsahu trombózy je důležité při rozhodování o indikaci kaválního filtru (viz níže), současně může zobrazení poměrů v pánvi i dutině břišní (při IF trombóze) nebo hrudníku (při trombóze v. subclavia) přispět k diagnostice příčiny trombózy.

Cíle endovaskulární léčby

Úkolem endovaskulární terapie je ideálně kompletní zprůchodnění hlubokého žilního systému postiženého orgánu nebo končetiny,

Tab. 1. Indikace, kontraindikace (jedná se o rámcový přehled, každý pacient vyžaduje individuální posouzení a mezioborovou diskuzi se zvážením rizika a potenciálního přínosu terapie)

Indikace	Kontraindikace
Symptomy < 14 dní	Stáří trombózy > 14 dní
Věk < 65 let, prognóza nad 1 rok	> 65 let
Proximální lokalizace	Distální lokalizace
Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení
Chabý efekt konvenční terapie	Velká chirurgie, trauma v posledních 7–10 dnech, poporodní stavy
Phlegmasie	Trombopenie, závažná hepatopatie

zpravidla pomocí lokální farmakologické či mechanické embolektomie (či kombinací obou). Maximální míra rekanalizace je předpokladem regrese klinických potíží, snížení rizika recidivy HŽT, prevencí vzniku žilní hypertenze a posttrombotického syndromu. Chirurgické přístupy nejsou pro dosažení rekanalizace vhodné, neboť při poškození chlopní dochází ke vzniku žilní nedostatečnosti.

Souhrn indikací a kontraindikací lokální trombolýzy uvádíme v tabulce 1.

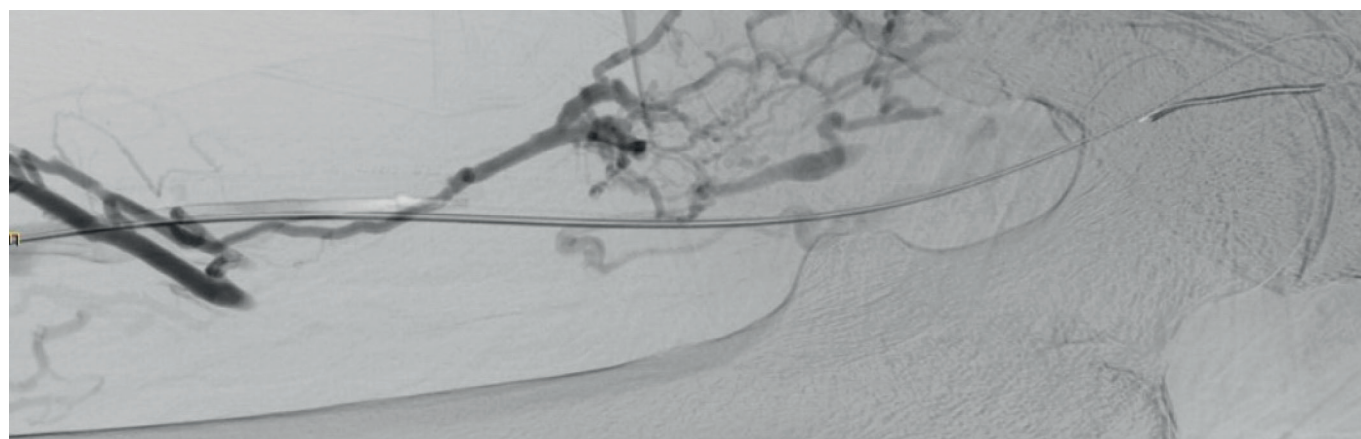
Posttrombotický syndrom

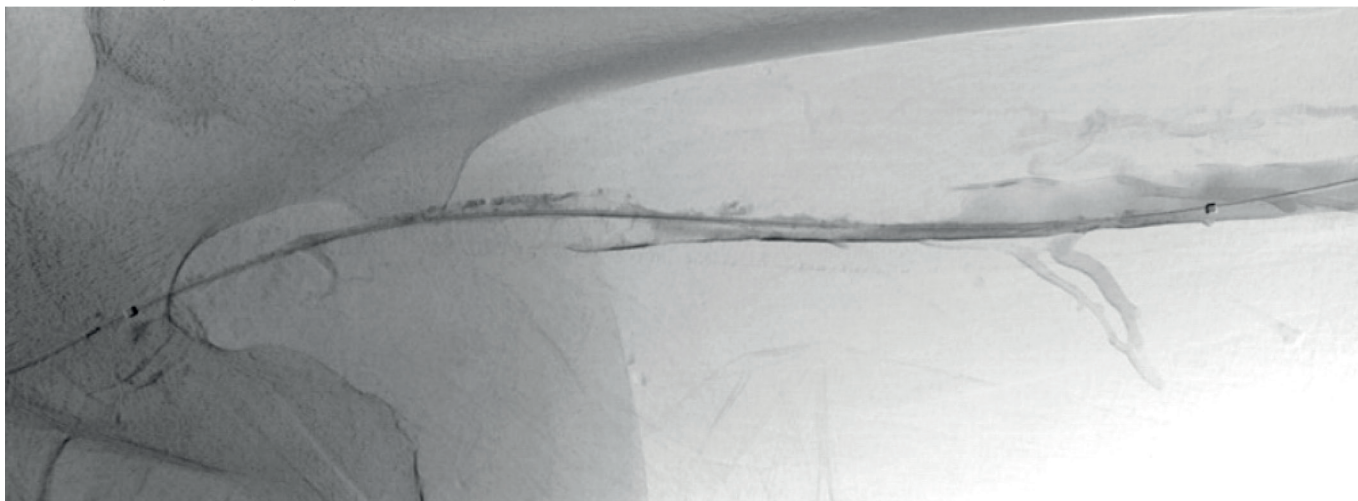
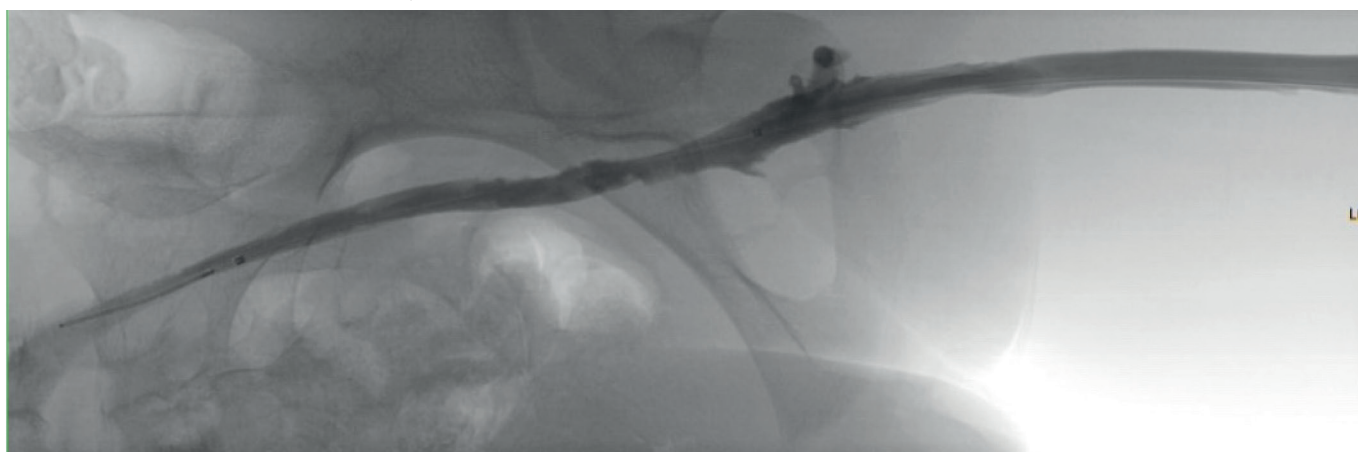
Z pohledu patofyziologie je PTS po atace hluboké žilní trombózy ekvivalentem chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension) po prodělané plicní embolii. Incidence CTEPH se dle literatury pohybuje v širokém rozmezí 0,4–9 % (6), zatímco nějakou formou žilní hypertenze či přímo PTS trpí až polovina pacientů po hluboké žilní trombóze. Nejčastěji se jedná o přetrvávající či recidivující otok postižené končetiny, pocity tíže, bolesti, barevné změny charakteru stasis dermatitidy či dokonce rozvoj žilní bérce ulcerace. Změny se co do závažnosti jistě nedají srovnávat s limitacemi provázejícími CTEPH, nicméně dopady na kvalitu života, zejména při rozvoji PTS v mladém věku, nelze rozhodně bagatelizovat. Závažným postižením trpí až 10 % jedinců po prodělané HŽT (1).

Systémová trombolýza

Přestože je systémová trombolýza v terapii vysoce rizikové plicní embolie u pacientů s absencí kontraindikací efektivní, její role v terapii proximální HŽT je zcela marginální a její podání není indikováno (7, 8). U akutní plicní embolie s obstrukcí proximálního plicního řečiště stačí

Obr. 1. Levostranná ileofemorální trombóza



Obr. 2. Zavedený trombolýtický katetr**Obr. 3.** Rekanalizace ileofemorální trombózy

pouze relativně mírná redukce masy trombu, aby se tento posunul více do periferie, přičemž s každým větvením se souhrnná plocha lumen plicní cirkulace zvětšuje a stupeň obstrukce zmírňuje. Nitrožilně podaná látka je navíc v místě plicnicového trombu ve vysoké koncentraci. Zde je role trombolýzy jasná a efekt léčby promptní. V případě hluboké žilní trombózy se však otvírají kolaterály, průnik trombololytika do nitra vlastního trombu je při necíleném podání omezený a systémové účinky provázené rizikem krvácení naopak značné (9). Účinná látka tak musí být podávána přímo do trombu cestou trombolýtického katetru.

Vlastní provedení lokální trombolýzy

Po zhodnocení indikace i případných kontraindikací a po konzultaci s pacientem, včetně podepsání informovaného souhlasu, je pod ultrazvukovou kontrolou proveden vpich do trombózou postiženého řečiště a po vodiči je zaveden zpravidla 4-5 F sheath. V případě trombózy ileofemorální používáme přístup přes v. poplitea, při trombóze podklíčkové žíly používáme nejčastěji přístup z v. brachialis. Po ověření polohy katetru v žilním systému je provedena venografie k určení rozsahu trombózy a pod kontrolou skioskopie je zaveden hydrofilní vodič ve snaze projít trombem proximálně (Obr. 1). Následně je dle délky postižení volena délka trombolýtického katetru v rozsahu od 5 do 30 cm (Obr. 2). Poté je zahájena vlastní trombolýza. Otvory po stranách trombolýtického katetru je léčivo podáváno přímo do

trombu a je tak zajištěna jeho rychlejší disoluce při omezeném systémovém účinku. Pokud je místo v blízkosti zavedení sheatu rovněž postiženo trombózou, je altepláza podávána i do sheatu. Efekt terapie je po 8–12 hodinách skioskopicky kontrolován, poloha katetru upravována, případně je provedena jeho výměna za vhodnější velikost. Vedle trombololytika (altepláza, 0,01 mg/kg/h s maximální dávkou nepřekračující 1 mg/h) podáváme i kontinuální infuzi nízkomolekulárního heparinu (LMWH, 50–75IU/kg/den dle rizika krvácení), nejčastěji přímo cestou sheatu v postižené žíle. Cílem je během trombolýzy antiXa těsně pod terapeutickou hranicí. Každých 6 hodin jsou prováděny kontroly krevního obrazu, koagulací, včetně antitrombinu III a antiXa. Dávka trombololytika i LMWH je následně upravována. Velmi důležitou je hladina fibrinogenu: při hodnotách pod 1 mg/l je doporučeno trombolýzu přerušit. Dalšími důvody pro přerušování či ukončení trombolýzy je pochopitelně krvácení, závažný pokles v krevním obraze, rozvoj koagulopatie. Při deficitu antitrombinu III je tento substituován. Vzhledem k četnosti odběrů v krátkém časovém období zavádíme zpravidla linku do radiální arterie. Terapie trombolýzou je ve většině případů v trvání do 48 hodin, zřídka má smysl extenze za třetí či čtvrtý den. Ideální je kompletní rekanalizace (Obr. 3).

Reziduální trombóza při ukončení lokální trombolýzy je rizikovým faktorem jak recidivy HŽT, tak rozvoje PTS. Pokud i po kompletním odstranění trombu zůstává venograficky (Obr. 4), případně dle intra-

Obr. 4. Kompresivní May-Thurnerův syndrom po lokální trombolýze pro recidivu IF trombózy

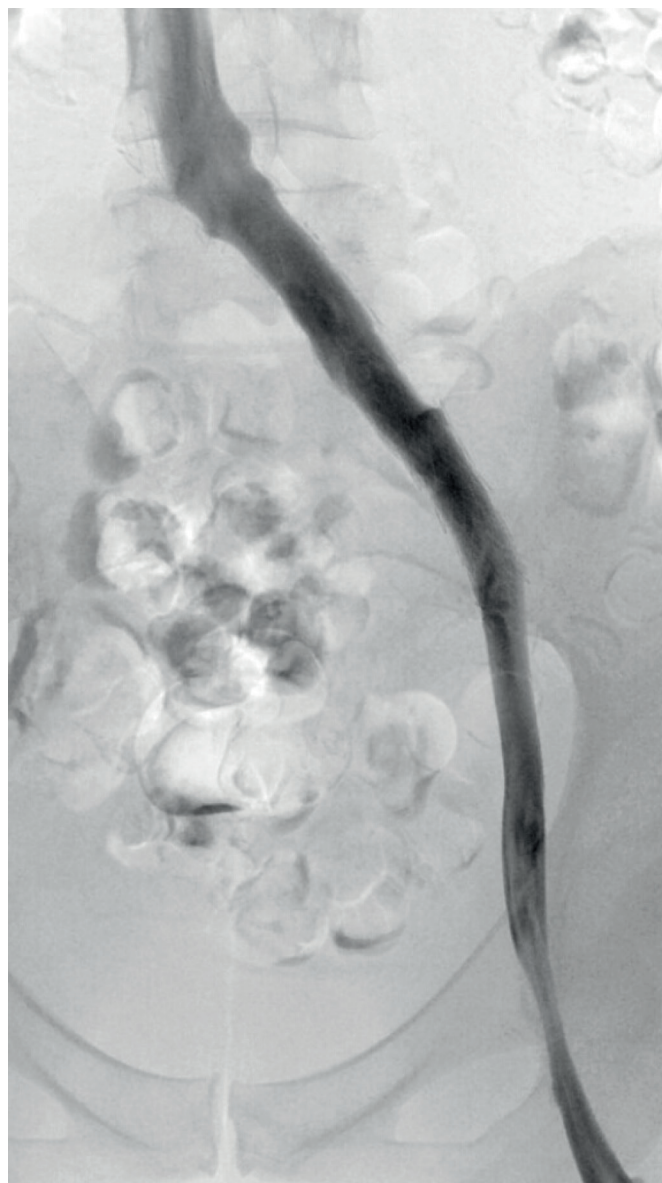


vaskulárního ultrazvuku, patrná proximálně stenóza žilního kmene (nad 50 % nebo významné kolaterály), je zvažována angioplastika. Samotná balónková dilatace je náchylná k recidivám či primárně rezistentní k plastice (10). Nezřídka tedy navazuje zavedení stentu (Obr. 5). Dříve byly používány standardní arteriální stenty, nyní jsou k dispozici speciální dedikované žilní stenty (11) konstrukčně odpovídající nárokům na zavedení do venózního řečiště, včetně speciálně tvarovaných pro implantaci do ileokaválního přechodu.

Komplikace lokální trombolýzy a jejich prevence

Nejobávanější komplikací je krvácení. Od benigního z místa vpichu, přes krvácení do trávicího traktu či retroperitonea, až po maligní intrakraniální. Pečlivý výběr indikovaných nemocných s nízkým rizikem krvácení je tedy klíčový. S výjimkou plegmasie, kdy lokální trombolýza zachraňuje končetinu, je totiž lokální trombolýza „jen“ výkonem kvalitu života zlepšujícím, nikoliv život zachraňujícím. Naopak případné komplikace mohou být, naštěstí vzácně, i život ohrožující. Efekt lokální

Obr. 5. Stav po implantaci stentu



trombolýzy (zejména ve smyslu snížení incidence PTS) má šanci se projevit zejména u mladších pacientů, kde je naštěstí riziko krevních ztrát zpravidla relativně malé. Zvážení rizika a přínosu, správné poučení pacienta o charakteru a smyslu výkonu jsou nedílnou součástí plánování léčebné strategie. Pro snížení rizika krvácivých komplikací je zásadní ultrazvukem navigovaná punkce, vyvarování se zbytečných invazí, profylaktické podávání inhibitorů protonové pumpy, správná dávka antikoagulans a trombolýtika. Důležitý je i pečlivý monitoring koagulačních parametrů a fibrinogenu (viz výše).

Postavení kaválních filtrů

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie představují dvě strany jedné mince. V případě diagnostikované trombózy žil dolní končetiny lze při pečlivém zhodnocení CT angiografie plicnice či ventilačně-perfuzního scanu nalézt známky plicní embolie i u pacientů zcela asymptomatických: PE byla nalezena u 36 % pacientů se stehenní a až u poloviny pacientů s pánevní trombózou (12). Lokální trombolýza zásadně urychluje zprůchodnění žilního řečiště, omezuje

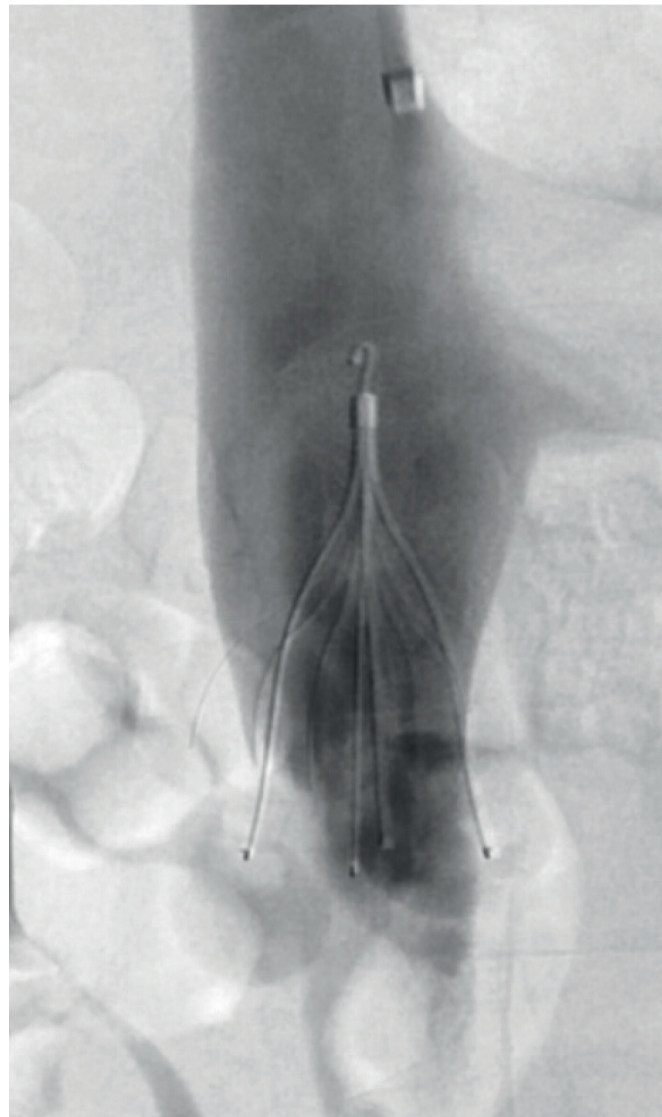
rozsah trombózy. Na druhé straně manipulace vodičem či katetrem v oblasti trombózy pochopitelně zvyšuje riziko uvolnění trombu a jeho následné vmetení do plicní cirkulace. S proximální lokalizací a narůstajícím kalibrem žil se zvětšuje i objem trombů a tím i riziko hemodynamicky významné plicní embolie. V původní indikaci byly kavální filtry vyhrazeny pro pacienty neschůdné k antikoagulaci nebo embolizující vzdor účinnému ředění krve. Později byla indikace rozšířena o proximální hlubokou žilní trombózu u pacientů, u nichž by případná plicní embolie mohla vést ke zhroucení hemodynamiky. Typickým příkladem je pacient se sníženou kardiovaskulární rezervou. Kavální filtr (Obr. 6) zavedený perkutánně zpravidla cestou pravé v. jugularis interna a fixovaný pod vyústěním renálních žil má potenciál velké tromby z kmenů dolních končetin zachytit a významné plicní embolii zabránit. Nerandomizovaná data naznačují efektivitu kaválního filtru u nestabilních pacientů s plicní embolií (13). Jasně důkazy z randomizovaných studií ale chybí a diskuze ohledně indikací stále probíhají. Na našem pracovišti indikujeme zavedení kaválního filtru bezprostředně před zahájením lokální trombolýzy při propagaci trombu do dolní duté žíly (tzv. „vlající trombus“), v ostatních případech filtr zpravidla nezavádíme. Po zavedení pak preferujeme co nejčasnější extrakci (ideálně do 6 týdnů od zavedení), která zvyšuje šanci na nekomplikované úspěšné perkutánní odstranění filtru. S délkou zavedení se také zvyšuje riziko komplikací: migrace filtru, jeho trombotizace, mechanické poškození; stenotizací a obleněním toku v dolní duté žíle se zvyšuje i riziko recidivy trombózy či rozvoje posttrombotického syndromu.

Dlouhodobá terapie po úspěšné lokální trombolýze

V dlouhodobé terapii tromboembolické nemoci převládají v současné době přímá antikoagulancia. Perorální podání, v řadě případů absence nutnosti laboratorní monitorace, nízké riziko krvácení a dobrá data (pro non-inferioritu efektu) jsou atraktivní pro poskytovatele i pacienty. Pacienti indikovaní k lokální trombolýze jsou ovšem přeci jen specifickou podskupinou. Po trombolýze se obecně doporučuje pokračovat v terapii nefrakcionovaným či nízkomolekulárním heparinem, minimálně do doby odeznění lytického účinku. Argumentem pro odložení perorální terapie je nejen riziko krvácení, ale i ev. indikace dalších procedur – extrakce kaválního filtru, došetření případné paramaligní etiologie. Rozhodování o strategii následné terapie je individuální dle situace s přihlédnutím k preferencím pacienta. Na našem pracovišti se přikláníme k extendované terapii LMWH s následným převedením na warfarin s důsledným překryvem účinku. Přímá antikoagulancia indikujeme nejdříve po uplynutí 4–6 týdnů od zahájení terapie. Trvání antikoagulace po první epizodě TEN je 6–12 měsíců, v případě recidivujících příhod navrhujeme antikoagulaci doživotní. Samostatnou problematikou je pak situace po zavedení žilního stentu, kde jasná data zejména o protidestičkové terapii zcela chybí a opíráme se o zkušenost jednotlivých pracovišť (14).

V souvislosti s dlouhodobou terapií HŽT stojí za připomenutí často opomíjená role lokální komprese. Punčochy na míru a dostatečná edukace v aplikaci krátkotažné bandáže může zlepšit obecně subopti-

Obr. 6. Zavedený kavální filtr



mální compliance pacientů s touto zásadní fyzikální léčbou. Komprese je rovněž účinná v prevenci rozvoje PTS. Nicméně například studie TORPEDO (15) hlásila užívání punčoch po 6 měsících od akutní ataky jen u necelé třetiny pacientů s poklesem na méně než pětinu v průběhu dvou let. V reálné populaci budou čísla zcela jistě ještě nižší.

Endovaskulární terapie ve světle medicíny založené na důkazech

Americký registr PEARL (16) zahrnuje 392 pacientů po farmakomechanické trombolýze a přináší data o zlepšení kvality jejich života.

Multicentrická studie CaVenT (17) randomizovala 189 norských pacientů s vysokou femorální či ilickou hlubokou žilní trombózou k lokální trombolýze či konvenční terapii. U trombolyzovaných prokázala v průběhu dvou let redukcí PTS o 26 % ve srovnání se samotnou antikoagulací. Stent byl použit u 17 % pacientů. Velké krvácení bylo přítomno u 3,2 % pacientů léčených trombolýzou, přičemž nebylo zaznamenáno úmrtí ani intrakraniální krvácení.

Sharifi ve studii TORPEDO (15) prokázal na souboru 183 pacientů s proximálním postižením při dvouletém sledování efekt ve smyslu snížení recidivy HŽT (4 vs. 13, $p = 0,02$) i incidence PTS (6 vs. 24, $p < 0,001$)

při použití intravaskulární léčby ve srovnání s pouhou antikoagulací. Zhruba u třetiny intervenovaných byl implantován stent. Z posthoc analýzy vyplývá snížení incidence PTS při použití acetylsalicylové kyseliny (RR 0,37, 95% CI 0,19 – 0,74, $p = 0,006$).

Nejrozsáhlejší studie ATTRACT (18), která srovnávala farmakomechanickou trombolýzu se samotnou antikoagulací na téměř sedmi stovkách pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou (femorální, ielofemorální, ilickou), sice nezjistila celkově rozdíl v incidenci PTS, prokázala ovšem rozdíl v jeho tíži a asociované kvalitě života (Villalta skóre). Nejvíce z terapie profitovali nemocní s postižením pánevního řečiště (19). Incidence velkého krvácení během prvních 10 dnů terapie byla i vzhledem k preselekcí nízká (1,7 %), nicméně ve srovnání s pouhou antikoagulací významně vyšší (6 vs. 1 pacient; $p = 0,049$).

V praxi se setkáváme i s pacienty s absolutní kontraindikací trombolýzy, kdy je situace z pohledu medicíny založené na důkazu mimořádně složitá. Mechanické katetry (aspirační, neaspirační) bez podání trombolýzy ve studiích totiž selhaly zcela (20). U pacientů se závažným nálezem a s kontraindikací trombolýzy pak nezbyvá než volit terapii chirurgickou.

Jediná randomizovaná studie zaměřená na stentování po katetrové trombolýze prokázala lepší zachování průchodnosti cévy a menší „žilní“ symptomatičnost pacientů v průběhu prvního roku při použití stentu ve srovnání s pouhou lokální trombolýzou (21). Studie ATTRACT s 28 % stentovaných v intervenčně léčené skupině vliv angioplastiky na kvalitu života nebo žilní skóre naopak neprokázala (18).

Z výše uvedeného vyplývá, že studie zaměřené na lokální trombolýzu jsou relativně málo rozsáhlé, heterogenní v přístupu

k intervencím i následné terapii, ne zcela jednotné ve způsobu hodnocení kvality života či žilních skóre. Je pochopitelně značný rozdíl v hodnocení průchodnosti žil či reziduální trombózy při použití multiplanární venografie, duplexní sonografie či intravaskulárního ultrazvuku. Pro hodnocení rizika PTS je také nutná delší doba sledování – 2 roky považujeme za minimum. Data z metanalýz jsou málo přínosná (11). Výsledkem je často neshoda výsledku jednotlivých studií či přímo absence dat (například o kombinaci protidestičkové terapie s antikoagulací po zavedení žilního stentu).

Závěr

Rozhodování o endovaskulární léčbě hluboké žilní trombózy je složité a individuální přístup naprosto nutný. Efekt invazivní léčby v krátkodobém i dlouhodobém horizontu je zřetelný, nicméně vykoupen zvýšeným rizikem krvácení.

Ideálním, ale nikoliv jediným, kandidátem k lokální trombolýze je pacient mladší 65 let, se symptomy kratšími 14 dní, proximální lokalizací trombózy (v případě dolní končetiny nad tříselný vaz), s nízkým rizikem krvácení, iniciálně chudou či pozvolnou reakcí na úvodní antikoagulační terapii a s životní prognózou nad 1 rok (viz Tab. 1). Samostatnou indikací představuje akutní ohrožení končetiny charakteru phlegmázie. Vzhledem k malé četnosti, pestrosti a relativní logistické náročnosti se přimlouváme za koncentraci těchto stavů na pracoviště s dostatečnými zkušenostmi s endovaskulární terapií hluboké žilní trombózy.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

1. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, et al. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl): S495–501. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
2. Virchow, R. (1856). „Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion“. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin* (in German). Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn. pp. 219–732. Matzdorff AC, Bell WR (1998). *Thrombosis and embolie* (1846–1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications. ISBN 0-88135-113-X.
3. Malone PC, Agutter PS. (2008). *The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey*. Paris: Springer. p. 84. ISBN 978-1-4020-6649-8.
4. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000; 11(7): 823–836.
5. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005; 5: 6. Published 2005 Oct 3. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2342-5-6>
6. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124: 1973–1981.
7. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, et al. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41: 68–80. Published online 2016 Jan 16. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1007/s12399-015-1318-z>
8. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. For the Society of Interventional Radiology and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Standards of Practice Committees Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25: 1317–1325.
9. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, et al. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med.* 1984; 76: 393–397 Dostupné z DOI: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90656-9](http://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90656-9)
10. Nazarian GK, et al., Austin WR, Wegryn SA, et al. Venous recanalization by metallic stents after failure of balloon angioplasty or surgery: four-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol;* 19: 227–233
11. Taha MA, Busuttill A, Bootun R, et al. A systematic review on the use of deep venous stenting for acute venous thrombosis of the lower limb. *Phlebology.* 2019 Mar; 34(2): 115–127. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1177/0268355518772760>
12. Stein PD, Maita F, Musani MH, et al. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review *The American Journal of Medicine*, Volume 123, Issue 5, 426–431
13. Stein PD, Matta F, Keyes DC, et al. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med.* 2012; 125: 478–484.
14. Millinis K, Thapar A, Shalhoub J et al. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Apr;55(4):537-544. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.01.007>
15. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, et al. TORPEDO Investigators. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther.* 2012 Apr; 19(2): 273–280. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1583/11-3674MR.1>
16. Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R, et al. Endovascular Management of Deep Vein Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy: Final Report of the Prospective Multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) Registry. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Jun;26(6):777-85; quiz 786. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.01.036>
17. Enden T, Haig Y, Klow N et al. Long-term outcomes after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9810): 31–38.
18. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7; 377(23): 2240–2252. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1615066>
19. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, et al. ATTRACT Trial Investigators. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation.* 2019 Feb 26; 139(9): 1162–1173.
20. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous Angiojet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 179–185.
21. Meng QY, Li XQ, Jiang K, et al. Stenting of iliac vein obstruction following catheter-directed thrombolysis in lower extremity deep vein thrombosis. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3519–3522.

„All-in-one“ koncept funkčně vedené revaskularizace myokardu v katetizační laboratoři

Tomáš Kovárník¹, Petr Kala²

¹II. interní klinika – kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF Univerzity Karlovy, Praha

²Fakultní nemocnice Brno a LF Masarykovy univerzity, Brno

Revaskularizace myokardu na základě prokázané ischemie, tzn. koncept funkčně vedené revaskularizace, má v současných guidelines Evropské a České kardiologické společnosti velmi silné doporučení. Jeho přísnou aplikací je u pacientů s chronickými formami ICHS, ale, s určitými omezeními, i s akutním koronárním syndromem možné snížit počet koronárních intervencí při zachované klinické efektivitě. V invazivní kardiologii se dlouhodobě využívá měření tlakových gradientů vytvořených koronární stenózou/koronárním postižením, které dobře korelují s koronárním průtokem. Hodnoty jsou získávány v průběhu maximální hyperemie (FFR – frakční průtoková rezerva) nebo v klidu (např. iFR – instantaneous wave-free ratio). Hodnoty $FFR_{myo} \leq 0,80$ nebo $iFR \leq 0,89$ značí funkčně významné koronární postižení, kdy revaskularizace je obecně indikována. V neinvazivní kardiologii se pak ke stanovení funkční významnosti koronárního postižení využívají zobrazovací zátěžové metody: perfuzní scintigrafie, magnetická rezonance či pozitronová emisní tomografie a také 3D koronární rekonstrukce z počítačové tomografie (FFRCT) nebo koronární angiografie (QFR – quantitative flow ratio). Oproti angiograficky vedené revaskularizaci a údajem o její kompletnosti se v praxi budeme stále častěji setkávat s klinicky příhodnějším termínem „funkčně kompletní revaskularizace“ a konceptem all-in-one v katetizační laboratoři.

Klíčová slova: funkční revaskularizace myokardu, ischemie, FFR, iFR, revaskularizace, koronární stenóza, katetrizace, hemodynamicky významný.

„All-in-one“ concept of functional myocardial revascularization in the cathlab

The concept of functional revascularization based on proving ischemia has been strongly recommended in the practical guidelines of both European and Czech Societies of Cardiology. In daily practice, application of this concept decreases the rate of coronary interventions. Though the best clinical evidence has been provided in patients with chronic coronary syndromes, recent data strongly advocate its usage also in patients with acute coronary syndromes. Invasive pressure-derived indices: hyperemic FFR_{myo} (fractional flow reserve of myocardium) and resting iFR (instantaneous wave-free ratio) require an interventional procedure by wiring the diseased vessel. $FFR_{myo} \leq 0.80$ and $iFR \leq 0.89$ mean functionally significant coronary disease mostly indicated for revascularization. Besides that, there are several non-invasive functional tests that may be used for detecting ischemia: perfusion scintigraphy, cardiovascular magnetic resonance, positron emission tomography and recently developed FFRCT or quantitative flow ratio (QFR). In routine practice, the concept of functional revascularization avoids unnecessary coronary interventions and, in case of functionally non-significant disease/stenoses, the patients may be treated conservatively with a very good prognosis. Currently, the „functionally complete revascularization“, instead of the anatomic one, might become the goal of our treatment as the all-in-one concept in the catheterization laboratory.

Key words: functional myocardial revascularization; ischemia, FFR, iFR, revascularization, coronary stenosis, catheterization, hemodynamic significant.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI, kala.petr@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(3): 152–159

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2020

Úvod

Zavedení konceptu funkčně vedené revaskularizace do stávající běžné praxe (1, 2) předcházely intenzivní výzkum na poli koronární cirkulace a často nacházeném nepoměru mezi angiografickým (anatomickým či morfologickým) posouzením koronárního postižení a funkční významnosti koronárních lézí (3). Vzhledem k patofyziologii koronární aterosklerózy se funkční posouzení začalo studovat nejdříve u pacientů s chronickými formami ischemické choroby srdce (ICHS). S větším časovým odstupem byla pozornost upřena i na pacienty s akutním koronárním syndromem (AKS) a nestabilním koronárním plátem, a to především při posuzování neinfarktových tepen/lézí. Do určité míry je přínosné i funkční hodnocení intervenované tepny po PCI, tzn. výsledné FFR nebo iFR (4–6).

K detekci ischemie myokardu je možné využít neinvazivní metody, v katetrizační laboratoři se však etablovalo posouzení invazivní, založené na měření tlakových gradientů tvořených koronárním postižením.

Mezi **neinvazivní testy** patří především zobrazovací metody (zátěžová scintigrafie myokardu – SPECT, zátěžová echokardiografie, magnetická rezonance srdce – CMR, pozitronová emisní tomografie – PET a nověji pak i matematické modely založené na 3D rekonstrukcích koronárních tepen – frakční průtoková rezerva získaná z počítačové tomografie – FFRCT a kvantitativní poměr průtoků – QFR z koronární angiografie). Od detekce ischemie pomocí zátěžového EKG se vzhledem k jeho relativně nízké senzitivitě a specifitě, která je ještě nižší u žen, spíše upouští. Tato jednoduchá metoda má však své praktické uplatnění při stanovení funkční kapacity a tolerance zátěže (2).

Invazivní posouzení funkční významnosti koronárního postižení je zaměřeno nejčastěji na konkrétní tepnu/teply většinou s diametrem 2 a více mm a jednotlivé či tandemové léze, méně často se invazivně posuzuje mikrocirkulace či jejich kombinace. Nejdéle známým indexem je tzv. hyperemický index, frakční průtoková rezerva myokardu (FFR či FFRmyo), ke kterému se v doporučení vyrovnal index klidový, iFR (instantaneous wave-free ratio) (2).

Posouzení globální koronární cirkulace zatím zůstává předmětem výzkumu (7).

Toto sdělení je zaměřeno na invazivní metody pro diagnostiku ischemie myokardu a jejich využití k indikaci a vedení koronárních intervencí – tzv. ALL-IN-ONE koncept. Pojmy „hemodynamicky“ a „funkčně“ významná stenóza se významově neliší a v textu jsou využity oba termíny.

Rozsah ischemie myokardu a prognóza

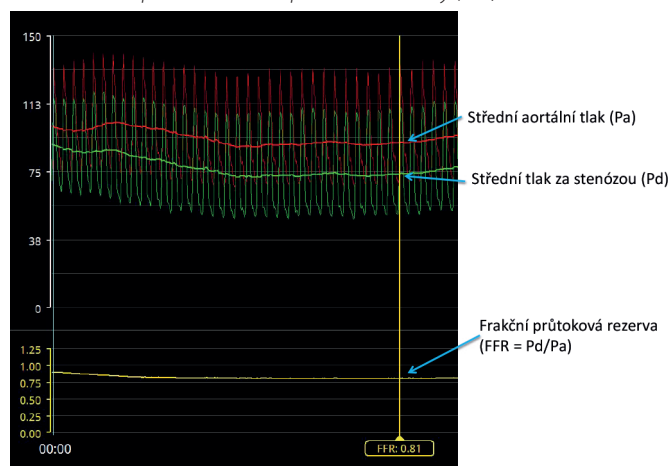
Větší rozsah ischemie myokardu nad 10 % negativně ovlivňuje prognózu a vyžaduje naši plnou pozornost. V praxi však přesné stanovení masy ischemického myokardu při zátěži není jednoduché a modely posouzení závisí na použitých diagnostických metodách (2).

Poslední evropská doporučení pro revaskularizaci myokardu z roku 2018 stanovují níže uvedená kritéria pro revaskularizaci, která u pacientů s chronickou ICHS nebo novějším termínem chronickými koronárními syndromy (CHKS) (2) zlepšují prognózu. V ostatních případech se jedná o revaskularizaci zlepšující symptomy.

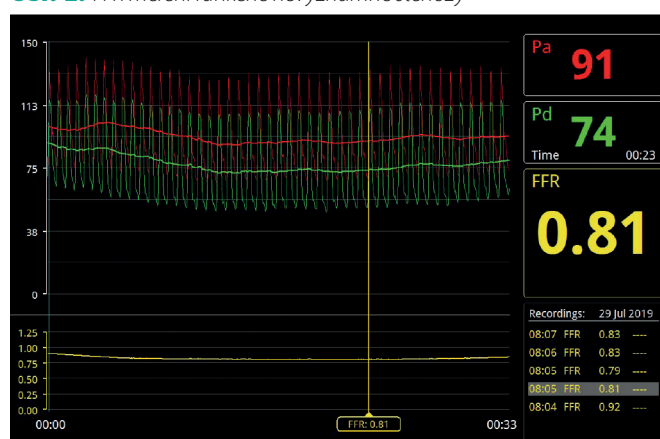
„Prognostická revaskularizace“ (2)

- hemodynamicky významná stenóza kmene levé věnčité tepny,

Obr. 1. Princip měření frakční průtokové rezervy (FFR)

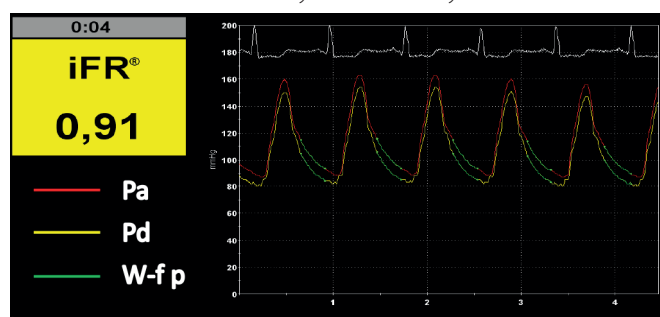


Obr. 2. FFR měření funkčně nevýznamné stenózy



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 3. iFR měření funkčně nevýznamné stenózy



Pozn. Pa – aortální tlak; Pd – tlak za stenózou; W-f p – „Wave-free period“ ve střední části diastoly; iFR – instantaneous wave-free ratio

- hemodynamicky významná stenóza proximální části ramus interventricularis anterior (RIA),
- hemodynamicky významná stenóza dvou nebo tří tepen v kombinaci se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční (ejekční frakce < 35 %),
- ischemie myokardu s rozsahem větším než 10 %, nebo abnormální nález při FFR.

Hemodynamická významnost stenóz je definována hodnotou FFR $\leq 0,8$, nebo iFR $\leq 0,89$, nebo se jedná o stenózu > 90 % při angiografickém hodnocení. Stabilní pacienti naplňující minimálně jedno zmíněné kritérium tak mají významně horší prognózu v případě, že jsou léčeni

konzervativně, tzn. optimálně vedenou a individualizovanou farmakoterapií (OMT) (8, 9). Naopak zlepšení prognózy je u nich spojené s revaskularizací, jejíž cílem je dosažení revaskularizace kompletní. Na rozdíl od revaskularizace vedené angiograficky se však stále více uplatňuje termín funkčně kompletní revaskularizace vycházející z výše uvedených rozdílů mezi anatomickou a funkční významností koronárního postižení.

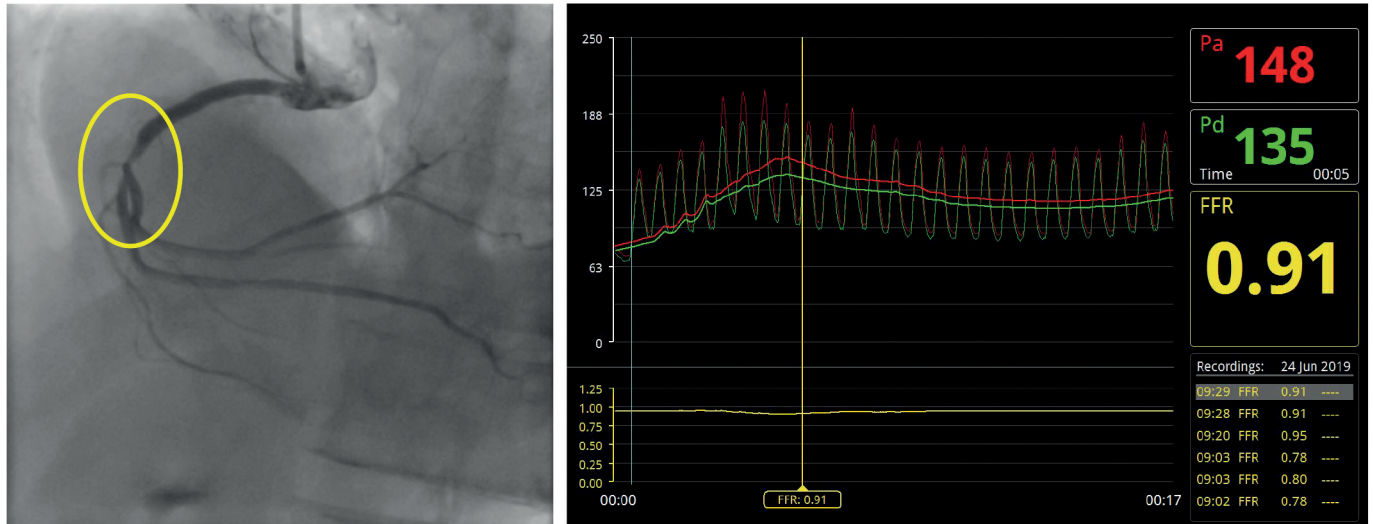
Existují však i studie, kde tento vztah nebyl prokázán. Například ve studii STITCH (srovnávající chirurgickou či konzervativní terapii u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční definovanou jako ejekční frakce < 35 %) byla provedena podstudie zahrnující pacienty s prokázanou ischemií myokardu (pomocí SPECT, či dobutaminové echokardiografie). U celkem 399 pacientů nebyl prokázán rozdíl v prognóze nemocných léčených chirurgicky nebo konzervativně ve vztahu k ischemii myokardu (10).

V kardiologické obci hodně diskutovanou byla studie COURAGE porovávající klinické výsledky koronární intervence (PCI) a konzervativní léčby,

a především pak její zátěžová podstudie u pacientů, u kterých byl před a po revaskularizaci proveden SPECT myokardu. Jednalo se o nerandomizované srovnání s menším počtem 314 pacientů, z nichž pouze 1/3 měla rozsah ischemie větší než 10 %. Studie prokázala, že PCI vede k častější redukci ischemie myokardu alespoň o 5 %, které poukázalo na možnou hranici pro redukci mortality a výskytu infarktu myokardu (IM). V multivariační analýze, stejně jako v další analýze studie, však tento výsledek nebyl potvrzen (9). Podobně nebyl potvrzen ani v analýze následné, kde prediktorem výskytu úmrtí a IM byl rozsah koronárního postižení posouzený kvantitativně, který nicméně koreloval s rozsahem ischemie (11).

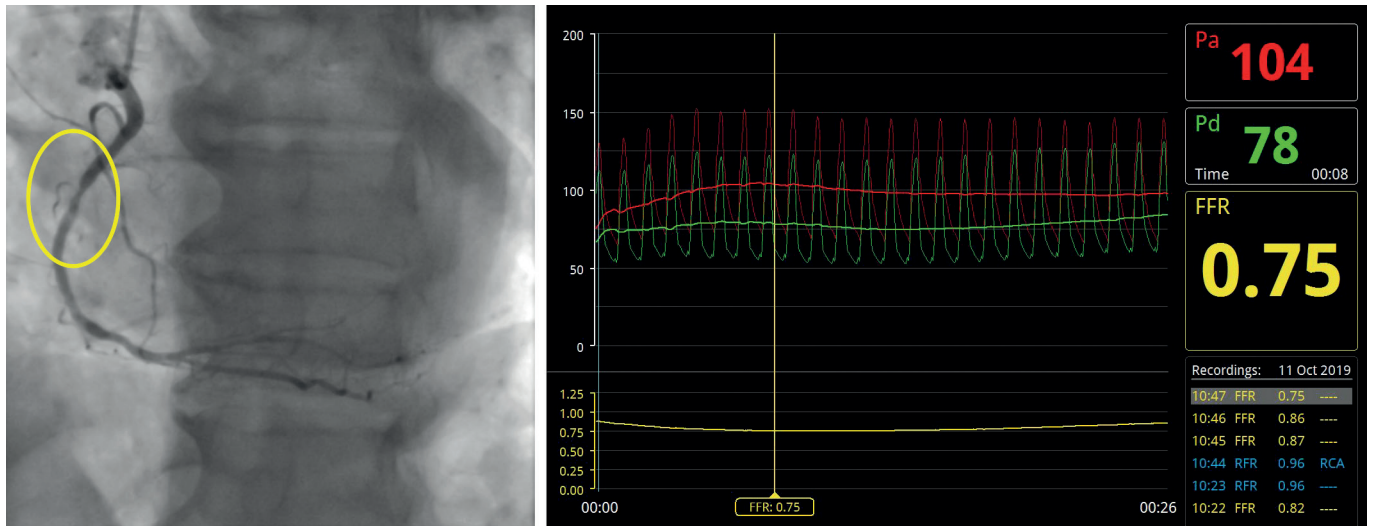
Dosud největší studií, kterou si zde dovolueme uvést, ačkoliv zatím nebyla publikována, byla randomizovaná studie ISCHEMIA prezentovaná v loňském roce (12). Tato multicentrická mezinárodní studie s poměrně komplikovaným designem byla zaměřena na posouzení vlivu revaskularizace (PCI nebo bypassová operace – CABG) u pacientů s prokázanou ischemií myokardu. Do studie bylo zařazeno 5 179 pacientů se stabilní

Obr. 4. Funkčně nevýznamná stenóza pravé věnčité tepny s vyznačenou, angiograficky hraniční stenózou s velkým povodím za stenózou zásobující oblast po rozsáhlém infarktu myokardu dolní stěny v minulosti. 4a – angiografie s vyznačením hraničního postižení; 4b – měření FFR



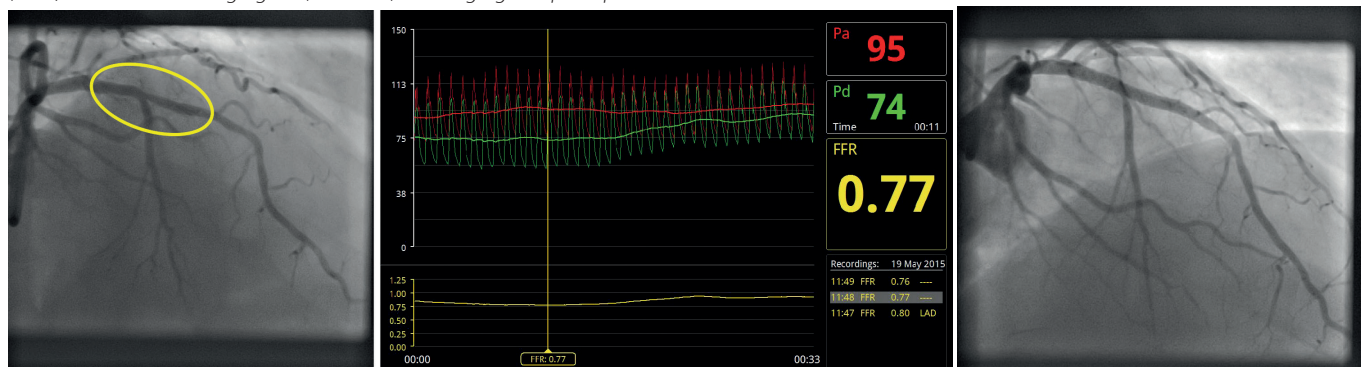
Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 5. Funkčně významná stenóza pravé věnčité tepny s vyznačenou, angiograficky hraniční stenózou a difúzním postižením periferie s velkým povodím za stenózou zásobující plně viabilní oblast myokardu. 5a – angiografie s vyznačeným hraničním postižením; 5b – měření FFR



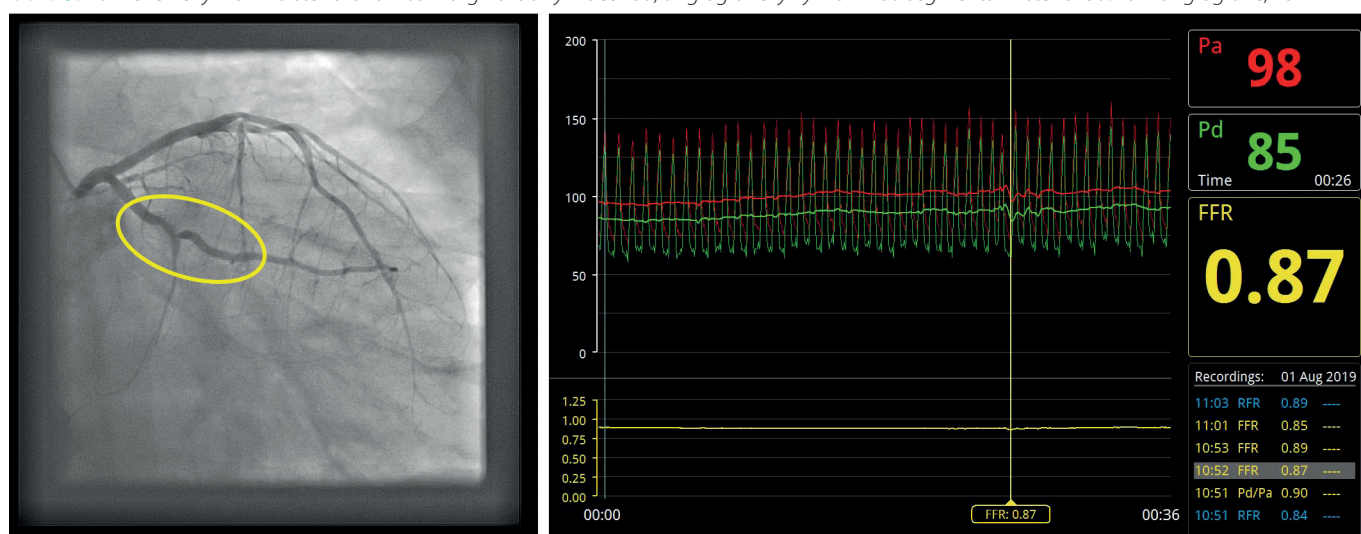
Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 6. Funkčně významná stenóza ramus interventricularis anterior s rozsáhlým viabilním povodím s vyznačenou, angiograficky maximálně hraniční (40 %) stenózou. 6a – angiografie; 6b – FFR; 6c – angiografie po implantaci lékového stentu



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 7. Funkčně nevýznamná stenóza ramus marginalis s vyznačenou, angiograficky významnou segmentární stenózou. 7a – angiografie; 7b – FFR



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

anginou pectoris, s ejekční frakcí > 35 % a s prokázanou ischemií myokardu pomocí SPECT, zátěžovou echokardiografií, CMR nebo bicyklovou ergometrií. U 50 % pacientů byla ischemie hodnocena jako těžká, střední u 33 % a lehká či žádná u 12 %. Vylučovacími kritérii byla stenóza kmene > 50 % na CT koronarografii, akutní koronární syndrom, PCI nebo CABG v předchozím roce. Pacienti byli randomizováni buď k invazivní strategii s event. následnou revaskularizací v kombinaci s OMT, nebo k OMT bez angiografie. Dominantním typem revaskularizace byla PCI s lékovými stenty (74 %, resp. 98 %) a CABG u 26 % (v 92 % byl použit arteriální štěp na RIA). Na základě CT koronarografie, která byla provedena u 73 % pacientů a výsledky byly řešitelům zaslepeny, byli ze studie vyřazeni pacienti se stenózou kmene levé věnčité tepny, nebo s nálezem „podobně významným“. Průměrná doba sledování pacientů byla 3,3 roky (2,2–4,4 roky). V invazivní skupině podstoupilo koronární revaskularizaci 80 % pacientů (tzn. že 20 % pacientů v této větvi bylo léčeno konzervativně), a naopak ve skupině konzervativní léčby bylo 25 % nemocných revaskularizováno. Pro pomalý nábor pacientů byla kritéria pro zařazení do studie snižována z rozsahu ischemie myokardu 10 % na 5 % a na EKG změny během zátěžového testu bez verifikace zobrazovací metodou. Primární kombinovaný cíl ve studii byl kombinovaný: kardiovaskulární mortalita, nebo IM, který byl koncem studie rozšířen o hospitalizaci pro

srdeční selhání, hospitalizaci pro nestabilní anginu a resuscitaci pro srdeční zástavu. Výskyt primárního cíle se významně nelišil (Hazard ratio – HR 0,93). Z jednotlivých sledovaných parametrů byl zjištěn rozdíl pouze ve výskytu spontánního infarktu myokardu, který byl signifikantně nižší v intervenční skupině (HR 0,67, $p < 0,01$) a snížení anginózních obtíží. S napětím jsou očekávány další analýzy studie a z pohledu funkční revaskularizace budou velmi zajímavé výsledky vztahu mezi rozsahem ischemie myokardu a vznikem koronárních příhod či srdečního selhání, přestože nebylo provedeno kontrolní vyšetření rozsahu ischemie myokardu. Vzhledem k rozložení tíže ischemie v souboru pacientů je zřejmé, že revaskularizace u pacientů s CHKS byla z dnešního pohledu nadužívána.

Význam kompletní revaskularizace u pacientů s AKS

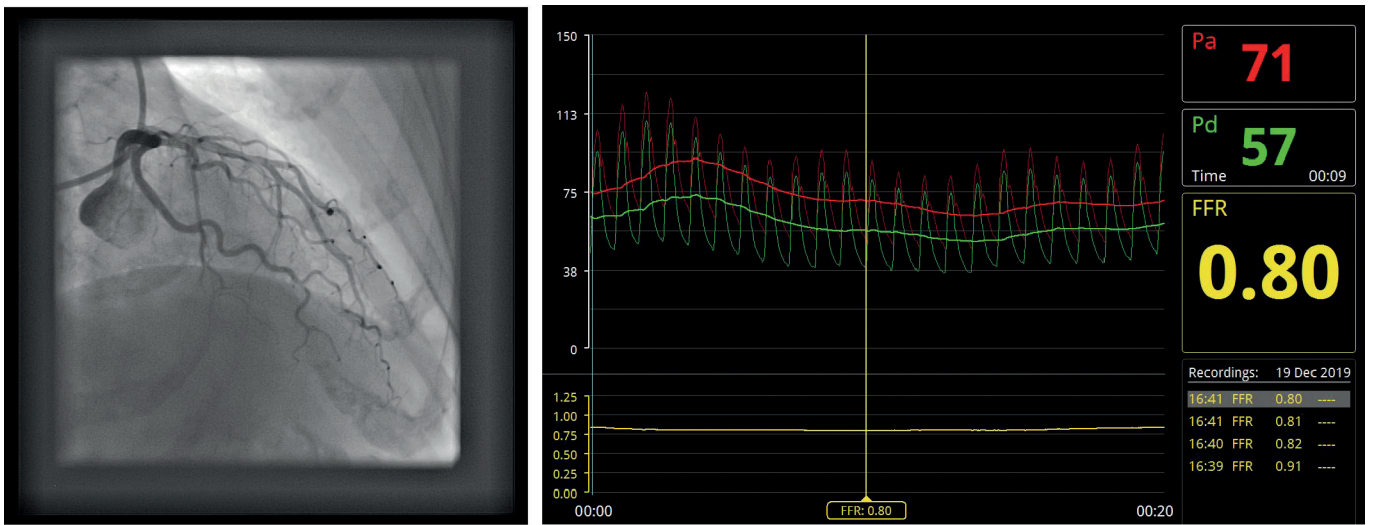
Význam kompletní revaskularizace u nemocných s AKS na prognózu pacientů v poslední době dobře zdokumentovala studie COMPLETE (13), ve které kompletní revaskularizace vedla v průběhu 3letého sledování k významnému snížení primárního kombinovaného cíle (kardiovaskulární mortalita a nový infarkt myokardu) i sekundárního kombinovaného cíle (kardiovaskulární mortalita, nový infarkt myokardu a ischemií indikovaná revaskularizace) ve srovnání s intervencí pouze infarktové tepny a s dalšími

stenózami řešenými konzervativně (7,8 % vs. 10,5 %; $p = 0,004$, resp. 8,9 % vs. 16,7 %; $p < 0,001$). Efekt intervence neinfarktové tepny nebyl závislý na době provedení, které bylo jak v průběhu primárního ošetření AKS, tak odložené do 45 dnů od primární intervence. Kritériem hemodynamicky významné léze ve studii COMPLETE byla více než 70% stenóza při angiografickém hodnocení, nebo stenóza v rozmezí 50–70 % při FFR $\leq 0,8$ (těchto lézí bylo však ve studii méně než 1%). FFR vedená kompletní revaskularizace ve srovnání s intervencí jen infarktové tepny (ovšem se zaslepeným vyšetřením FFR ostatních tepen) vedla ve studii COMPARE ACUTE k signifikantní redukci MACCE (celková mortalita, nefatální IM,

revaskularizace, či cerebrovaskulární příhoda). Hlavním rozdílem mezi oběma skupinami byla nutnost revaskularizace a nevýznamné snížení výskytu spontánního IM (1,7 % vs. 2,9 %; $p = 0,29$). Pozitivní FFR ve skupině pouze s ošetřením infarktové tepny bylo nalezeno u 47,8 % lézí (14).

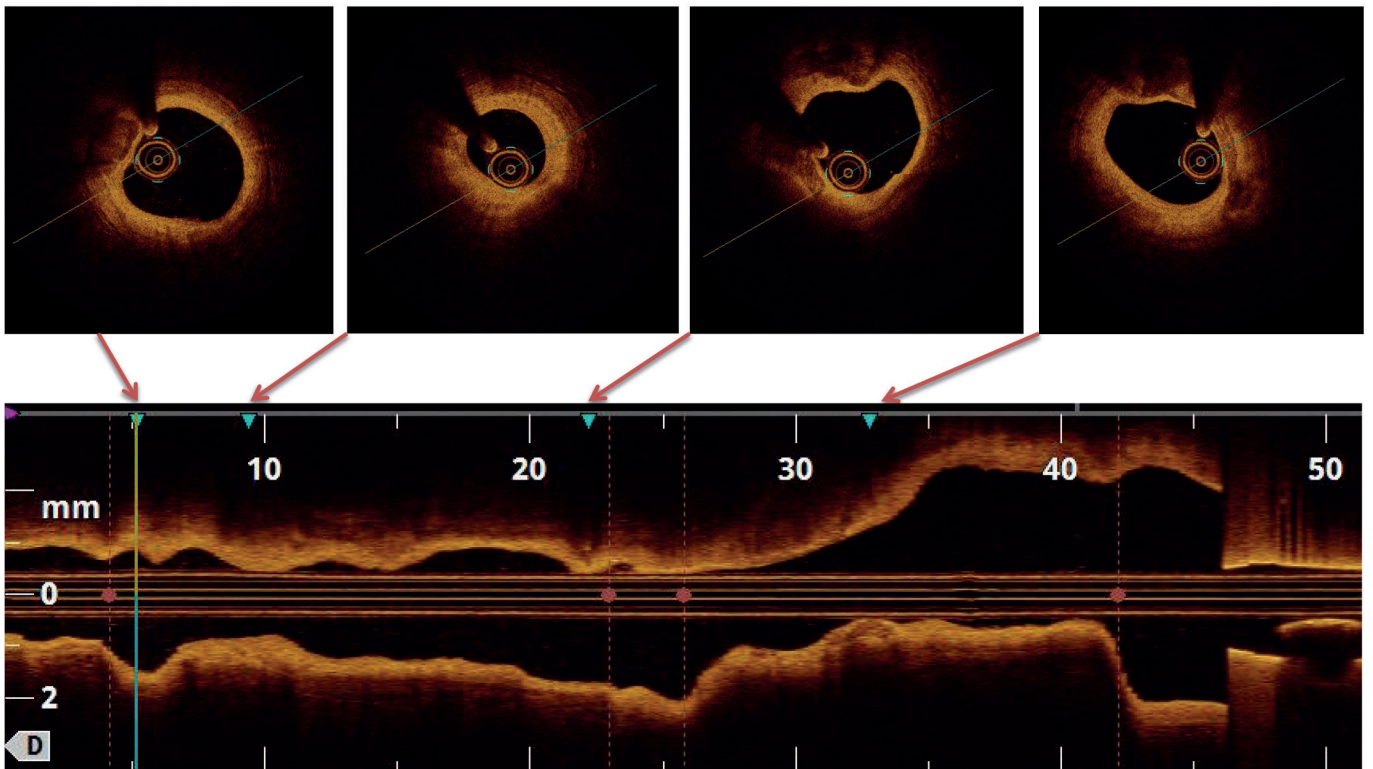
I ve FFR podstudii DANAMI PRIMULTI byl nižší výskyt kombinovaného primárního cíle (celková mortalita, nefatální IM a revaskularizace indikovaná ischemií) ve skupině s FFR vedenou kompletní revaskularizací ve srovnání s léčbou pouze infarktové tepny. Nižší výskyt nového IM byl sice ještě výraznější než ve studii COMPARE ACUTE, ale opět nedosáhl statistické významnosti (4 % vs. 8 %; HR 0,39; $p = 0,28$) (15).

Obr. 8. Difuzní postižení ramus interventricularis anterior na hranici funkční významnosti. 8a – angiografie; 8F – FFR; 8c – intrakoronární optická koherentní tomografie s podélným obrazem a vybranými příčnými řezy

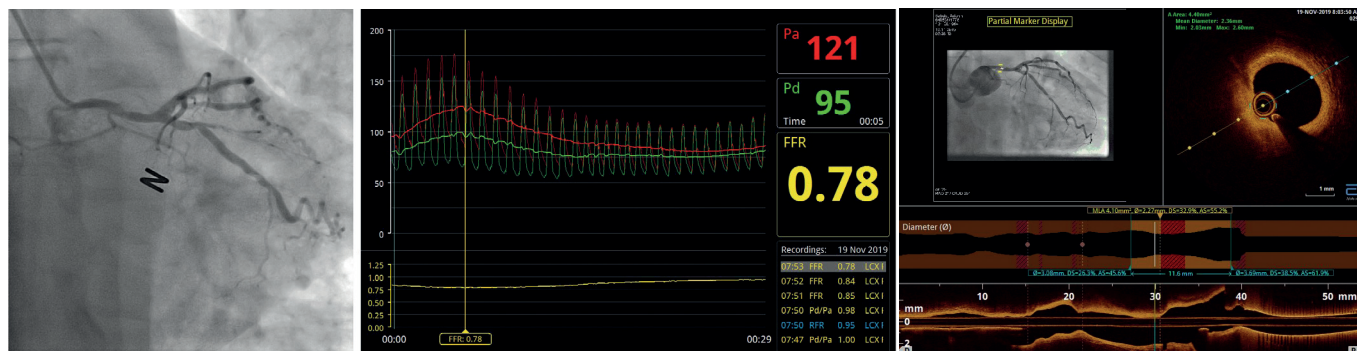


Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 8c. Funkčně významné postižení kmene levé věnčité tepny s vyznačenou, angiograficky maximálně hraničním postižením 40%. 8a – angiografie; 8b – FFR; 8c – optická koherentní tomografie se simultánním zobrazením angiografie v podélném a příčném řezu (znázorněná plocha lumen 4,4 mm² značí funkčně významné postižení)



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 9. Měření koronární průtokové rezervy myokardu dopplerovskou metodou

Invazivní měření tlakového gradientu na stenóze – FFR a iFR

Přesná technika měření tlaků v aortě a za stenózou je základní podmínkou správného posouzení funkční významnosti koronárního postižení. Fyziologicky je tlak v aortě a v koronární tepně stejný a k jeho poklesu dochází až v arteriolách. Každá tlaková změna v epikardiální části tepen tedy vypovídá o jejich postižení. K výpočtu tlakového gradientu se v koronárních tepnách používá poměr mezi distálním tlakem – Pd (distal pressure, tj. tlak za stenózou) měřeným mikrosenzorem umístěným na intrakoronárním vodiči a aortální tlakem – Pa (aortic pressure) měřeným standardně tlakovým převodníkem využívajícím změnu tlaku vodního sloupce. Index FFR značí poměr Pd/Pa středních tlaků za hyperemie (16) (Obr. 1, 2). V případě klidových indexů, jejichž hlavním reprezentantem je iFR, se využívá fyziologicky nízké a stabilní hodnoty mikrovaskulární rezistence v průběhu střední části diastoly, ve které je provedeno měření Pd/Pa (17) (FFR) (Obr. 3).

Hodnoty tlakového gradientu, až na výjimky, odpovídají průtoku. Výjimkou tvoří stavy s vysokou mikrovaskulární rezistencí a vysokým tlakem v pravé síni, se kterými se běžně setkáváme u pacientů s akutním infarktem myokardu, resp. rozvinutým srdečním selháním. Obecně se na funkční významnosti podílejí tři faktory: 1) procentuální zúžení lumen, 2) délka stenotického úseku a 3) množství (masa) zásobovaného viabilního myokardu, kdy se se zvyšujícími hodnotami zvyšuje pravděpodobnost funkčně významného postižení. Cíleně je v bodě 3 zdůrazněno množství viabilního myokardu, neboť zcela odlišné nároky na průtok a krevní zásobení vykazuje oblast plně viabilní oproti oblasti s rozsáhlejší jizvou po IM (Obr. 4, 5).

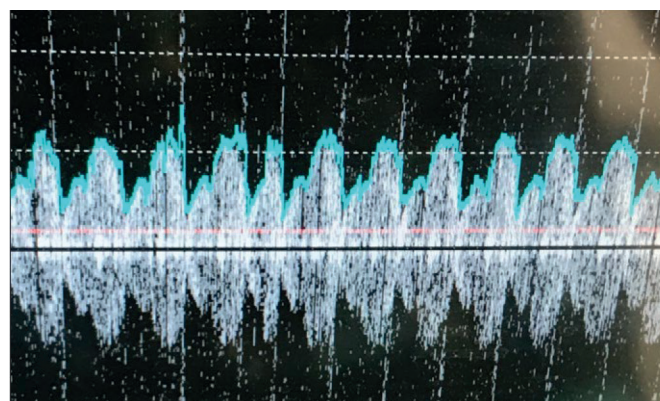
Hodnota $FFR \leq 0,8$, nebo $iFR \leq 0,89$ značí funkčně významnou stenózu, kde revaskularizace vede k významnému odstranění ischemického myokardu. Při jasně stanovené cut-off hodnotě je zřejmé, že vyšetření musí být provedeno velmi pečlivě a technicky správně. Ačkoliv by se mohlo zdát, že se jedná o jednoduché principy a postupy, koronární cirkulace a koronární fyziologie jsou velmi komplexní problematikou vyžadující nejen správnou indikaci a techniku měření, ale i zkušenost při interpretování výsledků a tvoření závěrů. Příklady složitějších angiografických nálezů a interpretací je mnoho, pro představu např. tandemové či vícečetné stenózy, přítomnost kolaterál nebo „iatrogenních kolaterál“ (bypassů).

Přibližně ve 20 % měření je také možné se setkat s diskrepancí mezi měřeními FFR a iFR (18, 19). Tyto rozdíly nemají jednoduché vysvětlení a vyžadují od katetrizujících lékařů obezřetnost.

V praxi se ve většině případů posuzují angiograficky hraniční stenózy 40–70 % a záměrně je zde uveden interval s hodnotou od 40 %, neboť v praxi nejsou výjimkou překvapivé situace, kdy již 40% postižení může být funkčně významné (Obr. 6), ale naopak funkčně nevýznamnou může být 70% nebo dokonce i významnější stenóza (Obr. 7). Významnou roli v těchto případech hraje jedna z limitací koronární angiografie, kterou je potřeba zdravého referenčního úseku ke stanovení správné angiografické významnosti vyjádřené v procentech. Tato limitace je poměrně často nalézána u pacientů s déle trvajícím diabetem mellitem, kde koronární ateroskleróza bývá nezřídka difúzní (Obr. 8). Především u tepen zásobujících velkou oblast myokardu, většinou kmene levé věnčité tepny a RIA, není funkční podhodnocení výjimkou a naopak se jedná o oblasti, které jsou pro pacienty vitálně důležité (Obr. 9).

V případě hyperemických indexů se k minimalizaci intramyokardiální rezistence intrakoronárně či intravenózně aplikují silná vazodilatancia (adenozin, papaverin, regadenoson). V kombinaci s intrakoronárním podáním nitrátu působícím na epikardiální části tepen je možné dosáhnout maximální hyperemie, která je při intrakoronárním podání krátkodobá a v případě intravenózní aplikace trvá po dobu infuze a umožňuje provedení vyšetření delšího úseku tepny pomocí vytahování (tzv. pullback) vodiče směrem od periferie tepny k ostii s kontinuálním záznamem tlaků.

Na základě provedených studií, které prokázaly stejné dlouhodobé výsledky při indikaci ke koronární revaskularizaci, mají nyní jak FFR tak iFR stejné doporučení pro indikaci provedení PCI, a to nejvyšší, tedy IA (1).

Obr. 10. Měření patologické koronární průtokové rezervy myokardu (cut-off ≤ 2) termodiluční technikou

Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, CFR – koronární průtoková rezerva; FFR – frakční průtoková rezerva

Vedle těchto doporučených indexů se využívá celá řada dalších klidových indexů, se kterými je možné se setkat v popisech z katetizační laboratoře, jako jsou DPR (diastolic pressure ratio) a jeho varianta dPR, RFR (resting full cycle ratio), DFR (diastolic hyperemia free ratio). Cut-off hodnota je pro všechny klidové indexy stejná, tzn. 0,89 (20).

Měření intrakoronárního průtoku – CFR

Na rozdíl od relativně jednoduchého měření intrakoronárních tlaků je měření koronárního průtoku technicky složitější a tedy i méně často využívané. Zároveň se však jedná o cíl našeho hodnocení vypovídající o společné funkční významnosti epikardiálního a intramyokardiálního postižení. K nepřímému hodnocení průtoku se využívá metoda dopplerovská nebo přímé měření krevního průtoku s termistorem (Obr. 10), resp. s termistorem (Obr. 11).

Obě techniky využíváme k měření koronárního průtokové rezervy (CFR – coronary flow reserve), které je dáno poměrem mezi koronárním průtokem při maximální hyperemii a klidovým průtokem. Normální hodnota CFR je ≥ 2 , tzn. že krevní průtok koronárním řečištěm se při námaze zvýší minimálně dvakrát (Obr. 12).

Zjednodušeně se dá říci, že hodnoty FFR a iFR jsou dány zejména závažností epikardiálních stenóz, kdežto hodnota CFR je sumací epikardiální stenózy a postižení mikrocirkulace. V některých případech pak nalzáme rozdíly ve výsledcích jednotlivých indexů (21, 22).

Hodnocení mikrocirkulace – IMR

Výhradní index pro hodnocení mikrovaskulárního řečiště je IMR (index of microvascular resistance). Jeho normální hodnota se pohybuje v rozmezí 7–27 (23, 24) (Obr. 13).

Důvody pro používání funkčně vedené revaskularizace

Pro prognózu pacienta s CHKS je výrazný rozdíl, zda je daná stenóza funkčně významná, tj. zda vede k rozvoji ischemie myokardu, či nikoliv. Vznik tlakového gradientu na stenóze potencuje proces koronární aterosklerózy a zvyšuje riziko vzniku AKS (25, 26). Naopak léze, které nevedou k ovlivnění koronárního průtoku, mají velmi dobrou prognózu a nízké riziko vzniku AKS, jak bylo doloženo v dlouhodobém sledování pacientů ve studii DEFER (27).

Revaskularizace funkčně nevýznamných lézí tedy nevede ke zlepšení prognózy, ale naopak zatěžuje pacienta rizikem periprocedurálních komplikací a komplikací spojených s implantací stentu a kombinované antitrombotické léčby.

U pacientů s AKS je, s výjimkou akutního vyšetření infarktové tepny u pacientů se STEMI, FFR měření možné bezpečně provést a získat přesná data o funkční významnosti (28). Data pro použití iFR u pacientů s AKS pocházejí ze studií DEFINE FLAIR, kde bylo nemocných s AKS 15 % (29, 30).

Studie podporující dosažení funkčně kompletní revaskularizace u pacientů se STEMI jsou zmíněny výše.

Obr. 11. Měření normální koronární průtokové rezervy myokardu (> 2) termomodulační technikou



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, CFR – koronární průtoková rezerva; FFR – frakční průtoková rezerva

Obr. 12. Patologická hodnota indexu mikrovaskulární rezistence (IMR = 33) vypočítaná z hodnoty Pd a Tmn (Hyp) vyznačenými červeně, resp. žlutě



Pozn. Pa – střední aortální tlak; Pd – střední tlak za stenózou, CFR – koronární průtoková rezerva; FFR – frakční průtoková rezerva; Tmn – mean transit time

Obr. 13. Patologická hodnota indexu mikrovaskulární rezistence (IMR = 33) vypočítaná z hodnoty Pd a Tmn (Hyp) vyznačenými červeně, resp. žlutě



Závěr

Funkčně vedená revaskularizace myokardu je doporučeným způsobem léčby ICHS, který se zaměřuje na indikace k revaskularizaci

jen těch lézí, které způsobují ischemii myokardu, a vede ke snížení počtu „zbytných“ PCI. Je určena také pro stanovení optimální léčebné strategie pacientů s AKS (především u neinfarktových tepen/lézí) a optimalizaci výsledků PCI. Takto vedená revaskularizace myokardu vede k výraznější redukci ischemie oproti konzervativní léčbě a umožňuje komplexní přístup all-in-one v katetizační laboratoři.

Nedílnou součástí invazivní strategie je však optimálně vedená a individualizovaná farmakologická léčba, důsledná sekundární prevence a zdravý životní styl.

Tato práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky AZV 16-28525 A a MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Neumann FJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. (2018) doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Knuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 41, 407–477 (2020).
3. Tonino PAL, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J. Am. Coll. Cardiol. 55, 2816–2821 (2010).
4. Kobayashi Y, et al. The Prognostic Value of Residual Coronary Stenoses After Functionally Complete Revascularization. J. Am. Coll. Cardiol. 67, 1701–1711 (2016).
5. Pijls, N. H. J. et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. Circulation 105, 2950–2954 (2002).
6. Piroth Z, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. Circ. Cardiovasc. Interv. 10, (2017).
7. Knott KD, et al. The Prognostic Significance of Quantitative Myocardial Perfusion: An Artificial Intelligence Based Approach Using Perfusion Mapping. Circulation (2020) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044666.
8. Farzaneh-Far A, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. JACC Cardiovasc. Imaging 5, 715–724 (2012).
9. Shaw LJ, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol. 19, 658–669 (2012).
10. Panza JA, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol. 61, 1860–1870 (2013).
11. Mancini GBJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. JACC Cardiovasc. Interv. 7, 195–201 (2014).
12. Hochman J S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the IS-CHEMIA Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 4, 273–286 (2019).
13. Mehta SR, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 381, 1411–1421 (2019).
14. Smits PC, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 376, 1234–1244 (2017).
15. Lønborg J, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Complete Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease: A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). Circ. Cardiovasc. Interv. 10, (2017).
16. Pijls N H, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation 92, 3183–3193 (1995).
17. Sen S, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. J. Am. Coll. Cardiol. 59, 1392–1402 (2012).
18. Lee JM, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. Int. J. Cardiol. 245, 63–68 (2017).
19. Berry C, et al. VERIFY (Verification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice): a multicenter study in consecutive patients. J. Am. Coll. Cardiol. 61, 1421–1427 (2013).
20. Ligthart J, et al. Validation of Resting Diastolic Pressure Ratio Calculated by a Novel Algorithm and Its Correlation With Distal Coronary Artery Pressure to Aortic Pressure, Instantaneous Wave-Free Ratio, and Fractional Flow Reserve. Circ. Cardiovasc. Interv. 11, e006911 (2018).
21. van de Hoef TP, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. Circ. Cardiovasc. Interv. 7, 301–311 (2014).
22. Petraco R, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). Circ. Cardiovasc. Interv. 7, 492–502 (2014).
23. Fearon W F, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. Circulation 107, 3129–3132 (2003).
24. Solberg, O. G. et al. Reference interval for the index of coronary microvascular resistance. EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol. 9, 1069–1075 (2014).
25. Xaplanteris P, et al. Coronary lesion progression as assessed by fractional flow reserve (FFR) and angiography. EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol. 14, 907–914 (2018).
26. Ford TJ, et al. Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes: Emerging Insights From the Plaque to the Vulnerable Patient. JACC Cardiovasc. Interv. 10, 2539–2547 (2017).
27. Zimmermann F M, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. Eur. Heart J. 36, 3182–3188 (2015).
28. Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional Flow Reserve in Acute Coronary Syndromes. J. Am. Coll. Cardiol. 68, 1192–1194 (2016).
29. Davies J E, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. N. Engl. J. Med. 376, 1824–1834 (2017).
30. Götberg M, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N. Engl. J. Med. 376, 1813–1823 (2017).

Prodlužování agresivní antitrombotické léčby po infarktu myokardu: proč, komu a jakou léčbu vybrat?

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Prognóza nemocných za rok po prodělaném infarktu myokardu je individuálně velmi rozdílná a vyžaduje pečlivou stratifikaci nemocných. Pro pacienty se zvýšeným ischemickým rizikem dnes máme k dispozici různé možnosti kombinované antitrombotické léčby, která prokazatelně zlepšuje osud těchto pacientů za cenu vyššího rizika krvácení.

Klíčová slova: protidestičková léčba, antikoagulační léčba, akutní infarkt myokardu.

Long term antithrombotic therapy after myocardial infarction: why, to whom and which one?

Despite the progress in secondary prevention, life expectancy after myocardial infarction is poor for some specific groups of patients. High ischemic risk patients could benefit from some strategies of long-term and aggressive antithrombotic therapy provided that their bleeding risk is acceptably low.

Key words: antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, acute myocardial infarction.

Úvod

Pozornost kardiologického výzkumu byla v posledních desetiletích zaměřena především do akutní a subakutní fáze akutního infarktu myokardu (STEMI). Zlepšování přednemocniční a nemocniční péče o nemocné s akutním infarktem myokardu vede ke stále se zvětšujícímu počtu nemocných, kteří překonají akutní fázi nemoci a dožívají se poté dalších let. Podle českého Národního registru kardiologických intervencí (NRKI) byl roční nárůst této populace nemocných v posledním desetiletí relativně stabilní. Ročně se dožívá prvního roku po infarktu myokardu 88,3–89,5 % pacientů (v absolutních počtech přibližně 4 450 nemocných při poměrně stabilním počtu kolem 5 000 prvních přímých koronárních angioplastik v České republice ročně). Podobný růst populace nemocných s prodělaným infarktem myokardu v anamnéze se týká všech zemí s dobrou úrovní kardiologické péče, a proto se pozornost kardiologického výzkumu začíná více obracet tímto směrem.

Charakteristika populace nemocných s prodělaným infarktem myokardu

Složení populace nemocných s akutním infarktem myokardu v anamnéze dobře popisují zdravotnické registry (švédský národní

SWEDHEART, celosvětový REACH, japonský OACIS). Nejrozsáhlejší švédský registr ukazuje populaci pacientů ve věku nad 70 let, kteří mají poměrně často i významná přidružená onemocnění (fibrilace síní, onkologická onemocnění). Klinická manifestace aterosklerózy v dalších cévních oblastech postihuje 6 % nemocných, chronická renální insuficience je v této populaci poměrně vzácná. V průběhu dalších let po infarktu se složení této populace mění jen mírně, především vlivem úmrtí nejvíce rizikových a nejstarších pacientů.

Pacienti jsou po prodělaném infarktu myokardu léčeni revaskularizační léčbou a pomocí opatření sekundární prevence aterosklerózy. Ve všech registrech je penetrace revaskularizační léčby lehce nad 50 % nemocných, statiny užívá kolem 80 % pacientů a protidestičkovou monoterapií je léčeno nad 90 % nemocných. Přes tato opatření osud nemocných stále není zcela prostý rizika. Podle retrospektivního švédského registru z let 2006–2011 prodělá další ischemickou příhodu (úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu) v prvním roce po prvním infarktu myokardu 18,3 % nemocných. V následujících 3 letech postihuje nová ischemická příhoda dalších 20 % pacientů (1). Podobná data vyplývají z prospektivní observační studie REACH (Obr. 1), kdy nejvyšší riziko ischemických příhod je v prvním roce po infarktu myokardu, ale

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph. D., ivovarvarovsky@gmail.com

Kardiologické centrum Agel, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(3): 160–168

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2020

Prevence
je půl zdraví

STACYL 100 mg

enterosolventní tablety, acidum acetylsalicylicum



- Pro sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění
- Moderní enterosolventní léková forma tablet snižuje pravděpodobnost výskytu žaludečních vředů^{1,2,3}
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Stacyl 100 mg, enterosolventní tablety

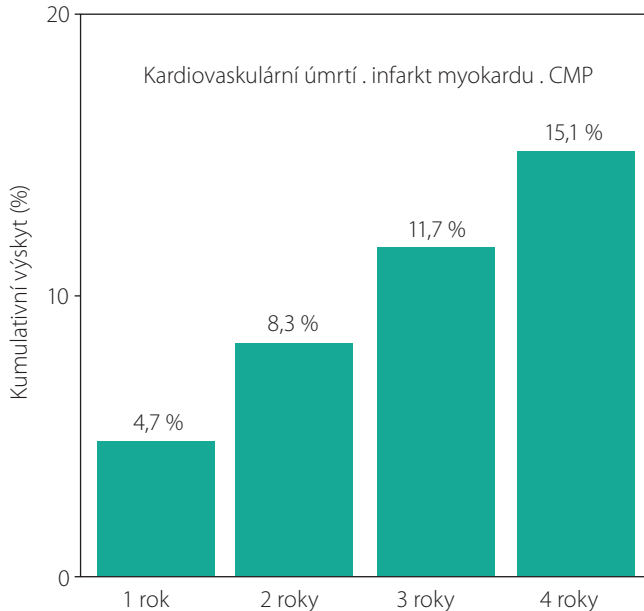
Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika: antiagregancia kromě heparinu. **Složení:** Acidum acetylsalicylicum 100 mg v jedné enterosolventní tabletě. **Indikace:** Sekundární prevence infarktu myokardu; prevence kardiovaskulární morbidity u pacientů trpících stabilní anginou pectoris; anamnéza nestabilní anginy pectoris, s výjimkou akutní fáze; prevence okluze cévního štěpu po provedení aortokoronárního bypassu; koronární angioplastika, s výjimkou akutní fáze; sekundární prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) nebo cerebrovaskulárních příhod (CVA), jestliže bylo vyloučeno intracerebrální krvácení; přípravek se nedoporučuje podávat při urgentních stavech. Použití přípravku je omezeno na sekundární prevenci s chronickou léčbou. **Dávkování:** Obvykle 100 mg jednou denně. Kyselina acetylsalicylová se nemá podávat dětem a dospívajícím do 16 let. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají polykat vcelku s dostatečným množstvím tekutiny (1/2 sklenice vody). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou nebo inhibitory syntézy prostaglandinů nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; aktivní, nebo v anamnéze opakující se peptický vřed a /nebo žaludeční/střevní hemoragie nebo jiné druhy krvácení jako např. cerebrovaskulární krvácení; hemoragická diatéza, poruchy koagulace jako je hemofilie a trombocytopenie; těžká porucha funkce jater; těžká porucha funkce ledvin; dávka 100 mg/den a vyšší během třetího trimestru těhotenství; Metotrexát v dávkách > 15 mg/týden. **Interakce:** **Kontraindikované kombinace:** Metotrexát (užívaný v dávkách > 15 g/týden); Urikosurika, např. probenecid. **Kombinace vyžadující opatření při použití nebo jejich zvažení:** antikoagulancia jako kumarin, heparin, warfarin; antiagregační látky (např. klopidoogrel a dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; jako sertralin nebo paroxetin); antidiabetika, např. deriváty sulfonylurey; digoxin a lithium; diuretika a antihypertenziva; inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid); systémově podávání kortikosteroidů; metotrexát (podávány v dávkách < 15 mg/týden); jiná nesteroidní antiflogistika (NSAIDs); ibuprofen; cyklosporin, takrolimus; valproát; fenytoin; alkohol. Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** V průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není zcela nezbytné. Ve třetím trimestru těhotenství je kyselina acetylsalicylová kontraindikována v dávce 100 mg/den a vyšší. **Kojení:** při krátkodobém podávání není třeba kojení přerušovat. V případě dlouhodobého podávání a/nebo podávání vyšších dávek, má být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Žvýšený sklon ke krvácení, dyspepsie a další. **Upozornění:** Přípravek Stacyl není určen k použití jako antiflogistikum/analgetikum nebo antipyretikum. Přípravek je třeba před operací, včetně extrakce zubu, podávat s opatrností. Nedoporučuje se podávat při menoragiích. Je třeba podávat s opatrností v případě hypertenze a u pacientů, kteří mají v anamnéze žaludeční nebo duodenální vřed nebo krvácivé epizody anebo podstupují antikoagulační léčbu. Může vyvolat bronchospasmus a astmatické záchvaty nebo jiné reakce přecitlivělosti. Totéž platí pro pacienty, kteří mají také alergickou reakci na jiné látky. Přípravek Stacyl má být vysazen, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakýkoli jiný příznak hypersenzitivity. Opatření je třeba u pacientů, kteří dostávají současně léčbu, která může zvýšit riziko vzniku ulcerací, jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a deferasirox. Pacienti s tendencí ke snížené exkreci kyseliny močové mohou zaznamenat dnavé záchvaty. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení na trhu:** 60 a 100 enterosolventních tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 16/612/12-C. **Datum revize textu:** 28. 2. 2020

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej přípravku možný bez lékařského předpisu.

Literatura: 1. A. T. Cole, N. Hudson, L. C. W. Liew, F. E. Murray, C. J. Hawkey & S. Heptinstall, Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 187-193. 2. H. G. Damman, F. Burkhardt & N. Wolf, Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109-1114. 3. A. B. Hawthorne, Y. R. Mahida, A. T. Cole & C. J. Hawkey, Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis, *Br. J. clin. Pharmacol.* 1991, 32: 77-83

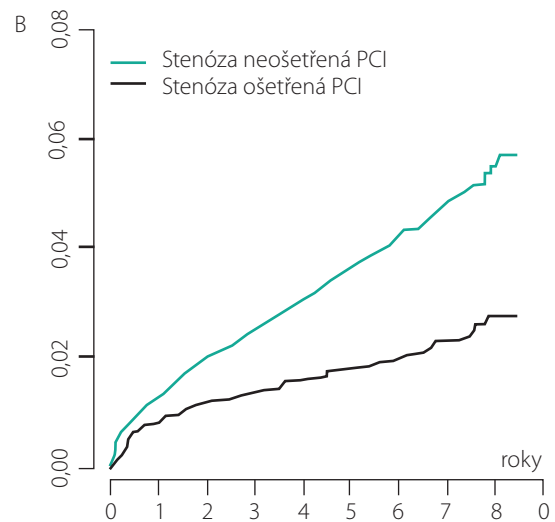
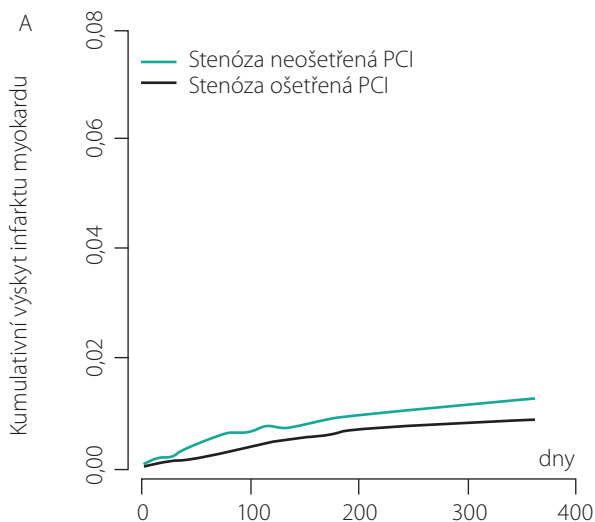
jen o málo menší riziko je stále přítomno i v následujících 3 letech (2). Z obou velkých registrů je přesvědčivě patrné, že riziko další ischemické příhody je sice nejvyšší v prvním roce po infarktu myokardu, ale zůstává velmi vysoké i v následujících letech.

Obř. 1. Ischemické příhody v dalších letech po infarktu myokardu podle registru REACH (2)



Nejvýraznějším rizikovým faktorem pro proděláním další ischemické příhody je věk nemocného. S každým prodělaným rokem života narůstá pravděpodobnost další ischemické příhody po infarktu myokardu o 2 %. Revaskularizační léčba snižuje významně pravděpodobnost další koronární příhody. Pacienti léčení při infarktu přímou PCI mají pravděpodobnost opakování infarktu v prvním roce přibližně stejnou pro původní stenózu („culprit lesion“, CL) i pro jinou koronární stenózu („non-culprit lesion“, NCL). V dalších letech ale výrazně narůstá pravděpodobnost infarktu, který vznikne na stenózách neošetřených PCI. Samotná stenóza ošetřená přímou PCI má pravděpodobnost dalšího infarktu poloviční ve srovnání s neošetřenými stenózami (Obř. 2).

Obř. 2. Riziko dalšího infarktu myokardu ve stenózách ošetřených a neošetřených PCI (3)



Jako další rizikové faktory nepříznivého průběhu u pacienta po infarktu myokardu byly v registrech identifikovány diabetes mellitus (zvýšení rizika o 38–100 %), srdeční selhání (o 68–93 %), další infarkt myokardu v anamnéze (o 31–76 %) a klinická manifestace aterosklerózy v jiném cévním povodí (ischemická choroba dolních končetin, ischemická cévní příhoda mozková).

Dlouhodobý osud nemocných po prodělaném infarktu myokardu při využití současných léčebných možností tedy není zcela dobrý. Jsme však schopni identifikovat rizikové faktory, které zásadně zvyšují pravděpodobnost opakování ischemické příhody. Je zcela oprávněné, hledat další způsoby ke zlepšení prognózy této populace nemocných. Jednou z cest může být prodloužení antitrombotické léčby a zvýšení její agresivity.

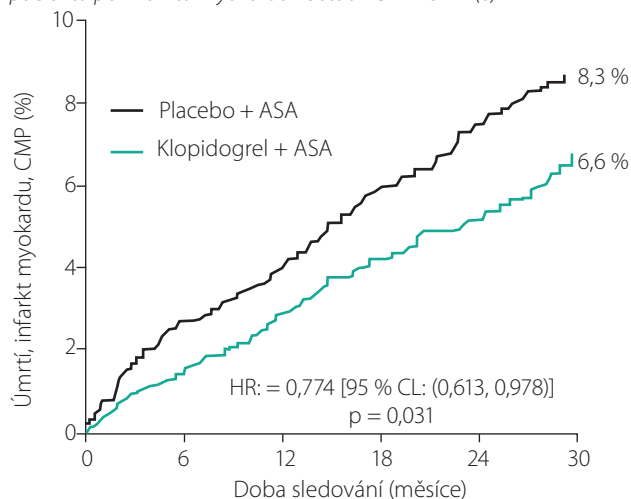
Prodloužení duální protidestičkové léčby (DAPT) nad 12 měsíců: kyselina acetylsalicylová (ASA) a thienopyridiny

Studie CHARISMA byla prvním pokusem prokázat přínos takové strategie. Zařazování byli nemocní s prodělaným kardiovaskulárním onemocněním nebo s kumulací rizikových faktorů aterosklerózy. Po dobu 28 měsíců byli léčeni buď samotnou monoterapií kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo duální protidestičkovou léčbou ASA s klopidogrelem. Pokud byli DAPT léčeni pacienti pouze s rizikovými faktory aterosklerózy bez prodělaného kardiovaskulárního onemocnění, byla léčba škodlivá (5). Pokud však byla DAPT použita u nemocných s prodělaným infarktem myokardu, dokázala významně zlepšit další průběh onemocnění (6). Pacienti měli v době randomizace průměrnou dobu od infarktu myokardu 23 měsíců. Riziko úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody bylo u takových nemocných významně sníženo při dlouhodobé DAPT ve srovnání s ASA (6,6 % vs. 8,3 %, HR=0,77; 95% CI 0,61–0,98), riziko vážného krvácení bylo srovnatelné (Obř. 3).

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, kteří ale neprodělali infarkt myokardu, neměli z přidání klopidogrelu k ASA žádný prospěch – jejich osud z hlediska ischemických příhod byl stejný jako při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou.

Celkový rozsah aterosklerózy hrál ve studii CHARISMA významnou roli. Pokud měli pacienti postiženu více než jednu cévní oblast (byla-li navíc přítomna ischemická choroba dolních končetin nebo

Obr. 3. Vliv DAPT (klopidogrel + ASA) na riziko dalších ischemických příhod u pacientů po infarktu myokardu ve studii CHARISMA (6)



prodělaná cévní příhoda mozková), prospěch z DAPT byl výrazně větší (10,6 % vs. 18,5 %, HR = 0,55; 95% CI 0,33–0,91). Poprvé zde tak byl popsán fenomén většího přínosu agresivnější antitrombotické léčby při větším rozsahu klinicky manifestního aterosklerotického postižení.

Prasugrel má silnější a lépe předpověditelný protidestičkový účinek než clopidogrel. Při použití revaskularizační léčby byl prasugrel účinnější než clopidogrel v prevenci ischemických příhod v prvních 12 měsících po infarktu myokardu. Avšak srovnání léčby prasugrelem a klopidogrelem po dobu 30 měsíců u nemocných po akutní koronární příhodě bez revaskularizační léčby ve studii TRILOGY ukázalo prakticky srovnatelné klinické výsledky. Přestože po roce od ACS začalo být pozorováno numericky méně ischemických příhod při léčbě prasugrelem, rozdíl nedosáhl ani v dalším roce statistické významnosti. Riziko ischemické příhody (HR = 0,96; 95% CI 0,86–1,07) i riziko vážného krvácení (HR = 1,23; 95% CI 0,84–1,81) tak byly po dvou letech od infarktu myokardu prakticky srovnatelné. Dlouhodobá DAPT (delší 12 měsíců) po prodělaném infarktu myokardu je tedy stejně účinná i bezpečná při použití klopidogrelu i prasugrelu (7).

Prodloužení DAPT nad 12 měsíců: kyselina acetylsalicylová a tikagrelor

Tikagrelor byl pro indikaci dlouhodobé DAPT testován ve studii PEGASUS-TIMI 54, která cíleně zařazovala pouze nemocné 1–3 roky po prodělaném infarktu myokardu (8). Kromě prodělaného infarktu myokardu bylo pro zařazení potřeba dalšího rizikového faktoru, za který byl pro účely studie považován věk nad 65 let, léčený diabetes mellitus, další prodělaný infarkt v anamnéze, postižení více koronárních tepen nebo chronická renální insuficience s glomerulární filtrací (GF) pod 60 ml./min. Nebyli zařazováni nemocní se zvýšeným rizikem krvácení (trvalá antikoagulační terapie, krvácení z trávicího traktu v posledních 6 měsících, jakákoliv cévní mozková příhoda v anamnéze). Takto vybraní nemocní byli kromě trvalé léčby kyselinou acetylsalicylovou 75–150 mg denně léčení dále třemi způsoby: placebem, tikagrelem 2× 90 mg denně nebo tikagrelem 2× 60 mg denně.

Jako nejvýhodnější dlouhodobá strategie u rizikových nemocných po prodělané koronární příhodě se ukázala léčba nižší dávkou tikagreloru

ve spojení s kyselinou acetylsalicylovou. Proti standardní monoterapii ASA bylo prokazatelné snížení všech ischemických příhod o 16 %, dalších infarktů myokardu o 16 % a cévních mozkových příhod o 25 %. Za tento prospěch byla zaplácena daň více než dvojnásobného rizika závažných krvácení, ale nedošlo ke zvýšení krvácení intrakraniálních, ani ke zvýšení krvácení fatálních. Při léčení 10000 nemocných po dobu 1 roku tak zabráníme 42 ischemickým příhodám za cenu vyvolání 31 závažných krvácení. Pokud však nepřerušíme léčbu inhibitory P2Y12 za 12 měsíců po infarktu, a ihned pokračujeme léčbou tikagrelem, potom při stejném riziku krvácivých příhod dosáhneme zásadně vyšší antiischemické účinnosti (7,7 % vs. 9,9 %, HR = 0,73; 95% CI 0,61–0,87). Pokud je léčba tikagrelem zahájena více než rok po skončení DAPT (tedy více než 2 roky po prodělaném infarktu myokardu), potom již není prokazatelný žádný prospěch (9). Nepřerušené pokračování v DAPT tikagrelem ve 12. měsíci po infarktu myokardu se navíc odrazí nejen ve větším snížení všech ischemických příhod, ale odrazí se i ve snížení kardiiovaskulární a dokonce i celkové mortality – celková mortalita je snížena o 20 %, kardiiovaskulární mortalita dokonce o 29 % (10). Zvláštní prospěch potom mají pacienti se sníženou renální funkcí a pacienti s onemocněním periferních tepen (PAD): díky zachované relativní redukci rizika dochází u těchto pacientů k vysokému absolutnímu snížení ischemických příhod. Pacienti s renální insuficiencí mají absolutní pokles ischemických příhod o 2,7 %, zatímco absolutní zvýšení rizika vážných krvácení zůstává stejné jako u ostatních pacientů ve studii (11). Nemocní s PAD mají absolutní pokles rizika ischemických příhod dokonce o 4,1 %, přitom ale nárůst vážných krvácení proti placebo je minimální a činí pouze 0,12 %. K zamezení jedné ischemické příhody tak stačí léčit pouze 25 nemocných, zatímco jednu vážnou krvácivou příhodu navíc u těchto nemocných vyvoláme až při léčení 834 nemocných (12). Evropské doporučené postupy reflektují výsledky této studie a doporučují kombinaci ASA a 2× 60 mg tikagreloru rizikovým nemocným po infarktu myokardu, kteří dobře tolerovali roční DAPT bez krvácivých komplikací (13, 14).

Kombinace antikoagulační a protidestičkové léčby

Myšlenka kombinování protidestičkové a antikoagulační léčby pochází již z konce minulého století. Ve studii WARIS II byli randomizovaně hodnoceni nemocní léčení za 6 týdnů po prodělaném infarktu myokardu warfarinem, kyselinou acetylsalicylovou nebo kombinací obou léků (15). Mortalita všech postupů byla srovnatelná, warfarin byl účinnější kyseliny acetylsalicylové ve snížení rizika infarktu myokardu i cévní příhody mozkové. Kombinace ASA s warfarinem dále snižovala riziko infarktu myokardu, ne však už riziko cévní mozkové příhody. Pravděpodobnost vážného krvácení byla nejmenší při monoterapii ASA, warfarin i kombinace warfarinu s ASA potom zvyšovaly riziko vážného krvácení čtyřnásobně (0,17 % ročně při ASA, 0,68 % při warfarinu a 0,57 % při kombinaci ASA s warfarinem; počet léčených nemocných na vyvolání jednoho vážného krvácení (NNH) byl pro warfarin 200 a pro kombinovanou léčbu 250). Monoterapie warfarinem však měla cílové rozpětí INR 2,8–4,2 (průměr ve studii 2,8), kombinovaná léčba potom INR 2,0–2,5 (průměrné INR ve studii 2,2). Zdá se tedy, že zásadní vliv na riziko krvácení má spíše intenzita antikoagulační léčby než kombinace s kyselinou acetylsalicylovou. Celková mortalita zůstávala přitom ne-

změněná, kombinace warfarinu s ASA však snižovala u pacientů bez revaskularizační léčby riziko dalšího infarktu myokardu i cévní příhody mozkové o polovinu (16). S rozvojem intervenční léčby akutních koronárních syndromů a s nástupem duální protidestičkové léčby však kombinace antikoagulační léčby s ASA ustoupila načas stranou.

Perorální antikoagulační léky nezávislé na vitamínu K (NOAC) ukázaly při léčbě pacientů s fibrilací síní minimálně stejnou účinnost jako warfarin v ochraně před trombotickými komplikacemi, zároveň ale dokázaly významně snížit výskyt vážných krvácivých komplikací. Záhy po tomto průkazu byly všechny testovány v léčbě nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu s nadějí, že nižší krvácivé riziko umožní bezpečnější kombinaci s protidestičkovou léčbou. Nabízela by se tím možnost využít antiischemický potenciál kombinované antikoagulační a protidestičkové léčby bez podstatného zvýšení rizika krvácení.

Ukázalo se však, že kombinace obvyklých dávek NOAC s protidestičkovou léčbou je spojena s velmi vysokým rizikem vážných krvácení, ať už jde o kombinaci s protidestičkovou monoterapií nebo s DAPT. Pro vysoký výskyt krvácení bylo v indikaci sekundární prevence ACS ukončeno testování dabigatranu ve fázi II po studii RE-DEEM (17). Standardní dávky apixabanu byly klinicky testovány ve studii APPRAISE-2, avšak došlo pouze k nárůstu vážných krvácení bez pozorovatelného snížení rizika ischemických příhod (18).

Při hledání optimální dávky rivaroxabanu do kombinace s DAPT se ve studii fáze II ATLAS ACS-TIMI 46 zdály nadějně spíše nižší dávky léku. Ve studii fáze III ATLAS ACS-TIMI 51 tak byly zvoleny dávky 2x 5 mg a 2x 2,5 mg rivaroxabanu (19). Přidání velmi nízké dávky rivaroxabanu (2x 2,5 mg) k DAPT vedlo k zajímavým výsledkům: primární ukazatel kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody byl v prvním roce po koronární příhodě snížen o významných 16 %, kardiovaskulární mortalita o 34 % a celková mortalita o 32 %. Takového výsledku bylo dosaženo za cenu trojnásobného zvýšení rizika vážných (1,8 % vs. 0,6 %, HR = 3,46; 95% CI 2,08–5,77) a mozkových krvácení (0,4 % vs. 0,2 %, HR = 2,83; 95% CI 1,02–7,86). Dávka 2x 5 mg rivaroxabanu byla vyřazena z dalšího zkoumání, protože vedla k vyššímu nárůstu vážných krvácení a neměla přitom žádný přínos z hlediska celkové či kardiovaskulární mortality. Je potřeba mít na paměti, že do této studie ke kombinaci s DAPT byli velmi pečlivě vybíráni pacienti s nižším rizikem krvácení (průměrný věk pacientů byl pouze 61 roků a vyloučení byli nemocní s anémií, chronickou renální insuficiencí, po jakémkoliv předchozí mozkové příhodě nebo při krvácení z trávicího traktu v posledních 12 měsících). Kombinace nízkých dávek rivaroxabanu a DAPT se potom jako léčebná možnost objevila pouze v evropských doporučených postupech pro léčbu ACS z roku 2015, avšak nebyla nikdy součástí doporučení amerických.

Nadějně výsledky velmi nízkých dávek rivaroxabanu v prvním roce po ACS („vaskulární dávka“) vedly k dalšímu testování v sekundární prevenci aterosklerózy. Do studie COMPASS byli zařazováni již nemocní ve stabilní fázi onemocnění koronárních nebo periferních tepen (20). Průměrná doba od infarktu myokardu do zařazení pacienta byla 71 roku a pouze 5 % nemocných bylo léčeno do 12 měsíců od koronární příhody. Efekt léčby pro skupinu nemocných do 2 let od infarktu myokardu byl na hranici statistické významnosti (primární ukazatel KV úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody: rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 49.1218, monoterapie

ASA 67.1205; HR = 0,70; 95% CI 0,48–1,01). Statisticky ale nebyla pozorována významná interakce mezi dobou od infarktu myokardu a výslednou účinností či bezpečností léčby. Protože celkové výsledky studie COMPASS byly robustní (prokazatelná účinnost nízkých dávek rivaroxabanu pro snížení celkové mortality, kardiovaskulární mortality, rizika cévní mozkové příhody, rizika amputace končetiny) při dobré bezpečnosti léčby (zvýšení vážných krvácení o 70 % bez zvýšení krvácení fatálních a intrakraniálních), bude jistě zvažována léčba nízkými dávkami rivaroxabanu i v sekundární prevenci akutních koronárních syndromů.

Jak dál po 12 měsících od akutního koronárního syndromu: protidestičková monoterapie, prodloužená DAPT, nízké dávky rivaroxabanu s ASA?

Pokud pacient dobře toleroval 12měsíční DAPT a pokud jeho ischemické riziko hodnotíme jako zvýšené, budeme vystaveni otázce o způsobu dalšího pokračování antitrombotické léčby. Prvním krokem nutně musí být identifikace pacienta, který z prodloužení léčby bude mít prospěch – tedy takového pacienta, kde prodloužením léčby dokážeme ischemické riziko snížit a zároveň ho neohrozíme zvýšeným rizikem krvácení.

Doporučené postupy pro duální protidestičkovou léčbu (2017) předkládají pro rozhodnutí o prodloužení léčby skórovací systém, který vychází se stejnojmenné studie DAPT (Obr. 4). Výhodou tohoto systému je, že při rozhodování o prodloužení DAPT slučuje údaje o ischemickém i krvácivém riziku konkrétního pacienta. Podle tohoto systému mladší pacienti profitují z prodloužení více, zatímco starší potřebují větší kumulaci ischemického rizika pro dosažení prospěchu z prodloužení léčby. Limitující pro používání tohoto skórovacího systému je ale skutečnost, že DAPT studie zahrnovala pacienty ošetřené PCI (tedy nemocné stabilní i nemocné s ACS), používala pro dlouhodobou léčbu prasugrel a klopidogrel, a prospěch z léčby nebyl prokazatelný při použití lékových stentů II. generace. Použití skórovacího systému DAPT pro všechny nemocné rok po infarktu myokardu je tak nutno považovat za problematické (13).

Obr. 4. Skórovací systém DAPT (13)

Skóre DAPT	
Po 12 měsících nekomplikované DAPT	
Ukončení DAPT po 12 měsících nebo Pokračování DAPT na 30 měsíců	
Věk	
≥ 75	- 2 body
65 < 75	- 1 bod
< 65	0 bodů
aktivní kuřák	+ 1 bod
diabetes mellitus	+ 1 bod
DAPT pro infarkt myokardu	+ 1 bod
PCI nebo infarkt v anamnéze	+ 1 bod
paclitaxelový stent	+ 1 bod
průměr stentu < 3 mm	+ 1 bod
srdeční selhání nebo ejekční frakce pod 30 %	+ 2 body
stent do žilního bypassu	+ 2 body
- 2 až + 10 bodů	
Součet ≥ 2 body → pokračovat v DAPT do 30 měsíců, součet < 2 body → ukončit DAPT	
www.dapstudy.org	

PRALUENT VÝZNAMNĚ SNÍŽIL ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ KV PŘÍHODY (MACE).^{†1,2}



Pacienti po AKS, kteří nedosahují cílových hodnot v LDL-C.

PRALUENT v kombinaci s maximálně tolerovanou dávkou statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.[†]

PRALUENT je jediný inhibitor PCSK9, který je spojen se snížením úmrtí z jakékoliv příčiny v KV studiích.^{*1,3,4}

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:** Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka přípravku Praluent je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávána jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávána subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hyperenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Přípravek Praluent má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba přípravkem Praluent musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. **Interakce:** Alirocumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinicky

stav ženy nevyžaduje léčbu alirocumabem. Není známo, zda se alirocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Praluent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce v místě vpichu, onemocnění podobající se chřipce, příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, ko-přívka, numulární ekzém, ve 3. fázi klinického výzkumu se u 4,8 % pacientů léčených alirocumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F - 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 5. 12. 2019.

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

[†]Závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (MACE) = primární cílový ukazatel je složený a zahrnuje ICHS úmrtí, nefatální infarkt myokardu, fatální a nefatální ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo nestabilní anginu vyžadující hospitalizaci.

^{*}Pouze nominální statistická významnost podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98).

AKS = akutní koronární syndrom; **KV** = kardiovaskulární; **LDL-C** = cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou; **PCSK9I** = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 5. 12. 2019.
2. Schwartz et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
3. SPC přípravku Repatha.
4. Sabatine S. M. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

Pro rozhodování může být prospěšnější klinická úvaha, která vychází z výše uvedených klinických registrů. Hlavním rizikovým faktorem dalšího průběhu po 1 roce od infarktu myokardu je vždy věk, následovaný neprovedenou nebo neúplnou revaskularizační léčbou. Další rizikové faktory následují s proměnlivou silou, ale vždy je za ně možné považovat přítomnost diabetes mellitus, srdečního selhávání, dalšího předchozího infarktu myokardu, manifestaci extrakoronární aterosklerózy nebo cévní příhody mozkové.

Třetí možností při hledání rizikového pacienta je použití vstupních kritérií studií, které prokázaly prospěch z prodloužení intenzivní antitrombotické léčby. Studie PEGASUS-TIMI 54 byla zaměřena na rizikové pacienty 1–3 roky po prodělaném infarktu myokardu, studie COMPASS na široké spektrum stabilních nemocných s koronární i extrakoronární aterosklerózou. Zatímco vstupní kritéria se zásadně lišila a vytvořila rozdílné populace nemocných, vylučující kritéria byla až na drobné detaily prakticky shodná.

Pokud tedy shledáme ischemické riziko pacienta při ukončování 12měsíční DAPT za nízké, budeme pokračovat protidestičkovou monoterapií (kyselina acetylsalicylová nebo inhibitor P2Y12). Pokud budeme další ischemické riziko hodnotit jako zvýšené, nabízí se dnes dvě možnosti pokračování: prodloužená duální protidestičková léčba (ASA + 2x 60 mg tikagrelor, alternativně při nesnášenlivosti léčby prasugrel nebo klopidogrel) nebo kombinace ASA + 2x 2,5 mg rivaroxabanu. Pro každý z obou postupů existují dobré argumenty a rozhodnutí je v tuto chvíli na uvážení lékaře.

Podle evropských doporučení pro léčbu stabilních pacientů s ICHS z roku 2019 jsou všechny uvedené postupy postaveny na stejnou úroveň (21). Tato doporučení vychází z klinicky jednoduché stratifikace pacientů podle rizika ischemie a krvácení (Tab. 1). Síla doporučení pro dlouhodobou kombinovanou antitrombotickou léčbu pacientů s vysokým rizikem IIa A, pro léčbu pacientů se středním ischemickým rizikem IIb A.

Závěr

Díky kvalitní přednemocniční a nemocniční léčbě akutního infarktu myokardu se stále více nemocných dožívá přechodu do stabilní fáze ischemické choroby srdeční. Rok po infarktu myokardu zpravidla končí období podávání duální protidestičkové léčby. Osud jednotlivých pacientů je však velmi rozdílný a je potřeba odlišit nemocné s nízkým rizikem další ischemické příhody od pacientů s rizikem vysokým. Tato základní stratifikace potom rozhoduje o strategii další antitrombotické léčby: protidestičkové monoterapii pro nemocné s nízkým rizikem nebo o dlouhodobé kombinované antitrombotické léčbě pro nemocné s vyšším ischemickým rizikem. Volba mezi dlouhodobou DAPT (ASA + nízké dávky tikagreloru) nebo mezi dlouhodobou kombinací protidestičkové a antikoagulační léčby (ASA + nízké dávky rivaroxabanu) vyžaduje individuální posouzení. Klinická situace rozhodování ve 12. měsíci po infarktu myokardu je totožná se zadáním studie PEGASUS-TIMI 54 a tato skutečnost mluví pro upřednostnění léčby aspirin + 2x 60 mg tikagreloru. Zadání studie COMPASS mířilo

LITERATURA

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–1170.

Tab. 1. Léky indikované pro prodlouženou antitrombotickou léčbu (uvedený lék + kyselina acetylsalicylová 100 mg denně) u nemocných se stabilní ICHS a se středně vysokým nebo vysokým rizikem ischemie při nepřítomnosti vysokého rizika krvácení (21)

Lék	Indikace	Referenční studie
Klopidogrel 75 mg	Po AMI, pokud dobře tolerovali 12 měsíců DAPT	CHARISMA, DAPT
Prasugrel 5–10 mg	Po PCI pro AMI, pokud dobře tolerovali 12 měsíců DAPT	DAPT
Rivaroxaban 2x 2,5 mg	Po AMI > 1 rok nebo postižení více koronárních tepen	COMPASS
Tikagrelor 2x 60 mg	Po AMI, pokud dobře tolerovali 12 měsíců DAPT	PEGASUS-TIMI 54

AMI – akutní infarkt myokardu; DAPT – duální protidestičková léčba

Vysoké riziko ischemie	Středně vysoké riziko ischemie
Postižení více koronárních tepen + 1 další rizikový faktor:	Jeden z uvedených faktorů:
Léčený diabetes mellitus	Postižení více koronárních tepen
Předchozí infarkt myokardu	Srdeční selhání
Onemocnění periferních tepen	Léčený diabetes mellitus
Renální insuficience (GF 15–59 ml. min)	Předchozí infarkt myokardu
	Onemocnění periferních tepen
	Renální insuficience (GF 15–59 ml. min)

Vysoké riziko krvácení
Intrakraniální krvácení nebo ischemická CMP v anamnéze
Intrakraniální patologie s rizikem krvácení
Nedávné gastrointestinální krvácení (6 měsíců)
Anémie
Jaterní selhání
Významná koagulopatie nebo krvácivá diatéza
Vysoký věk nebo stařecká křehkost
Těžké renální selhání (GF < 15 ml. min nebo dialýza)

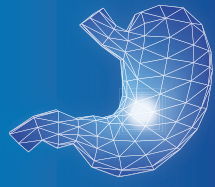
více do stabilního období déle po infarktu myokardu, a protože data ze studie PEGASUS-TIMI 54 prokazují prospěch léčby po dobu 3 let, bude někde v této době okamžik ke zvážení přechodu z tikagreloru na léčbu nízkou dávkou rivaroxabanu. Pokud bude léčba tikagrelorem ve 12. měsíci ukončena a po několika měsících budeme hodnotit riziko pacienta jako zvýšené, potom již prospěšnější bude zahájit přímo léčbu ASA + rivaroxaban (léčba tikagrelorem v takové situaci již má malý prospěch). Oba způsoby léčby ukazují vynikající výsledky u podskupin nemocných s dalším onemocněním periferních tepen a s renální insuficiencí, proto tato kritéria nebudou ve 12. měsíci pro volbu rozhodující. Léčba nízkou dávkou rivaroxabanu bude ve 12. měsíci po infarktu myokardu upřednostněna i u nemalé skupiny nemocných, kteří netolerují pro dušnost léčbu tikagrelorem. Realita používání jednotlivých léčebných režimů bude jistě v průběhu času ovlivňována i úhradovými podmínkami plátců zdravotního pojištění.

2. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: insights from the REACH registry. *Clin Cardiol* 2016; 39: 670–607.

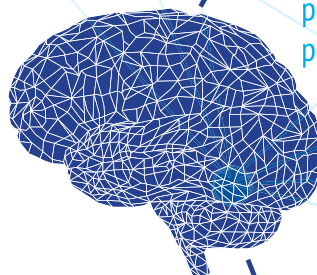
Godasal[®] 100

acidum acetylsalicylicum 100 mg
glycinum 50 mg

- **ASA** s okamžitým uvolňováním a s prokázaným efektem v klinických studiích.
- **GLYCIN** optimalizuje rozpustnost a vstřebávání ASA.¹
- **ASA + GLYCIN** prokázaná příznivá gastrointestinální snášenlivost.²

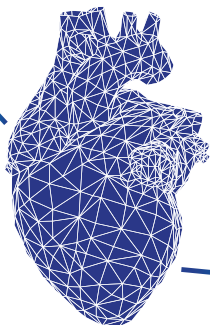


Nefatální cévní mozkové příhody z ischemických příčin snižuje o 25 %.³



Vaskulární mortalitu redukuje o přibližně 15 %.³

Výskyt nefatálních infarktů myokardu redukuje o více než 30 %.³



Dlouhodobé podávání 100 mg ASA vede k významnému snížení kardiovaskulární morbidity i mortality.³

Literatura

1. Murtaza G., et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm Drug Res 2014; 71(1): 139–143.
2. Kusche W., et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. Adv Ther 2003; 20(5): 237–245.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002; 324: 71–86.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Godasal 100 mg / 50 mg tablety

Složení: Acidum acetylsalicylicum 100 mg, glycinum 50 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Dlouhodobá sekundární prevence u nemocných s anginou pectoris, po prodělaném infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě či tranzitorní ischemické atace. Dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob (10% riziko KVO v horizontu 10 let) bez dosavadní manifestace aterosklerotického onemocnění. Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích (PTCI, CABG), endarterektomie, arteriovenózní shuntů apod. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kys. acetylsalicylovou (ASA) a jiné salicyláty, glycin a pomocné látky, astma indukované předchozím požitím salicylátů či NSA, akutní vředové onemocnění GIT, hemoragická diatéza, vážné selhání jater, ledvin, srdce, v kombinaci s methotrexátem při dávce ≥ 15 mg týdně, ve třetím trimestru těhotenství, do 18 let. **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže (bolest žaludku, nevolnost, zvracení, průjemy, mikrovkrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinelé poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchvat dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulancií jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbiturátů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současně konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiuratik. Antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem 100. V těhotenství by ASA měla být podávána po zvážení poměru přínosu léčby a rizika pro plod. **Dávkování a způsob podání:** Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob bez dosavadního manifestního aterosklerotického onemocnění tepen: 1 tableta denně. Dlouhodobá sekundární prevence u indikovaných nemocných s manifestním aterosklerotickým onemocněním tepen a samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích: 1–3 tablety denně. Tablety je lépe užívat po jídle a dostatečně zapít. Je možno je polknout celé nebo je rozkousat nebo je nechat rozpustit v ústech. **Balení:** 20, 50 a 100 tablet. **Datum revize textu:** 27. 2. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

3. Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S. Culprit and nonculprit recurrent ischemic events in patients with myocardial infarction: Data from SWEDEHEART. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007174. DOI: 10.1161/JAHA.117.007174.
4. Nakatani D, Sakata Y, Suna S. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77: 439–446.
5. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
6. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
7. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–1309.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG. Ischaemic risk a efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133–1142.
10. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2017; 38(suppl): 794–795.
11. Magnani G, Storey RF, Steg PG. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 400–408.
12. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF. Ticagrelor in prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 719–728.
13. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–254.
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eurointervention* 2019; 14: 1435–1534.
15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
16. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.
17. Oldgren J, Budaj A, Granger CB. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–2789.
18. Alexander JH, Lopes RD, James S. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
19. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
20. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205–218.
21. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093.eurheartj.ehz425.

Nenechte si ujít **aktuální informace** o možnostech vzdělávání lékařů, lékárníků a dalších odborníků ve zdravotnictví

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>
@SolenMedicalEducation



<https://twitter.com/MedicalSolen>
@MedicalSolen



Jsou inhibitory protonové pumpy účinným a bezpečným lékem nejen v profylaxi gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě?

Jan Bultas

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou oblíbenými a široce užívanými „gastroprotektivy“. Více než 10 % naší populace je jimi léčeno. Vedle klasických indikací, jako je vředová choroba či gastroezofageální refluxní choroba, jsou indikovány pro snížení hemoragických komplikací v trávicím traktu při antitrombotické léčbě. Efekt IPP na snížení krvácení do horní části trávicího traktu při antitrombotické léčbě (rivaroxabanem, kyselinou acetylsalicylovou či jejich kombinací) byl zpochybněn recentně publikovanou randomizovanou megastudií COMPASS – pantoprazol. Léčba IPP je provázena řadou významných lékových interakcí, zejména je závažné snížení bioaktivity klopidogrelu a omezení absorpce kyseliny acetylsalicylové či dabigatranu. Výsledkem je snížení efektu těchto antitrombotik. Řada observačních studií – v indikaci IPP v léčbě vředové či refluxní choroby nebo při užití v rámci komedikace IPP při antitrombotické léčbě – nachází větší výskyt velkých vaskulárních příhod a zvýšení mortality. Jsou tedy IPP v protekci krvácení do trávicího traktu účinné a jsou i bezpečné?

Klíčová slova: antitrombotika, atherotrombotická onemocnění, blokátory receptoru H₂, inhibitory protonové pumpy, klopidogrel, kyselina acetylsalicylová, přehled.

Are proton pump inhibitors an effective and safe drug not only in the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in antithrombotic treatment?

Proton pump inhibitors (PPIs) are popular and widely used “gastroprotectives”. More than 10% of our population is treated. In addition to classical indications such as gastroduodenal peptic disease or gastroesophageal reflux disease, they are indicated for the reduction of hemorrhagic complications in the digestive tract during antithrombotic treatment. The effect of PPIs on reducing upper gastrointestinal bleeding in antithrombotic treatment (rivaroxaban, acetylsalicylic acid or a combination) was called into question by a recently published randomised mega-study – COMPASS pantoprazole. Treatment of PPIs is accompanied by a number of significant drug interactions, in particular a severe reduction in the bioactivation of clopidogrel and a reduction in the absorption of acetylsalicylic acid or dabigatran. As a result, the effect of these antithrombotics is reduced. A number of observational studies – in the indication of PPIs in the treatment of gastroduodenal or gastroesophageal disease or when used in the treatment of PPIs in antithrombotic treatment – found a greater incidence of major vascular events and an increase in mortality. So are PPIs effective in protecting gastrointestinal bleeding and are they safe?

Key words: antithrombotics, atherothrombotic diseases, proton pump inhibitors, H₂ receptor blockers, clopidogrel, acetylsalicylic acid, overview.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., jan.bultas@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(3): 169–179

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2019

Úvod

Co mě přivedlo k položení si otázky, zda jsou inhibitory protonové pumpy účinné a zejména, zda jsou bezpečné? Jako člověk, eufemisticky řečeno „s nadvahou“, trpím po některých jídlech pyrózou při gastroezofageálním refluxu. Účinnou obranou je podání některého z inhibitorů protonové pumpy (IPP). Jako internista, kardiolog a v posledních letech též farmakolog, sleduji účinnost a bezpečnost řady léčiv, o kterých studentům přednáším. Ta, která si indikují sám, sleduji o to pozorněji.

V posledních letech se objevují observační studie, často i velkého rozsahu, naznačující, že IPP nemusí být tak zcela bezpečné. Řada studií ukazuje nejen zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod, ale i mortality, a to nejen kardiovaskulární. Navíc recentně publikovaná studie COMPASS, její pantoprazolová větev ukazuje, že i gastroprotektivní efekt při protidestičkové a antikoagulační léčbě nemusí být přítomen (1). To vše mě vedlo k položení několika otázek: Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu? Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortalitu? Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality? A poslední logická otázka zní: Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen?

Základní farmakologické vlastnosti IPP

Mluvíme-li o IPP, nelze vynechat základní vlastnosti, pro pochopení mechanismu účinku, lékových interakcí a nežádoucích efektů mají význam.

Vlastnosti farmakodynamické

Nejprve vlastnosti farmakodynamické. Primárním efektem na úrovni parietálních buněk žaludku je inhibice protonové pumpy, čili H^+K^+ ATPázy, transportéru aktivně směřujícím protony za draslíkové kationy. Souhrou s paralelním transportérem (K^+Cl^- symportem), pumpujícím kationy kalia a chloridové anionty zpět, vzniká kyselina chlorovodíková. Po stimulaci protonové pumpy klesá pH v žaludku na hodnoty 1–2.

Kyselina solná v žaludku má řadu biologických funkcí. Kyselé pH denaturuje proteiny a usnadňuje jejich degradaci, aktivuje trávicí enzymy (zejména pepsinogen na pepsin), umožňuje absorpci léčiv typu slabých hydrofilních kyselin v neionizovaném stavu (např. acetylsalicylové kyseliny) a v neposlední řadě je důležitou obranou před invazí řady patogenních organismů do střev. Vzestup pH (např. při léčbě IPP) má malý efekt na vlastní trávení, snížení aktivity žaludečních enzymů je dostatečně kompenzováno enzymy v nižších etážích traktu. Naopak ztráta prvé bariéry infekce se uplatňuje, riziko infekčních chorob přestupujících trávicím traktem (např. „cestovatelských průjmů“) je zvýšeno. Stejně tak má význam změna (zpravidla snížení) dostupnosti řady léčiv, minerálů či vitamínů.

Nižší koncentrace protonů v žaludeční šťávě má vliv i na kinetiku žaludku. Vzestup sekrece gastrinu v antrálních G buňkách žaludku (stimulovaný nižší koncentrací protonů) významně zvýší nejen motilitu žaludku, ale i tonus dolního svěrače jícnu, naopak napětí pyloru klesá. Léčebně využíváme tento účinek v léčbě gastroezofageální refluxní choroby (GERD).

Již menší povědomí máme o extragastrické funkci protonové pumpy. Protonová pumpa je též v resorpční kavitě osteoklastu, kyselé prostředí pomáhá rozpouštět hydroxyapatit v kostní matrix. Správná

funkce osteoklastů je podmínkou fyziologické přestavby kosti. Klinický význam inhibice pumpy na této úrovni bude diskutován níže.

Podobně je protonová pumpa součástí tubulární části nefronu. Zde ovlivňuje aciditu moči a tím i vylučování celé řady léčiv. Klinický význam změny acidity moče na eliminaci léčiv je sice v řadě prací konstatován, konkrétní data však chybí. Ovlivnění renálních funkcí inhibicí pumpy bude opět probráno níže. Protonová pumpa je i na dalších místech, in-formace o významu inhibice však chybí. Příkladem je protonová pumpa v lysozomech všech buněk organismu, zejména v buňkách defenzivních systémů kontrolujících mimo jiné onkogenezi. Dlouhodobá blokáda na této úrovni nemusí být bez následků.

Vlastnosti farmakokinetické

Také farmakokinetické vlastnosti IPP jsou zajímavé. Všechny IPP velmi dobře prostupují membránami a rychle se absorbují. V kyselém prostředí se velmi rychle aktivují (vytvářejí sulfonamid) a uvolňují sulfhydrilovou skupinu. Tou se váží přímo na protonovou pumpu, čímž ji ireverzibilně inaktivují. K vlastní aktivaci musí dojít až v sekrečním acinu parietální buňky, kam se dostává IPP z cirkulace, lokální koncentrace IPP v acinu je asi 1000x větší než v plazmě. Tak je dosaženo dostatečné lokální koncentrace léčiva. Aby nedošlo k nežádoucí aktivaci molekuly již v lumen žaludku, jsou IPP podávány v acidorezistentní formě. Limitní hodnota pH pro vytvoření sulfenamidu se mírně liší, nejvyšší (kolem 3,5) je u rabeprazolu, u ostatních je pod pH 3. To znamená, že při léčbě IPP, kdy pH stoupá nad 3 je bioaktivace omezena. Kyselost žaludečních šťáv je tak regulována na stejné úrovni – při poklesu pH se vytvoří více aktivního metabolitu (pH stoupá nad 3), naopak tento vzestup sníží aktivaci mateřské látky (pH klesá). Díky tomuto mechanismu, kdy je účinek regulován v úzkém rozmezí nezávisle na koncentraci, mají IPP velmi široké terapeutické okno.

K tomu, aby došlo k inaktivaci H^+K^+ ATPázy, je nutné, aby byla pumpa v aktivním stavu, což je zejména po jídle. Potřebná koncentrace IPP v plazmě, resp. v acinu je krátká, jen 1–2 hod. K dosažení optimálního efektu je tak nutno podat léčivo 30–60 min před jídlem, požití potravy protonové pumpy aktivuje a umožní jejich ireverzibilní blokádu. Jednorázová aplikace IPP inhibuje asi 60 % funkčních pump. Teprve opakované podání zajistí plný efekt.

V nástupu efektu se IPP liší, nejkratší aktivaci na účinnou molekulu na úrovni acinu má rabeprazol (asi 20 min), nejdelší pantoprazol (asi 2 hod). Při jednorázovém podání při potížích je tak rabeprazol nejvýhodnější. Délka účinku je u všech IPP stejná, pumpy jsou resyntetizovány po více než 24 hod. Při podání ve farmakoekvivalentních dávkách nejsou praktické rozdíly v dosaženém efektu, tj. vzestupu pH. Eliminace IPP je hepatální s přispěním polymorfního izoenzymu CYP 2C19. Tato oxidáza je inhibitory protonové pumpy, zejména omeprazolem, inhibována. Klinický význam této inhibice bude probrán níže.

Nejvýznamnější lékové interakce IPP

Jako u ostatních léčiv se lékové interakce IPP dělí na farmakodynamické (ovlivňující účinek léku) a farmakokinetické (ovlivňující absorpci, aktivaci, inaktivaci a eliminaci léčiva).

Mechanismus lékových interakcí IPP na farmakodynamickém podkladě

Interakce na úrovni ovlivnění farmakodynamiky mají u IPP omezený praktický význam. Z hlediska případného vlivu IPP na poruchy srdečního rytmu by mohlo být významné riziko navození hypomagnezemie a hypokalcemie při inhibici transportního kanálu TRPM6.7 (transient receptor potential). Tento transportér kontroluje absorpci bivalentních kationů magnezia a kalcia na úrovni enterocyty a jejich eliminaci tubulárními epitelii ledvin. Inhibitory protonové pumpy, stejně jako diuretika, tento kanál významně inhibují – diuretika na úrovni nefronu, inhibitory protonové pumpy na úrovni enterocyty. Léčba IPP může vést k významné depleci zejména magnezia. Lze si dobře představit, že se tento mechanismus může podílet na vyšším výskytu srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a zhoršení prognózy u nemocných léčených IPP. Detailněji bude tento problém probrán níže.

Mechanismus lékových interakcí IPP na farmakokinetickém podkladě

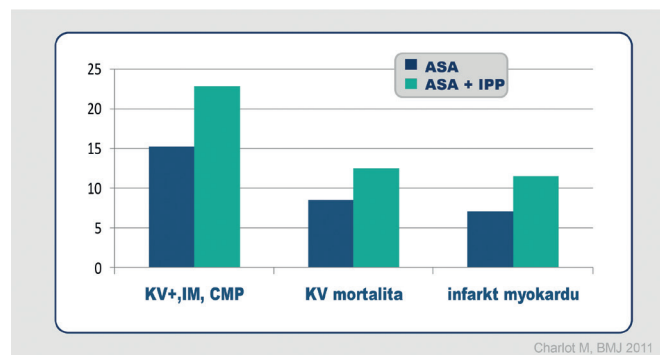
Daleko větší význam mají lékové interakce zvyšující či snižující koncentraci léčiv, tedy interakce na farmakokinetickém podkladě. Mechanismus, kterým IPP ovlivní kinetiku jiných léčiv, je pestrý.

Prvým je působení na absorpci slabých hydrofilních kyselin. Ty se zpravidla vstřebávají prostou difuzí v nedisociovaném stavu. Vzestup pH (snížení acidity) při léčbě IPP pak vede k disociaci molekuly léčiva. Negativní náboj zhoršuje transmembranózní přestup léčiva a snižuje jeho absorpci. Naopak slabé zásady, např. alkaloidy, se lépe vstřebávají v prostředí zásaditém. Vzestup pH naopak jejich absorpci zvyšuje. Tento typ interakce – ovlivnění dostupnosti změnou pH v žaludku a v proximálním duodenu – je specifický pro skupinu léčiv ovlivňujících sekreci kyseliny solné. Buď přímo inhibicí H^+K^+ ATPázy (protonové pumpy), či nepřímo snížením její aktivity (např. inhibitory receptorů H_2 či inhibitory gastrinu). Vedle snížení dostupnosti kyseliny acetylsalicylové či dabigatranu, které se budeme věnovat, snižují IPP tímto mechanismem dostupnost celé řady dalších léčiv, např. inhibitorů tyrosinkináz a dalších multikináz, užívaných v onkologii (2).

Druhým mechanismem ovlivňujícím koncentraci léčiva je interakce na úrovni eliminace, konkrétně eliminace tubulární sekrecí. Ta je závislá na pH primární moče, inhibice protonové pumpy kyselost mění a tak zvyšuje či snižuje renální eliminaci léčiva. Na rozdíl od absorpce, je eliminace léčiv užívaných v kardiologii ovlivněna IPP méně významně. Podílí se však na výskytu nežádoucích účinků, zejména nefropatií (včetně renálního selhání) a nefrolitiázy (3). Změny pH na úrovni žaludečních šťáv či moče vlivem IPP nejsou závislé na konkrétním léčivu, jedná se o skupinový efekt (4).

Naproti tomu ovlivnění transformace léčiv na úrovni inhibice izoenzymu CYP 2C19 je u jednotlivých IPP různě významné. Všechny IPP jsou transformovány oxidázou CYP 2C19. Tato oxidáza je polymorfní, podle aktivity rozeznáváme pomalé, střední a rychlé metabolizátory. Změny v expozici IPP se odrážejí i v klinické účinnosti, např. u rychlých metabolizátorů s nízkou expozicí IPP je doložena menší účinnost v eradikaci *Helicobacter pylori*. Na úrovni lékových interakcí má význam skutečnost, že IPP jsou významnými inhibitory izoenzymu CYP 2C19. Nejsilnějším je omeprazol, esomeprazol, deslansoprazol a lansoprazol,

Graf 1. Výskyt velkých vaskulárních příhod (typu MACE) u nemocných po infarktu myokardu léčených ASA (nikoli klopidogrelem) při komedikaci IPP (analýza dat Dánského národního registru). Je patrný významný vzestup incidence. Podle (15)



středně silným pantoprazol a nejslabším rabeprazol (5, 6). Nicméně i u „slabších“ inhibitorů je snížení aktivity CYP 2C19 klinicky významné, konkrétně se tento typ interakce projeví při bioaktivaci klopidogrelu či biodegradaci některých antidepresiv.

Shrneme-li, pak IPP ovlivňují absorpci, eliminaci a biotransformaci léčiv 3 způsoby – změna pH v žaludku a proximálním duodenu mění disociaci slabých kyselin a bazí a tak ovlivňuje jejich vstřebávání, změna pH moče v tubulárním systému ovlivňuje vylučování a inhibice izoenzymu CYP2C19 zpomaluje metabolismus (jak aktivaci, tak degradaci).

Praktický význam lékových interakcí IPP

Dominantní cílovou skupinou, které indikujeme IPP, jsou bezesporu senioři. Tedy nemocní často polymorbidní a léčení řadou léků. Otázka lékových interakcí je v tomto případě velmi aktuální. Lékové interakce jsou významné zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, kdy již mírné snížení koncentrace či zkrácení doby působení vede ke snížení až selhání efektu, naopak vyšší expozice vedou k nežádoucím účinkům až toxickému působení. Toto zadání, tedy úzké terapeutické okno, splňují zejména antitrombotika, snížení expozice vede ke zvýšenému výskytu trombotických komplikací, naopak zvýšení vede ke krvácení. Lékové interakce IPP s antitrombotiky jsou všechny na podkladě farmakokinetiky, omezena je buď jejich absorpcí (dabigatran či ASA) nebo je snížena jejich bioaktivace (klopidogrel).

Podobně jako při antikoagulační léčbě jsou IPP často podávány v rámci protidestičkové léčby, zejména při léčbě duální, kombinující ASA s blokátory trombocytárních ADP receptorů (s klopidogrelem, prasugrelem či tikagrelomem). Dle dat z řady databází, např. Oxford Vascular Study, je v Evropě současně léčeno IPP – v rámci komedikace s protidestičkovou léčbou – více než 20 % pacientů, u nemocných užívajících duální protidestičkovou léčbu je to pak polovina (7). Dle starší analýzy DrugAgency, a. s., není v ČR situace odlišná (ústní sdělení). Uvědomíme-li si, že kyselinu acetylsalicylovou užívá v ČR téměř milion osob a klopidogrel kolem 100 000, je komedikace IPP s protidestičkovou léčbou velmi rozšířena. V případě protidestičkové léčby se jedná řádově o 200 000 tisíc nemocných, u antikoagulancí o několik desítek tisíc pacientů. Tedy číslo blížící se čtvrt milionu nemocných, množství jistě významné, kterým stojí za to se zabývat.

Interakce IPP s antikoagulancii, konkrétně s dabigatranem

Nejprve se podíváme na interakci přímých antikoagulancií s IPP. Není známa léková interakce s xabany, ty je možno s IPP kombinovat volně. Naopak, klinicky významná je léková interakce s dabigatranem. Dabigatran je podáván ve formě soli, dabigatran etexilátu. Jeho absorpce je vázána na kyselé prostředí žaludku a duodena. Současně je omezena eliminačním transportérem glykoproteinem P (P-gp). Výsledná biologická dostupnost dabigatranu je nízká, pohybuje se mezi 5–8 %. Jak vzestup pH v žaludku, tak aktivace P-gp dostupnost dabigatranu snižují. V japonské studii léčba IPP vedla ke snížení vrcholové i minimální koncentrace dabigatranu o 1,3, nebyl rozdíl mezi jednotlivými IPP (8). Pro evropskou populaci máme data firemní studie a slovenské studie. Prvá studie dokládá snížení expozice dabigatranu při kombinaci s IPP o 1,4 (9). Ve druhé byly rozdíly výraznější, minimální i vrcholová koncentrace dabigatranu klesla při léčbě IPP o polovinu (10). Všechny rozdíly byly vysoce statisticky signifikantní, klinická relevance poklesu koncentrací téměř na polovinu byla rovněž významná. Nutno zdůraznit velkou interindividuální variabilitu působení léčby IPP. Také SPC Pradaxa konstatuje 30% snížení koncentrace dabigatranu při občasném podávání IPP, náleží reflektuje výsledky populační farmakokinetiky provedené ve studii RELY (11). Dá se konstatovat, že kombinace dabigatranu s IPP vede ke snížení koncentrace dabigatranu o 30–50 %. Takového snížení je jistě klinicky významné, data ze studie RELY u nemocných s fibrilací síní, kde byly užity 2 dávky dabigatranu (2× 110 mg a 2× 150 mg), vedl 40% rozdíl v plazmatických koncentracích k 30% rozdílu účinnosti (12). Jinak řečeno, snížení dávky o 36 % vedlo k 41% rozdílu v koncentraci a k 31% vzestupu incidence ischemických iktů.

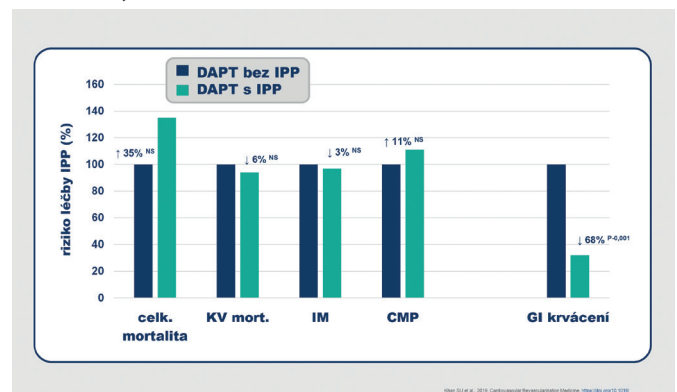
Interakce IPP s kyselinou acetylsalicylovou

Druhou interakcí IPP v oblasti antitrombotik je ovlivnění absorpce kyseliny acetylsalicylové. Jak bylo řečeno, slabé kyseliny se vstřebávají v nedisociované podobě pasivní difúzí, konkrétně v kyselém prostředí žaludku a duodena. Vzhledem k disociační konstantě 3,5 je ASA dobře vstřebávána pouze při pH pod 3,5. Při léčbě IPP je absorpce nedostatečná, ASA se dostává do střeva, kde je z převážné části deacetylována esterázami (tzv. aspirinové esterázy) a absorbována již jako kyselina salicylová. Ta již nemá acetylovou skupinu a není schopna acetylovat serin v katalytickém místě cyklooxygenázy (13). Podobně tomu je při podání enterosolventní formy ASA (14). Salicylová kyselina je sice biologicky aktivní, potlačuje projevy zánětu, nicméně protidestičkový efekt postrádá. Ve studiích s touto enterosolventní lékovou formou: Japanese Primary Prevention Project (JPPP), Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE), Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE), A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) či Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA), nebyl pozorován pokles aterotrombotických příhod proti placebo. Ukazuje se, že ověřovat efekt komedikace IPP s enterosolventní formou ASA nemá praktický význam, protidestičkový efekt je dubiozní.

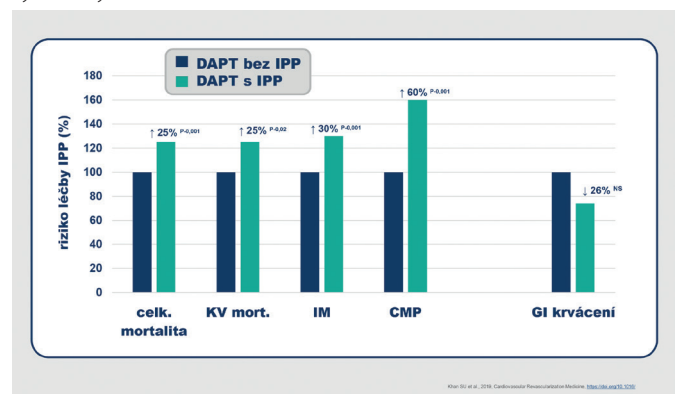
Jediná data, dokládající snížení protidestičkového efektu ASA při kombinaci s IPP, máme z Dánského národního registru nemocných po infarktu myokardu (15). Tato práce byla první, která vzbudila

pochybnosti o vhodnosti komedikace IPP s ASA. Do retrospektivní analýzy mortality a morbidit bylo zařazeno téměř 20 000 nemocných po 1. infarktu myokardu, kteří nebyli léčeni duální protidestičkovou léčbou. Acetylsalicylovou kyselinu reprezentovala klasická rychle rozpustná forma v dávce 75 mg. Ve skupině léčené ASA v kombinaci s IPP se objevilo 23 % příhod typu MACE (úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu či iktus), ve skupině neléčené IPP se těchto komplikací objevilo 15 %. Při analýze rizika Coxovým modelem byl doložen vzestup kardiovaskulárního rizika o 46 % (HR = 1,46; CI 1,33–1,61, p < 0,001), absolutní riziko vzrostlo o významně o 7,7 % (Graf 1). Vzhledem k tomu, že příhod bylo téměř 3 500, je analýza dostatečně robustní. Nemocní, kteří byli léčeni inhibitory H₂ receptorů (kdy pH v žaludku nestoupá nad 3,5), neměli prognózu negativně ovlivněnu. Na základě této studie nelze jednoznačně říci, že komedikace IPP s ASA je nebezpečná, pochybnosti však jsou opodstatněné. A v kontextu dalších studií, které budou prezentovány, je důležitým kamínkem celé mozaiky.

Graf 2a. Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu, a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod, při komedikaci IPP k duální protidestičkové léčbě (ASA.klopidogrel) ve 4 randomizovaných studiích. Data převážně reprezentují výsledky studie COGENT. Není patrný dopad na vaskulární příhody, vzestup celkové mortality nebyl statisticky významný. Pokles gastrointestinálního krvácení byl významný jak klinicky, tak statisticky. Podle (18)



Graf 2b. Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu, a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod, při komedikaci IPP k duální protidestičkové léčbě (ASA.klopidogrel) ve 35 observačních studiích. Je patrný vzestup celkové i vaskulární mortality, stejně jako zvýšení vaskulárních příhod. Pokles gastrointestinálního krvácení nebyl statisticky významný. Podle (18)



Interakce IPP s klopidogrelem

Jak bylo řečeno, interakce IPP s klopidogrelem má jiný mechanismus, je inhibována aktivací proléčiva na aktivní metabolit. V tomto ději má klíčovou úlohu oxidáza CYP 2C19, kterou IPP v různé míře tlumí. Je-li počáteční přeměna mateřské látky na 2-oklopolidogrel příliš pomalá, je klopidogrel téměř všechnen inaktivován hydrolyzou. Vážně-li konverze na aktivní metabolit, snižuje se protidestičkový efekt. Na výslednou koncentraci aktivního metabolitu má vliv nejen inhibice CYP 2C19, ale též farmakogenetické vlivy na úrovni absorpce klopidogrelu (aktivita transportéru P-gp), aktivita hydrolázy CES-1 či aktivita polymorfního enzymu CYP 2C19. Proto je obtížné sledovat izolovaně vliv pouze IPP.

Klinický význam inhibice izoenzymu CYP 2C19 komedikací IPP s klopidogrelem je diskutován téměř 20 let. Problémem je, že nejsou validní kontrolované prospektivní studie. Jediná studie COGENT s větším počtem probandů sice doložila snížení krvácení z horní části traktu bez vzestupu výskytu velkých vaskulárních příhod, ale léková forma vyvinutá firmou Cogent umožnila asymetrické uvolnění IPP a klopidogrelu (16). Aktivace proléčiva tak byla inhibována méně. Tato skutečnost se pravděpodobně uplatnila na zachování efektu klopidogrelu, bohužel tato léková forma není dostupná. Navíc nemocní byli současně léčeni ASA v problematické enterosolventní formě. Ostatní kontrolované studie byly nevýznamné pro malý počet probandů, počet velkých vaskulárních příhod ve všech dohromady nedosáhl ani 50.

Zbývají tedy studie retrospektivní a post-hoc analýzy. V roce 2018 vyšla velká metaanalýza 27 studií (více než 150 000 probandů) sledující výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE, kardiovaskulární mortalitu a samostatně výskyt infarktu myokardu při léčbě klopidogrelem s či bez komedikace IPP (17). Při zařazení všech prospektivních i observačních studií stouplu riziko MACE při léčbě IPP o více než pětinu (HR = 1,22; CI 1,06–1,396, p = 0,004). Riziko kardiovaskulární mortality se zvýšilo rovněž o pětinu, výsledek však nedosáhl signifikance (RR = 1,21; CI 0,97–1,50, p = 0,09). Riziko infarktu myokardu stouplu o více než 40 % (HR = 1,43; CI 1,24–1,66, p < 0,001). Při samostatném hodnocení randomizovaných studií (včetně post-hoc analýz studií, v nichž byly IPP užívány jen nepravidelně) signifikance vymizela, nicméně např. u kardiovaskulární mortality trend přetrvával a vzestup o 2,3 (HR = 1,67; CI 0,40–7,0) byl varující. Problémem této i dalších analýz je absence rozdělení efektu podle užitého inhibitoru protonové pumpy.

Třetí generace blokátorů ADP receptorů – prasugrel, tikagrelor či kangrelor již nevyžadují bioaktivaci problematickou oxidázou CYP 2C19 a lékové interakce s IPP nejsou známy.

Interakce IPP s duální protidestičkovou léčbou (ASA, klopidogrel)

Komedikace duální protidestičkové léčby s IPP je velmi častá, užívá ji kolem 1,2 pacientů léčených ASA s klopidogrelem. Lze předpokládat, že zde by interakce měla mít aditivní efekt, uplatní se nižší dostupnost ASA a omezená bioaktivace klopidogrelu. Jaká tedy jsou klinická data?

I pro tento typ protidestičkové léčby máme málo dat z kontrolovaných studií. Studie COGENT sice byla provedena při bazální medikaci enterosolventní ASA, ale právě užití této dubiózní lékové formy ji činí pro daný účel špatně použitelnou. Zbývá tedy opět relativně čerstvá metaanalýza 35 studií

(převážně observačních) sledujících efekt přidání IPP k duální protidestičkové léčbě (18). I zde studie randomizované, kde rozhodující většinu dat poskytla studie COGENT, neukázaly vliv IPP na zvýšení výskytu vaskulárních příhod. Naopak analýza observačních studií (s více než 250 000 probandů) našla významný nárůst rizika velkých vaskulárních příhod typu MACE o 1,3 již po roce komedikace IPP (HR 1,35; CI 1,18–1,54). Stejný byl nárůst výskytu infarktu myokardu (HR 1,33; CI 1,15–1,55), iktu téměř o 50 % (HR 1,49; CI 1,2–1,84) či trombózy ve stentu o třetinu (HR 1,34; CI 1,16–1,55). Celková mortalita stoupla po 6 letech léčby o třetinu (HR 1,32; CI 1,00–1,73). Při analýze efektu samotného omeprazolu (jen u malého počtu studií) nebyl pozorován rozdíl proti ostatním IPP.

Podobná, zcela recentní metaanalýza, zařadila do výběru, vedle kombinace klopidogrel.ASA, též studie s kombinací tikagrelor.ASA či prasugrel.ASA (19). Opět byl analyzován výskyt příhod s či bez komedikace IPP. Data ze 4 studií randomizovaných (opět většinu dat reprezentovala studie COGENT) byla postavena na analýze několika tisících pacient.roků, kdežto data z 35 observačních studií byla získána na základě stovek tisíc pacient.roků. Výsledky jsou pro přehlednost prezentovány v grafu zvláště pro studie randomizované a zvláště pro observační (Grafy 2a, 2b).

Shrme-li data o lékových interakcích IPP s protidestičkovou léčbou, trvá naléhavé podezření na významné snížení efektu ASA (v účinné rychle rozpustné formě) i významné snížení účinku klopidogrelu. Výsledkem je snížení efektu jak jednotlivých komponent (ASA i klopidogrelu), tak duální protidestičkové léčby. Snahou snížit výskyt krvácení do trávicího traktu tak pravděpodobně ztrácíme i terapeutický efekt, minimálně jeho část. Vlastní snížení rizika krvácení do horní části trávicího traktu se zdá být zcela logické, nicméně bylo přítomno jen v části retrospektivních studií. Kontrolovaná randomizovaná megastudie COMPASS – pantoprazol však prakticky významný efekt na pokles hemoragických příhod neprokázala. Nejasné jen zůstává, zda se jedná o následek skutečné „gastroprotektce“ inhibitorů protonové pumpy či zda převažuje snížení protidestičkového účinku. Vlastnímu ochrannému účinku IPP se věnuje následující část.

Klinický význam IPP na úrovni gastroprotektce

Inhibitory protonové pumpy snižují sekreci kyseliny solné v koncovém článku, tedy na všechny podněty (stimulaci gastrinem, histaminem i cholinergní stimulací). Jedná se o neúčinnější léčbu, jsou schopny udržet pH v žaludku nad 4 téměř po dobu 24 hod, jak postprandiálně, tak noční sekreci. Na rozdíl od blokátorů H₂ receptorů se neobjevuje tachyfyaxe, není nutná eskalace dávky. Tyto vlastnosti vedou k jednoznačné preferenci této skupiny v léčbě a v profylaxi řady afekcí horní části trávicího traktu (léčba peptických vředů, eradikace *Helicobacter pylori*, Zollinger-Ellisonův syndrom, léčba a profylaxe erozivní i neerozivní ezofagitidy včetně refluxní choroby či profylaxe peptických vředů při antiflogistické léčbě). O těchto indikaci není pochyb, inhibitory protonové pumpy jsou stále neúčinnější léčbou v porovnání s ostatními gastroprotektivy (20). Dnes si již léčbu bez IPP nedovedeme představit a její význam není zpochybňován. Účinnost a bezpečnost nové generace supresorů žaludeční acidity, blokujících protonovou pumpu reverzibilně, tzv. prazanů (např. vonoprazan), je prověřována.

Efekt IPP v profylaxi krvácení do trávicího traktu a gastroduodenálních příhod při antitrombotické léčbě

Situace v indikaci rutinního podávání IPP při antitrombotické léčbě je méně přehledná, řada prací efekt zpochybňuje, jiné zdůrazňují vyšší kardiovaskulární riziko. Navzdory tomu čtvrtina až polovina nemocných léčených antitrombotiky, zejména při užití duální léčby je dlouhodobě „kryta“ IPP. Význam této komedikace, kdy jedno léčivo je podáváno pro snížení nežádoucích účinků primárního léku, však je zpochybněn recentně zveřejněnou studií COMPASS, konkrétně její pantoprazolovou větví.

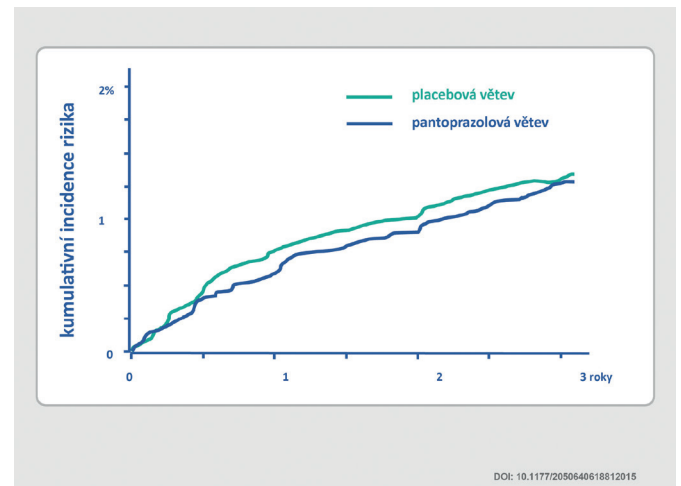
Studie COMPASS měla 2 větve, v první byl porovnáván efekt rivaroxabanu, kombinace rivaroxabanu s kyselinou acetylovou (100 mg v enterosolventních tabletách – ecASA) a samotné ecASA v indikaci profylaxe vaskulárních příhod u nemocných s ICHS či ICHDK. Druhá větev prověřovala, zda přidání IPP – pantoprazolu (1x 40 mg) – sníží výskyt gastrointestinálních příhod, zejména krvácení z horní části trávicího traktu (1). Také tato větev měla charakter dvojité zaslepené, randomizované studie. Do pantoprazolové větve bylo zařazeno 17 600 nemocných o průměrném věku 68 let, 22 % tvořily ženy, 90 % bylo zařazeno na podkladě ICHS, 27 % mělo ICHDK. Primární ukazatel efektu byl kombinovaný – čas do první gastrointestinální příhody. Velkým počtem – 53 000 pacient.roků – se jednalo o zdaleka největší randomizovanou studii v této indikaci.

Během 3–4 let trvání studie nebyl nalezen rozdíl ve výskytu gastrointestinálních příhod ve větvi pantoprazolové a placebové (HR 0,88; CI 0,67–1,15). Nelišil se výskyt všech GI krvácení (roční výskyt 0,8 % vs. 0,9 %), krvácení nejasného původu (0,5 % vs. 0,4 %), okultního krvácení (0,1 % vs. 0,1 %) či výskyt symptomatického gastroduodenálního vředu (0,03 vs. 0,06). Nelišil se výskyt GI obstrukcí či perforací (0,2 % vs. 0,2 %). Jediným významným rozdílem byl nižší výskyt krvácení z endoskopicky ověřené gastroduodenální léze (0,2 % vs. 0,4 %). Celkový počet gastrointestinálních příhod byl 1,16 % ve větvi pantoprazolové a 1,32 % ve větvi placebové, rozdíl nebyl významný ani statisticky, ani klinicky. Výskyt primárního ukazatele efektu i jednotlivých komponent je podán v Grafech 3 a 4.

Vzhledem k tomu, že studie byla v první řadě koncipována ke sledování výskytu vaskulárních příhod a mortality, je důležitý též údaj o incidenci vaskulárních příhod. V pantoprazolové větvi se vaskulární příhody a celková mortalita objevily ve 12,2 %, v placebové v 11,8 %, rozdíl nebyl významný celkově ani na úrovni komponent. V rámci bezpečnostních hledisek byl sledován též výskyt jiných GI příhod, dalších chorob či infekcí ve větvi pantoprazolové a placebové. Pouze enterálních infekcí bylo v pantoprazolové větvi o třetinu více (HR 1,33; 1,01–1,75, $p < 0,04$).

Shrneme-li, pak v jediné randomizované kontrolované megastudii komedikace IPP při antitrombotické léčbě rivaroxabanem, resp. při léčbě enterosolventní formou kyseliny acetylsalicylové či při jejich kombinaci – podávaných v rámci sekundární prevence aterotrombotických příhod – nesnížila výskyt hemoragických příhod v trávicím traktu. Jediným příznivým efektem byl pokles gastroduodenálního krvácení ověřeného endoskopicky na polovinu, absolutní rozdíl 0,2 % ročně však nebyl impresivní, počet léčených k zabránění jednoho krvácení NNT byl 982. Výsledky však nelze generalizovat, platí pro užití nižší dávky rivaroxabanu – 10 mg denně. Nález je specifický pro rivaroxaban v dávce

Graf 3. Křivky kumulativní incidence primárního ukazatele efektu (gastrointestinálních příhod) v pantoprazolové a placebové větvi studie COMPASS-PANTOPRAZOL. Je patrná stejná incidence příhod v obou větvích. Podle (1)



Graf 4. Výskyt jednotlivých komponent primárního ukazatele efektu v pantoprazolové a placebové větvi studie COMPASS-PANTOPRAZOL. Jediným významným rozdílem byla incidence gastroduodenálního krvácení ověřeného endoskopicky (snížení na polovinu, resp. o 0,2 % za 3–4 roky léčby), celkový výskyt krvácení do trávicího traktu se však nelišil. Podle (1)



2x 5 mg. Nelze jej přenášet ani na jiná antikoagulantia. Důvodem je významně vyšší (prakticky dvojnásobná) incidence krvácení do trávicího traktu při léčbě rivaroxabanem proti např. apixabanu, pozorovaná v klinických studiích 3. fáze hodnocení i v analýzách registrů. Výsledky nelze přenášet ani na klasickou rychle rozpustnou formu ASA. Užití enterosolventní formy, která se špatně absorbuje a jejíž efekt byl v řadě studií zpochybněn, nedovoluje zevšeobecnit závěry. Chybí-li protidesťčkový efekt, nelze očekávat ani příznivé působení IPP.

Vedle této zaslepené, randomizované studie máme k dispozici řadu retrospektivních studií, zpravidla analýzy databází. Velká řada z nich je zatížena chybou nestejné charakteristiky populace srovnávaných strategiích. Validita těchto retrospektivních studií je sice nižší, nicméně odráží situaci v klinické praxi a svou vypovídající hodnotu určitě má.

Co nám říkají o efektu IPP v profylaxi krvácení studie retrospektivní, observační? V loňském roce byla publikována skutečně velká retrospektivní analýza databáze Medicare (21). Autoři v ní analyzovali efekt komedikace IPP s apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a warfarinem v úctyhodné kohortě 1,6 mil. nemocných léčených antikoagulantii (část s komedikací IPP, část bez).

Nejprve uvedme výskyt krvácení bez komedikace IPP: v celé skupině antikoagulancií byla incidence hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu po adjustaci 115 na 10 000 pacient.roků bez souběžné léčby IPP. Léčba rivaroxabanem byla zatížena vyšší incidencí (144 na 10 000 pacient.roků), naopak nižší výskyt byl při léčbě apixabanem (73 na 10 000 pacient.roků), rozdíl rizik (rivaroxaban vs. apixaban) byl téměř dvojnásobný (HR 1,97; CI 1,73–2,25). Léčba dabigatranem vedla k 120 hospitalizacím na 10 000 pacient.roků a léčba warfarinem k 113 hospitalizacím na 10 000 pacient.roků. Výsledky výskytu krvácení z horní části traktu bez IPP potvrzují nálezy z registračních studií, tedy nejvyšší riziko při léčbě rivaroxabanem a nejnižší při léčbě apixabanem.

Daleko zajímavější je srovnání hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu bez a s podáváním IPP při léčbě antikoagulancií. Komedikace antikoagulancia s IPP vedla v této retrospektivní studii k významnému snížení hospitalizací u všech antikoagulancií (Graf 5). V absolutních číslech poklesl výskyt hospitalizací u 39 příhod na každých 10 000 pacient.roků. V relativních číslech klesla nutnost hospitalizací pro krvácení o čtvrtinu až polovinu. Konkrétně v celé skupině klesla incidence o 34 % (RR 0,66; CI 0,62–0,69), při léčbě apixabanem o 34 % (RR 0,66; CI 0,52–0,85), při léčbě rivaroxabanem o 25 % (RR 0,75; CI 0,68–0,84), dabigatranem o 51 % (RR 0,49; CI 0,41–0,59) a warfarinem o 35 % (RR 0,65; CI 0,62–0,69). Data jsou významná nejen statisticky, ale i klinicky. Největší pokles byl pozorován při léčbě dabigatranem, byl dvojnásobný proti např. rivaroxabanu. To pravděpodobně reflektuje skutečnost, že dabigatran se lépe absorbuje v kyselém prostředí, takže vzestup pH při léčbě IPP snížil dostupnost a vedl současně k nižší expozici dabigatranu.

Dilema, zda komedikace IPP s antikoagulancií snižuje výskyt krvácení z horní části trávicího traktu, nelze jednoznačně rozhodnout. Prioritu většinou mají studie randomizované, prospektivní nad studii kohortovými, observačními. My jsme však v situaci, kdy v pantoprazolové větvi studie COMPASS nebyla „klasická“ intervenovaná populace (jednalo se o obecné pacienty s aterosklerotickým postižením, a nikoli prevenci krvácení u osob s vyšším hemoragickým rizikem), nebyla užita standardní dávka rivaroxabanu, tj. 20 mg denně, ale dávka poloviční, a v případě protidestičkového léku nebyla zvolena ani účinná léková forma ASA. Tato omezení nám nedovoluje vynést závěr, že IPP nemají gastroprotektivní efekt při komedikaci s antitrombotiky.

Sám jsem přesvědčen, že protektivní efekt IPP přítomen je, nicméně není velký. Musíme léčit více než 250 nemocných, abychom zabránili jedné hospitalizaci pro krvácení z horní části trávicího traktu (počet léčených k zabránění jedné příhodě – NNT je 256 v databázi MEDICARE). Na druhé misce vah jsou pak nežádoucí účinky IPP, např. riziko pneumonií při léčbě IPP téměř vyvažuje přínos IPP v indikaci snížení krvácení při antikoagulační léčbě, zde se počet léčených potřebných k danému nežádoucímu účinku (number need to harm – NNH) pohybuje na zcela srovnatelné hodnotě kolem 300–400 pacient.roků (22). Farmakoekonomický pohled též není povzbuzující. Při současných nákladech na léčbu v ČR se přímé náklady na zabránění jedné hospitalizaci pohybují při užití 40 mg omeprazolu denně kolem půl milionu Kč (23). Navíc však je nutno kalkulovat i s významnými nežádoucími účinky IPP, které budou diskutovány posléze.

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků inhibitorů protonové pumpy

příčina	nežádoucí účinek	mechanismus
snížení acidity žaludečních šťáv	alimentární infekce	porucha vstupní bariéry
	změny střevního mikrobiomu	
	systémové infekce, pneumonie	
	lékové interakce	snížená absorpce slabých kyselin při vyšším pH či inhibice oxidázy CYP 2C19
	omezená absorpce vitamínu B ₁₂ , kalcia, magnezia, železa a dalších nutrientů	snížená absorpce nutrientů vstřebávajících se v kyselém prostředí
hypergastrinémie a proliferace tkání	slizniční hypertrofie a tvorba polypů v žaludku, karcinom žaludku a neuroendokrinní nádory GIT	proliferace enterochromafinních buněk a stimulace gastrinových receptorů
změny pH moči	zvýšené riziko renálního selhání (> 5 let užívání) a nefrolitiázy	inhibice protonové pumpy v nefronu (?)
zpomalená přestavba struktury kostní hmoty	vyšší riziko fraktur (> 5 let užívání)	inhibice protonové pumpy v osteoklastech
neznámá	demence a jiné neurologické postižení	není znám

Shrneme-li, pak protektivní efekt IPP podávaných v rámci komedikace při léčbě antikoagulancií – s cílem snížit výskyt gastrointestinálních hemoragických příhod – má oporu jen v datech získaných retrospektivní analýzou registrů. Naopak randomizovaná megastudie efekt IPP v této indikaci nepotvrdila. Jak bylo doloženo, ani z klinického, ani z farmakoekonomického pohledu, není přínos IPP v této indikaci jednoznačný, a pokud je, není velký.

Nežádoucí účinky IPP, které jsou skutečně významné?

Jako každý biologicky aktivní lék, mají i IPP specifické nežádoucí účinky (Tab. 1). Častější, jako je zácpa či průjem, bolest hlavy či exantémy, nejsou závažné. Naopak závažnější, např. riziko pneumonie, akutní intersticiální nefritidy a renálního selhání, demence či myopatií, jsou relativně vzácné. Řada nežádoucích účinků je často asymptomatických, např. hypomagnezémie a hypokalcemie, souvislost s léčbou IPP nepředpokládáme. Jiné, např. „cestovatelské průjmy“, se objevují jen za specifických okolností. Spojení mezi nežádoucím účinkem a léčbou IPP komplikuje i skutečnost, že se nežádoucí efekt objeví až po mnoha letech soustavného užívání. Tak je tomu v případě degenerace kostí s frakturami při zpomalení přestavby na úrovni osteoklastů či u renální insuficience. A v neposlední řadě očekáváme spíše pozitivní efekt IPP a negativní působení bagatelizujeme, tak je tomu třeba při riziku karcinomu žaludku (24–29). Tyto důvody nás vedou k tomu, že pokládáme IPP za léky bez významných nežádoucích účinků a nerozpakujeme se je předepsat i v případech, kdy dyspeptického pacienta léčíme IPP jaksí „z rozpaků“ či v případě antitrombotické léčby i při nižším riziku krvácení pod vlivem příkazu „nihil nocere“ předepíšeme „gastroprotektivum“.

Naštěstí žádný z uvedených nežádoucích účinků není skutečně akutně život ohrožující, resp. u závažných komplikací je jejich frekvence nízká. O významu omezené absorpce bivalentních kationtů – kalcia a magnezia – na případný vznik srdečních arytmii nejsou data. Pouze lékové interakce, zejména interakce s antitrombotiky, jsou skutečně významné a mohou zvyšovat riziko vaskulárních příhod i mortalitu již brzo po zahájení léčby. Oslabení účinku některých antitrombotik (kyseliny acetylsalicylové, klopidogrelu či dabigatranu) snižuje protektivní efekt léčby.

Vliv IPP na kardiovaskulární a celkovou mortalitu

Poslední otázkou, kterou je třeba se zabývat, je otázka bezpečnosti IPP. Zejména bezpečnosti dlouhodobé. Vedle řady specifických a ne zjevných nežádoucích účinků, které jsou naštěstí vzácnější, se v posledních letech setkáváme s narůstajícím počtem prací poukazujících na zvýšení kardiovaskulární i celkové mortality při léčbě IPP. Jak dalece je toto obvinění opodstatněné a jaké mohou být příčiny negativního dopadu na prognózu? Jedná se o specifickou vlastnost IPP, či se objevuje i u jiných lékových skupin snižujících žaludeční aciditu?

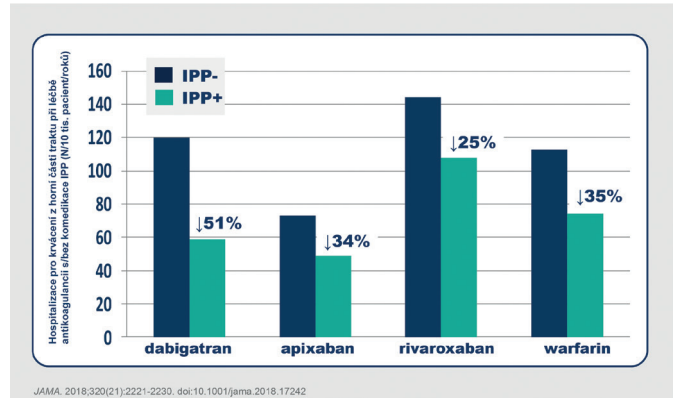
Předně je nutno předeslat, že nemáme žádnou dlouhodobou a stran počtu zařazených nemocných validní randomizovanou studii, která by sledovala riziko IPP z pohledu vyšší incidence vaskulárních příhod či mortality. Všechna předložená data jsou z analýz registrů, často registrů skutečně „mamutích“. Nad všemi celkem koherentními výsledky nelze jen mávnout rukou a říci, že se jedná o observační studii v případě, že se nám to nehodí. Jindy naopak, když se nám to hodí, bereme retrospektivní studie vážně s tím, že se jedná o „reálnou praxi“.

Data jsou vzata z renomovaných databází, např. z celoamerického registru „US veterans“ či jiné analýzy byly provedeny plátcí zdravotní péče. Je tak nepravděpodobné, že by se jednalo o iniciativu „průmyslu“ v rámci připravovaného nástupu reverzibilních blokátorů protonové pumpy, neboli prazanů. Žádná z těchto prací totiž není japonská, tedy ze země, kde jsou prazany již do praxe zavedeny. Nicméně zůstavíme obezřetní, v minulosti jsme podobnou aktivitu PR agentur zaznamenali v situaci, kdy bylo potřeba zpochybnit efekt staršího zavedeného léku s připravovaným nástupem léku nového. Vzpomeňme jen vlnu článků o „aspirinové rezistenci“, která se objevila „náhodou“ těsně před uvedením klopidogrelu či zcela nepřiměřené zdůrazňování myalgii/myopatií při léčbě statiny v době před nástupem inhibitorů PCSK9.

Vliv IPP na výskyt vaskulárních a dalších příhod – porovnání se stavem bez léčby

Jedna z prvních retrospektivních analýz poukazujících na možný negativní dopad léčby IPP na výskyt kardiovaskulárních onemocnění byla studie z roku 2013 (30). Během více než 10 let autoři sledovali v populaci provincie Ontaria výskyt infarktu myokardu a srdečního selhání během prvních týdnů léčby IPP. Kontrolou byl výskyt sledovaných jednotek v období bez podávání IPP u stejné populace. V období léčby IPP byl zaznamenán 80% vzestup výskytu infarktu myokardu (HR 1,8; CI 1,7–1,9), resp. 2 595 příhod proti 1 439 příhodám. Stejný byl i vzestup výskytu srdečního selhání. Zcela stejný, 80% vzestup příhod byl pozorován během obdobného 12týdenního užívání blokátorů H₂ receptorů (2 384 příhod proti 1 336 příhodám).

Graf 5. Pokles hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu při komedikaci IPP s jednotlivými perorálními antikoagulancii v databázi MEDICARE. Analýza dat od 1,6 milionu nemocných léčených jednotlivými antikoagulancii. Incidence hospitalizací vyjádřena počtem příhod na 10 000 pacient.roků. Podle (21)



Tab. 2. Statistická analýza celkové mortality a mortality podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H₂ (H₂RI) během 10 let sledování více než 200 000 pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs. Podle (37)

mortalita podle skupin	riziko při léčbě H ₂ RI vs. IPP
celková mortalita	HR 1,17 (CI 1,10–1,24)
vaskulární mortalita	HR 1,19 (CI 1,07–1,33)
onkologická mortalita	HR 1,18 (CI 1,03–1,35)
respirační mortalita	HR 1,05 (CI 0,94–1,24)
neurologická mortalita	HR 1,25 (CI 0,94–1,67)
nefrologická mortalita	HR 1,94 (CI 1,41–2,68)
mortalita na infekce	HR 1,66 (CI 1,21–2,35)

Výhodou této observace je kontrolní období, velký počet příhod a nezávislost zadavatelů studie na průmyslu. Naopak slabinou studie je absence údajů o konkomitantní léčbě – kolik probandů bylo léčeno klopidogrelem a kolik ASA. Častá léčba ASA by např. mohla vysvětlit vyšší výskyt koronárních příhod v obou skupinách – IPP i blokátorů receptorů H₂, u obou se může projevit nižší dostupnost ASA a nižší protidestičkový efekt při supresi žaludeční acidity.

Další velkou studii, tentokrát z Národního dánského registru, byla studie u 55 000 nemocných po infarktu myokardu (31). Část nemocných byla léčena ASA, část klopidogrelem. Sledován krátkodobý (3 týdny) efekt komedikace IPP na prognózu pacientů léčených klopidogrelem (s či bez ASA) či jinou protidestičkovou strategií, zejména samostatně ASA. V klopidogrelové větvi byl zvýšen výskyt velkých vaskulárních příhod téměř o třetinu (o 29 % při Coxově regresní analýze: HR 1,29; CI 1,17–1,42 a o 35 % při analýze užitím statistického párování PSM: HR 1,35; CI 1,22–1,45). V druhé větvi léčené ASA bylo zvýšení stejné (o 29 % dle regresní analýzy, HR 1,29; CI 1,21–1,37, resp. dle analýzy PSM o 45 %, HR 1,43; CI 1,34–1,53). Rozdíl patrný v obou větvích nezávisel na typu protidestičkové léčby, což je v souladu s tím, co bylo již řečeno o interakcích, tedy se skutečností, že inhibitory protonové pumpy snižují efekt jak kyseliny acetylsalicylové, tak klopidogrelu. Problémem této studie, vedle krátkého trvání, byly rozdíly (v komorbiditách a věku) v populaci s IPP a bez IPP. Nicméně efekt se neměnil ani po adjustaci.

Delší (4 měsíce trvající) a větší studie (250 000 probandů) na dané téma, tentokrát v populaci bez vaskulární anamnézy, tj. s nízkým rizi-

kovým skóre, byla provedena u pojištěnců zdravotní pojišťovny USA (32). Zařazení byli probandi nově užívající IPP, kontrolní skupina bez IPP odpovídala věkem, rizikem, pohlavím apod. Sledován byl výskyt infarktu myokardu. Po 4 měsících od zahájení léčby IPP vzrostlo riziko infarktu myokardu o téměř 60 % (HR 1,58; CI 1,11–2,25), přitom v prvním týdnu léčby bylo riziko dokonce 4násobné (HR 4,61; CI 1,76–12,1). V absolutních číslech však bylo riziko velmi malé, jeden infarkt myokardu na každých 4000 léčených v prvních dnech IPP. Vzhledem k odpovídající charakteristice populace v obou větvích a velkému počtu probandů jsou data podporující negativní dopad léčby IPP na výskyt vaskulárních příhod věrohodná. Nicméně přínos léčby v tomto případě, tj. při velmi malém absolutním riziku atherotrombotické příhody, převyšuje riziko.

Pro úplnost je vhodné uvést i relativně malou studii (700 nemocných, 400 z nich bylo léčeno IPP), do které byli zařazení pacienti s ICHS léčení ASA či klopidogrelem, sledování 2–4 roky (33). Léčba IPP byla nezávislým faktorem zvyšujícím výskyt velkých vaskulárních příhod, úmrtí či srdečního selhání na dvojnásobek při Coxově analýze (HR 2,2; CI 1,2–4,2, $P < 0,007$). Stejně zvýšení bylo doloženo při použití metody statistického párování (HR 1,9; CI 1,04–3,5, $P < 0,028$). Malý počet probandů a rozdílné rizikové skóre v obou kohortách je hlavním nedostatkem této studie. Nicméně tato data ukazují, že v rizikové populaci, po koronární příhodě léčené protidestičkovou léčbou, mohou IPP riziko zvyšovat výrazně.

Poslední retrospektivní analýza, opět u nemocných s ICHS léčených v rámci sekundární prevence kyselinou acetylsalicylovou (neléčených klopidogrelem), došla k závěru, že léčba nezvyšuje výskyt vaskulárních příhod (34). Tato studie byla podobná studii předešlé, podobné byly i nálezy, jen nebylo dosaženo statistické významnosti. Byť článek vyšel v prestižním časopise, lze se závěrem, že léčba IPP je zcela bezpečná, polemizovat. Do studie bylo zařazeno necelé 300 pacientů v každé větvi, hodnocena byla data v průměru za 3 roky komedikace IPP. Výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE (IM, iktus a úmrtí z vaskulárních příčin) byl 21,4 % (294 příhod) ve skupině užívajících IPP a 13,5 % (231 příhod) ve skupině bez léčby. Výsledek, tj. o třetinu vyšší výskyt MACE při léčbě IPP, sice nebyl statisticky významný (HR 1,32; CI 0,8–2,4), ale velmi malý počet probandů nedovoluje závěr, že léčba IPP je stran KV rizika zcela bezpečná. Obdobný výsledek, tj. nesignifikantní nárůst o 1,3, byl nalezen pro celkovou mortalitu (HR 1,33; CI 0,9–1,9), konkrétně 15,9 % (201 úmrtí) proti 9 % (154 úmrtím). Na nesignifikantním rozdílu ve výskytu vaskulárních příhod se jistě podepsala skutečnost, že u 1,4 sledovaných nemocných chyběl údaj o příčině úmrtí, tj. údaj při hodnocení MACE zcela základní!

Shrme-li data srovnávající prognózu s léčbou IPP a bez léčby IPP, pak máme 3 velké studie provedené na desítkách až stovkách tisíc probandů a jednu malou studii o stovkách probandů, které dokládají významně vyšší kardiovaskulární riziko při léčbě inhibitory protonové pumpy (Graf 6). Relativní vzestup rizika příhody se pohyboval mezi 30 a 80 %. Absolutní vzestup byl v nízkorizikové populaci malý, NNH (number need to harm, tedy počet léčených, u nichž se objeví příhoda) se pohyboval v tisících. Naopak v populaci s pozitivní kardiovaskulární anamnézou se NNH pohyboval kolem 20. rok, tedy na každých 20 léčených IPP se objevila jedna příhoda ročně. Proti těmto studiím

stojí jedna studie, daleko menší (provedená na stovkách nemocných), navíc nemocných s neúplnými daty stran příčin úmrtí, která tvrdí, že je léčba IPP zcela bezpečná. Nicméně i v této studii je patrný trend ke zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod typu MACE.

Vliv IPP na výskyt vaskulárních a dalších příhod – porovnání proti léčbě blokátory histaminových receptorů H_2

Velmi důležité jsou studie srovnávající IPP s blokátory histaminových receptorů H_2 , tak je minimalizována chyba vzniklá odlišným výskytem vředové choroby, refluxní choroby apod., která se objevuje při porovnávání IPP s placebem, není-li užita metoda statistického párování.

Prvou studií srovnávající oba typy gastroprotektiv byla studie prospektivní, provedená z důvodů sledování farmakovigilance (35). Zařazení byli probandi z obecné americké populace (téměř 300 000 nemocných bez či s pozitivní kardiovaskulární anamnézou), kteří byli indikováni k léčbě jedním z obou gastroprotektiv pro refluxní chorobu gastroezofageální. Vzájemně byla porovnávána prognóza ve skupině léčených IPP, tak pro skupinu léčenou blokátory H_2 receptorů. Ve skupině léčené IPP bylo pětileté riziko kardiovaskulární mortality o 1,5 větší v porovnání s léčbou inhibitory histaminových receptorů (HR 1,19; CI 1,09–1,30). Efekt nebyl dán inhibicí bioaktivity klopidogrelu, po vyloučení pacientů užívajících klopidogrel (jen 6 % probandů) zvýšení kardiovaskulární mortality přetrvávalo.

Otázkou, zda je rozdíl mezi IPP a ostatními gastroprotektivy, konkrétně blokátory žaludečních histaminových receptorů H_2 , se zabývala zřejmě nejmohutnější analýza registru pojištěnců USA čítající 4,5 mil. osob (36). Vedle skutečně velkého počtu sledovaných probandů a nezávislosti zadavatelů studie (plátců zdravotní péče) je analýza cenná tím, že srovnává dvě gastroprotektivní strategie – IPP (3,7 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden ze 6 IPP) s blokátory H_2 receptorů (0,8 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden ze 4 inhibitorů H_2R). Vstupní data určující kardiovaskulární riziko byla v obou skupinách srovnatelná. Tato observační studie ukázala významné zvýšení frekvence infarktu myokardu o jednu pětinu (HR 1,21; CI 1,07–1,37) při léčbě IPP pouze v prvních 3 měsících léčby. V dalších měsících, až do doby 3 let, byla incidence infarktu myokardu v obou kohortách stejná. Výskyt dalších vaskulárních příhod nebyl sledován. Tato robustní data sice ukazují jen nevelký rozdíl v incidenci infarktu myokardu mezi oběma skupinami v prvních měsících léčby. Bohužel nejsou údaje o tom, jak pravidelně a jak dlouho byla léčiva užívána. Je pravděpodobné, že zpočátku, tedy v inkriminovaném prvním tříměsíčním období byla adherence k léčbě nejvyšší a s odstupem od iniciační preskripce mohla s ústupem potíží klesat.

Třetí, byť stran počtu sledovaných pacientů menší studie (ve skupině PPI bylo více než 150 000 nových uživatelů, ve skupině blokátorů H_2R více než 50 000 nově užívajících) srovnávala obě skupiny po dobu užívání až 10 let (37). Předností této studie bylo jak dlouhodobé sledování, přesné sledování preskripce, vysoká kvalita registru (US Department of Veterans Affairs) i rozdělení mortality podle příčin. Demografická charakteristika, tj. prevalence rizikových faktorů aterosklerózy, indikace léčby (vředová choroba či gastroezofageální reflux), byla ve všech těchto bodech srovnatelná. Stejně jako v předchozí studii byla sledována mortalita při léčbě IPP a blokátory H_2 receptorů. Analýza dat byla provedena s aspektem získání informací o mortalitě (celkové i podle

příčin) v obou větvích. Rozdíly ve výskytu jsou uvedeny v grafu a statistická analýza v Tab. 2 a v Grafu 7. Je patrna mírná, ale významně vyšší celková mortalita (zvýšení o 17 %) při léčbě IPP, v absolutních číslech 45 úmrtí na 1 000 léčených pacientů. Podobně stoupla kardiovaskulární mortalita o 19 %, resp. o 17 úmrtí na 1 000 léčených. Úmrtí na onkologická onemocnění rovněž významně stoupla o 18 % (o 13 úmrtí na 1 000), na infekční a parazitární onemocnění o 66 % (o 4 na 1 000) či na onemocnění genitorurinární o 94 % (o 6 na 1 000). V případě nádorů byl exces na vrub karcinomu žaludku, v případě genitourinárním se jednalo především o úmrtí na renální selhání (37).

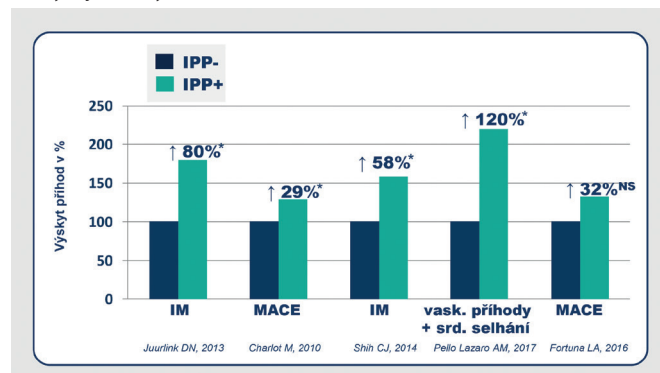
Z analýzy dat předložených 3 studií vyplývá, že léčba IPP je v porovnání s léčbou blokátory histaminových receptorů H_2 zatížena mírným (asi 20%), nicméně významným vzestupem úmrtnosti (Graf 8). Toto zjištění má větší váhu než srovnání IPP proti absenci léčby. Při tomto srovnání je zachována zásada porovnatelného výskytu komorbidit i obdobného kardiovaskulárního rizika v obou větvích. Ve studiích porovnávaných léčbu IPP proti její absenci byla indikace gastroprotektiva zejména z důvodu prevence gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě. Naopak, při srovnání IPP s blokátory receptorů H_2 bylo indikací postižení horní části trávicího traktu. V prvním případě je pravděpodobná spoluúčast lékových interakcí na úrovni IPP a protidestičkové léčby, při srovnání s blokátory receptorů H_2 je významný podíl lékových interakcí méně pravděpodobný. Předložené studie sice nejsou randomizované, nicméně homogenní nález 20% zvýšení vaskulární mortality či infarktu myokardu je podán ve třech nezávislých registrech. Analyzovaná populace stovek tisíc až milionů pacientů je obrovská, výsledky není možno jen tak zavrhnout.

Co vyplývá z předložených dat?

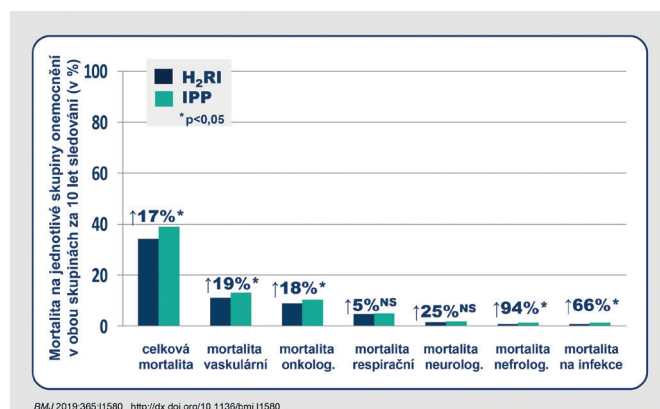
Na začátku tohoto článku byly položeny tyto otázky: Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu? Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortality? Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality? Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen? Jaké jsou odpovědi?

Navzdory negativnímu vyznění randomizované studie COMPASS – pantoprazol, kdy komedikace IPP s antikoagulanciem, s protidestičkovým lékem či s jejich kombinací nedoložila snížení krvácení do trávicího traktu, je protektivní efekt IPP vysoce pravděpodobný. Velké observační studie – jak u nemocných léčených duální protidestičkovou léčbou, tak s perorálními antikoagulancii – efekt, tj. snížení gastrointestinálního krvácení řádově o třetinu, dokládají. Nutno jen zdůraznit relativně malý benefit, kdy se hodnoty NNT k zabránění jedné hemoragické příhodě pohybují ve stovkách léčených. Problémem je i významné riziko lékových interakcí vedoucích k významnému poklesu účinku antitrombotika (konkrétně kyseliny acetylsalicylové, klopidogrelu či dabigatranu). Farmakoekonomický pohled také není příznivý. Navíc je oprávněně podezření na negativní vliv IPP na prognózu léčených, zejména na vyšší výskyt velkých cévních příhod. Odpověď na otázku „Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu?“ je tedy pozitivní. Nicméně prostor pro skutečně racionální komedikaci IPP s antitrombotiky v indikaci

Graf 6. Porovnání výskytu významných vaskulárních příhod v kohortě léčených a neléčených IPP v jednotlivých studiích. Uvedeny jsou primární ukazatele efektu tak, jak byly v dané studii definovány. Při více typech statistického zpracování uvedena hodnota dle Coxovy multifaktorální analýzy. S výjimkou jedné studie je patrné zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod ve zbývajících čtyřech. Podle (30–34)



Graf 7. Srovnání celkové mortality a mortality podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H_2 (H2RI) během 10 let sledování více než 200 000 pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs. S výjimkou neurologických a respiračních onemocnění je patrná vyšší mortalita při léčbě IPP na vaskulární, onkologická, nefrologická onemocnění či úmrtí na infekční choroby. Podle (37)



snížení rizika krvácení je velmi omezený. V tomto duchu lze odpovědět i na otázku „Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen?“ U nemocných s nízkým rizikem hemoragické příhody přináší IPP malý zisk. Negativní působení pak velmi pravděpodobně benefit převyší.

Také odpověď na další dvě otázky: „Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortality?“ a „Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality?“ nutno řešit najednou. Pravděpodobnost, že IPP – jak při srovnání se stavem bez léčby, tak proti jiným gastroprotektivům – zvyšují riziko vaskulárních příhod, je vysoká. Data z mnoha studií založená na stovkách tisíc pacient.roků jsou sice observačního charakteru, nicméně výsledek je ve všech stejný. V porovnání se stavem bez IPP je riziko velkých vaskulárních příhod zvýšeno nejméně o 1,3, v porovnání s léčbou blokátory receptorů H_2 je zvýšeno asi o 1,5. V absolutních číslech je zvýšení malé u nízkorizikové populace, naopak výrazně zvýšené u osob s vysokým rizikem příhody. Hodnota NNH se pohybuje od stovek při vstupním riziku nízkém do desítek při riziku vysokém.

Příčin, proč může dojít ke zvýšení incidence velkých vaskulárních příhod při komedikaci IPP s antitrombotickou léčbou, je více. Nezanedbatelný podíl mají pravděpodobně lékové interakce snižující antitrombotický efekt. Konkrétně se podílí nižší bioaktivace klopidogrelu a nižší absorpce kyseliny acetylsalicylové či dabigatranu při léčbě IPP. Naopak blokátory receptorů H_2 neovlivňují bioaktivaci klopidogrelu vůbec a absorpci kyseliny acetylsalicylové a dabigatranu méně. Vzestup pH je totiž menší a krátkodobější než při podávání IPP.

Proč je nárůst vaskulárních příhod při léčbě IPP proti stavu bez IPP větší než při srovnání s blokádou receptorů H_2 , není jasné. Jednou z možností je vlastní indikace IPP. Tou je léčba a profylaxe vředové choroby, eradikace helicobakterové infekce a gastroezofageální reflux. Tedy vesměs onemocnění provázené chronickým zánětem (ezofagitida a gastritida). Řada chronických zánětlivých onemocnění je spojena s aktivací aterogeneze a trombogeneze a vyšším výskytem vaskulárních příhod. Vedle periodontitidy, revmatoidní artritidy to platí též pro gastritidu (38). Prevalence ICHS je u nemocných s atrofickou gastritidou dvojnásobná než u osob bez ní. Stejná vazba je mezi koronárním postižením a infekcí *Helicobacter pylori* (39). Tento vztah může přispět k vysvětlení vyšší incidence vaskulárních příhod při léčbě IPP v porovnání se stavem bez léčby pouze u nemocných indikovaných ke gastroprotektice z důvodů postižení horní části trávicího traktu. Nevysvětlí však rozdíl při indikaci IPP jako komedikace s antitrombotiky. Nevysvětlí ani rozdíl v prognóze mezi IPP a inhibitory receptorů H_2 při aplikaci pro vředovou chorobu či gastroezofageální reflux.

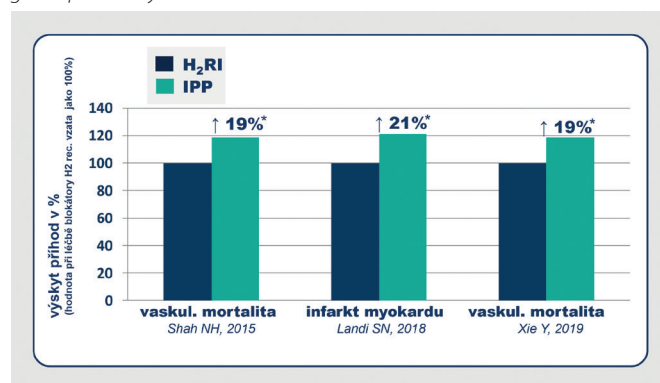
Předložená fakta mohou někoho překvapit, někoho přivést k zamyšlení, zda přece jen není na negativním efektu IPP na prognózu kousek pravdy, či v někom vzbudit dojem „šíření poplašné zprávy“. Vždyť všichni inhibitory protonové pumpy důvěrně známe, patří ke skutečným pilířům moderní farmakoterapie a je jimi v zemích našeho socioekonomického regionu léčeno nejméně 10 % populace. Navíc renomované učebnice farmakologie udávají, že IPP jsou dobře tolerovány, maximálně se může objevit bolest hlavy, průjem či exantém (40). Jak by tedy bylo možné, že by takto „zasloužilá“ léková skupina mohla mít i svou „třináctou komnatu“?

LITERATURA

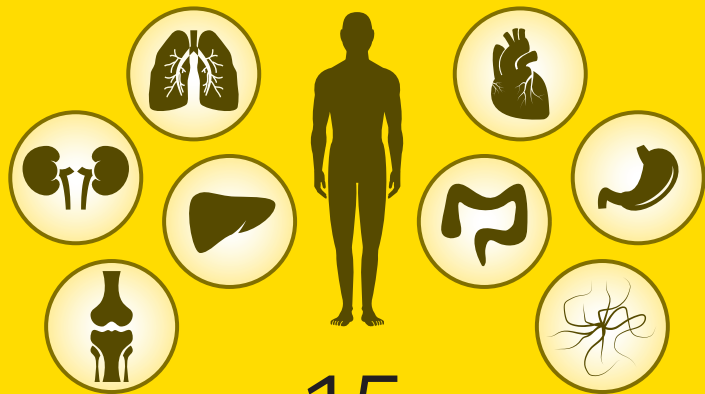
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Pantoprazole to Prevents Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; DOI <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
- Hussaarts GAM, Marijn Veerman GD, Jansman FGA et al. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1–34.
- Makunts T, Cohen IV, Awdishu L Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Scientific Reports* 2019; 9: 2282.
- <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39335-7>
- Wedemeyer RS, Blume H Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201–211.
- Strand DS, Kim D, Peura DA 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017; 11(1): 27–37.
- Ziyaga T, Chang SY, Chen C et al. Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors As Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Disposition* 2012; 40: 1698–1711.
- Li L, Geraghty OC, Mehta Z et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 390: 490–499.
- Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017; 33: 619–623.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47–59.
- Bolek T, Samoš M, Stanciaková L et al. The Impact of Proton Pump Inhibition on Dabigatran Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Ther* 2017; Apr 25. doi: 10.1097.MJT.0000000000000599 https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Bultas J Kyselina acetylsalicylová - stále neotřesitelné postavení i v roce 2018? *Remedia* 2018; 28: 127–136.
- Bultas J, Karetová D Enterosolventní forma kyseliny acetylsalicylové - ano, či ne? *Remedia* 2017; 27: 145–151.
- Charlot M, Grove EL, Hansen PR et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917.
- Demcsak A, Lantos T, Balint ER et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018; 9: 1550.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Graf 8. Porovnání vaskulární mortality a infarktu myokardu v kohortě léčených blokátory histaminových receptorů H_2 a léčených IPP v jednotlivých studiích (35–37). Uvedeny jsou primární ukazatele efektu v dané studii. Ve všech studiích je patrné zvýšení výskytu vaskulární mortality či infarktu myokardu. Ve studii mající za primární ukazatel efektu infarkt myokardu byla vyšší incidence jen v prvních 3 měsících, dále nebyl rozdíl mezi oběma gastroprotektivy



Regulace biologických funkcí je složitý a jen částečně objasněný děj. Vzájemné vazby, nám většinou skryté, jsou daleko častější, než zpravidla tušíme. Proto farmakologický zásah nemusí mít jen jednoduchý vztah, např. inhibice protonové pumpy – gastroprotektice. Protonová pumpa je přítomna ve více tkáních, takže se její blokáda projeví globálně. Navíc vlastní molekula léčiva nemusí mít jen jedno účinné místo – farmakofor, ale může působit pozitivně či negativně i na zcela vzdálených místech. Připomeňme např. karcinogenní působení řady léčiv či jako pozitivní příklad uvedme významný antibiotický efekt protidestičkového léčiva – tikagreloru. Podobně komplikované vztahy jsou ve vztahu mezi systémy kontrolujícími absorpci, aktivaci, degradaci a eliminaci cizorodých látek v organismu, tedy i léčiv. Mějme proto pokoru a nemysleme si, že to, co jsme se kdysi naučili či posbírali za své praxe, platí absolutně. Někdy je nutno respektovat i data, která nám nezapadají do zavedeného pořádku. Doufejme, že i tento přehled povede k zamyšlení.



15.

Interní medicína pro praxi

23.–24. 9. 2020
OLOMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



Tematické bloky

Vzhledem k přesunu termínu konference může dojít k dílčím změnám. Program bude aktualizován.

Pneumologie

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.

Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Novinky v diabetologii

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie

prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

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

NOVĚ

Kardiologie

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

GENERÁLNÍ
PARTNER



SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

PREZIDENT AKCE:

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.



ZÁŠTITA:

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

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

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., novým prezidentem



Vzhledem k tomu, že již tradičně roli prezidenta konference zastává přednosta olomoucké III. interní kliniky, máme nového prezidenta. Panu profesorovi J. Zdražilovi, který je nyní děkanem Lékařské fakulty UP v Olomouci, děkujeme ještě za pomoc s přípravou tohoto ročníku. Nový prezident prof. Horák se na konferenci představí také jako předsedající bloku IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově.

POPLATEK: 1 600 Kč, na místě 1 800 Kč

50% sleva pro lékaře do 35 let

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



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

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 supplement na rok 2020 je 1040 Kč.

ČASOPIS MŮŽETE OBJEDNAT:

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Psychické reakce nemocných na negativní informaci typu: „Máte maligní nemocnění“

Zdeněk Adam², Jeroným Klimeš¹, Zdeněk Boleloucký³

¹Soukromá psychologická ambulance, Praha

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³Oddělení psychiatrie a psychoterapie Svitavské nemocnice

Sdělení silně negativní informace typu „máte rakovinu“ vyvolá v každém jedinci bouřlivou reakci, která má určité fáze. Jako první tuto reakci na nádorové onemocnění popsala Elizabeth Kübler-Rossová. Její popis však vystihoval ty nejvíce zřetelné reakce, zatímco méně nápadné reakce nemocného se v tomto původním popisu nevyskytují. Cílem textu je seznámit čtenáře s kompletním spektrem všech možných reakcí nemocného na citované sdělení, tak jak se s nimi v reálném životě setkáváme.

Klíčová slova: rakovina, reakce na negativní informaci.

Psychical reaction of patients to the negative information on cancer diagnosis

Strong negative message of the type „You have been diagnosed with cancer“ produces blustering reaction with specific phases in any individual. Elizabeth Kübler-Ross was the first who described this reaction to cancer findings. However, her description hit the most distinctive marks only, while less noticeable signs did not occur in the original specification. The goal of this text is to familiarize a reader with complex spectrum of all possible patient reactions to the announcement of cancer as met in real life.

Key words: cancer, psychical reaction to malignant disease.

Úvod

Před mnoha lety popsala Elizabeth Kübler-Rossová schematicky, jak ve vyvíjí psychika nemocného a jeho reakce na sdělení negativní informace typu: „Máte rakovinu“. Uvědomovali jsme si, že tuto informaci jsme v naší profesi hematologie a onkologie byli nuceni říkat poměrně často, ale že reakce nemocných se vždy neshodovaly s tím, co poprvé popsala Elizabeth Kübler-Rossová. A proto se nyní k tomuto tématu vracíme společně s psychologem a psychiatrem, abychom popsali tyto reakce v celé šíři, jak je reálný život přináší.

Informace o závažné nemoci vede k akutní změně identity člověka

Oznámení diagnózy jakékoli smrtelné nemoci z hlediska psychologie vede ke změně identity pacienta. Tedy mění se identitní výrok: „Já jsem člověk, který má svůj život pevně v rukou,“ na větu: „Jsem nemocný, možná za pár měsíců zemřu.“

Identita člověka se může měnit pomalu, např. u náboženských konverzí, nebo člověku pomalu dojde, že je homosexuál. Existují ale

rychlé, z vnějšku vnucené změny identity, kam spadá i oznámení nepříznivé diagnózy nebo úmrtí blízkého člověka (změna identity – jsem manželka jsem vdova). Vnucená vnější změna identity se liší od pomalé, spontánní tím, že na začátku je přítomna šoková fáze. Člověk na ně reaguje tzv. poruchami přizpůsobení (F43), kterým se dříve říkalo reaktivní deprese, neboť depresivní reakce bývá jedna z nejčastějších.

Poruchy přizpůsobení obecně odeznívají do 3–6 měsíců, vzácně až do 2 let. Obzvláště rozvláčné bývají u lidí se sklony k sebeobviňování či k rozladám (dysthymiím, F34.1, popř. F38).

Průběh reaktivní deprese se nedá silou vůle moc zkrátit, naopak volní úsilí ji spíš prodlužuje. Hlavním důvodem je obranná reakce daného člověka. Dočasně totiž přestávají fungovat indikátory běžných potřeb: člověku se nechce spát, tak nespí; nemá chuť jíst, pít, tak nejí a dehydratuje; nemá potřebu vidět jiné lidi, tak trpí samotou. To vše reaktivní depresi citelně protahuje. Jak vidno, je to právě stresová obranná reakce člověka, která v tomto případě jeho zdravotní stav ještě zhoršuje. Proto lékař, který vidí nadprůměrně silné projevy poruch přizpůsobení, by je měl zvláště diagnostikovat pomocnou diagnózou,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Adam.Zdenek@fnbrno.cz

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

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(3): 182–185

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2019

aby se nezanedbala podpůrná léčba. Psycholog Jeroným Klimeš ze své praxe uvádí tento e-mail pacientky:

Jsem teď v mezicyklu, tak ok. Ale ten poslední byl teda náročný psychicky. Asi jak se mi zastavilo menses a vlastně nevím, co mi dělají ty hormony, tak jsem měla pocit, že mám tak týden PMS (premenstruační syndrom). Brečela jsem furt jak želva a ten jeden den mi to nešlo vůbec zastavit (to jsem zrovna kapala). Až když to došlo tak asi po 4 dnech, tak jsem se trochu stabilizovala. Fuj, doufám, že už se mi to nebude opakovat.

Jakmile lékař slyší takové vyprávění pacientky s výraznými depresivními či úzkostnými projevy, okamžitě by ji měl nasměrovat na psychiatra, neb toto je doprovodná depresivní reakce, která by u chemoterapie neměla být. V tomto případě se navíc zdá, že by spouštěčem nebyla stresová reakce, takže bude třeba pečlivější diagnostika.

Jedna z prvních, kdo se tomuto jevu začala věnovat, byla Elizabeth Kübler-Rossová, ale jak už to u těchto průkopnických prací bývá, popsala nejnápadnější reakci, popřípadě tu, která dělá lékařům největší problémy, fází agresivity. Jenže většina pacientů reaguje zpravidla odlišně. Její popis je tedy sice neznámější (1, 2), ale je třeba mu rozumět v širších souvislostech. Kübler-Rossová si všimla tohoto fázového procesu (k fázím jsme připsali obecnou charakteristiku):

- popření (šok, akutní stres)
- agrese (nespecifické obrany)
- vyjednávání (specifické obrany)
- deprese (reaktivní deprese, poruchy přizpůsobení)
- smíření (přijetí nové identity)

Popření (šok, akutní stres)

U nucené změny identity bývá na začátku šok, takže fáze popření je jen jeden z mnoha příkladů, jak člověk v psychickém šoku jedná. Lidi v šoku můžeme obecně rozdělit jednak na ty, kteří reagují aktivací. Jsou agitovaní, pobíhají, až panikaří. Inhibiční typy naopak tuhnou, vytřeštěně hledí („ztuhly mu nohy“). Někde mezi nimi existuje tzv. stav kognitivního přežití (14), kdy se vypnou city a člověk jedná jako robot. Někdy logicky, jindy nelogicky. Každopádně pro šok je typická disociace citů a rozumu a posttraumatická citová reakce. Ukažme si pár příkladů šoku na vysvětlení:

- Chlapec na školní brigádě má podomácku vyrobenou výbušninu v kapse. Dojde k samovznícení, kdy je popáleno asi 40 % těla. On se zvedne a klidně odchází. Spolužáci se ho ptají: „Kam jdeš?“ „Jdu si to domů uhasit,“ zní suchá, klidná odpověď.
- Muž řeže na cirkulárce dřevo. Tu najednou si uřízne prst. Klidně jej zvedne, jde do dílny, kde si ho přilepí vteřinovým lepidlem.
- Hoří dům, žena vynáší děti, psy a cennosti. Přijedou hasiči. Teprve potom se zhroutí. To je právě příklad stavu kognitivního přežití a následné posttraumatické citové reakce.

V šoku obecně pozor na otázku: „Jste v pohodě?“ Odpověď bývá schématická: „Ano.“ Stejně tak je nebezpečí impulzivní sebevraždy či fugy – člověk třeba i 3 dny bezcílně bloudí či jezdí celé hodiny autem a nepamatuje se ani, kde byl a co se s ním dělo.

Tedy je zřejmé, že inhibiční popření, které popisuje Elizabeth Kübler-Rossová, je opravdu je jen jeden příklad z mnoha, které může lékař ve své praxi vidět.

Agrese (nespecifické obrany)

Druhá fáze je podle Elizabeth Kübler-Rossová agrese. Poté, co odezní šok (3 hodiny až 3 dny), člověk je stále v situaci, kdy není schopen klidně uvažovat, proto reaguje nějakým automatickým způsobem, který je pro něj typický. Např. alkoholik se opíjí, sportovec běhá, workoholik pracuje, spisovatel píše. Když víte, že určitý člověk ve stresu reaguje vyčítáním, je jasné, že po oznámení diagnózy začne obviňovat všechny kolem sebe, že mu způsobili chorobu. Když má obecně sklon obviňovat sebe, tak najednou se nenávidí a vyznává se z „hříchu“, kvůli kterým dostal tuto chorobu. Stejně tak můžeme pacienty rozdělit do 2 skupin podle toho, jestli ve stresu mají sklon se k sobě tultit, nebo naopak chtějí být sami, nechťejí, aby je kdokoli litoval („odcházím umřít do houští“). Někdo intenzivně studuje, jiný naopak strká hlavu do písku a nechce nic slyšet.

Toto vše jsou tzv. nespecifické obrany, které dotyčný používá vždy, když je v nepohodě. Např. obviňuje okolí, ať rozlí mléko, ujel mu autobus, měl úraz na lyžích nebo dostal rakovinu. Rozdíl není v charakteru reakce, ale v intenzitě. Jinými slovy, každý pacient reaguje jinou nespecifickou obranou, ale pro daného pacienta je jeho reakce stabilní a předvídatelná. I zde je zjevné, že agrese podle Elizabeth Kübler-Rossová je typ reakce, která lékařům dělá největší problémy. Dotyčný řve na sestry, obviňuje celý svět. Intrapunitivní typy, kteří za svou chorobu obviňují sebe, nejsou pro lékaře nápadní – tiše trpí.

Do této fáze též patří obranné reakce typu „dokud se souloží, ještě se neumřelo“. Hlavně muži mají sklon v této fázi používat Viagra, neboť hypersexualitou si dokazují, že mají svůj život pod svou kontrolou a sexem se obecně celý život zklidňovali, ale díky chemoterapii, popř. i stresu mají poruchy erekce. Tento sklon bývá též specifický jen pro určité lidi, ale pak přetrvává po celou dobu léčby, pokud jsou ho samozřejmě dotyční vůbec schopni.

Vyjednávání (specifické obrany)

Za týden či dva se člověk už natolik zklidní, že je schopen zapojit rozum. Najednou začne hledat specifické způsoby, jak nad chorobou zvítězit. Začne hledat konexe, protekci u známých lékařů, nebo usilovně studuje, zkouší samoléčbu, alternativní léčbu. Věřící pacienti vyjednávají s Bohem a mají sklon s ním uzavírat smlouvy, co udělají, když přežijí.

Fakt, že tito lidé nejsou v pohodě, dosvědčuje úporná a netypicky silná motivace. Studiem nestráví půl hodiny denně, ale půl dne. Modlí se a postí se na hranici vyhladovění. Jídelníčku zdravé stravy věnují třetinu dne a podobně.

Pro tuto fázi je typické už citové zklidnění, ale rozum přesto jede naplno. Lékař by těmto aktivitám obecně neměl bránit, protože jsou lidé, kteří mají potřebu „něco“ dělat, nemohou být v klidu, neboť klidový stav je deprimující. Varovat ale musí před excesy: hladovky, vysazení léčby, poutě.

Od předchozích fází nespecifických obran jsou obrany v této fázi jakoby „šité na míru“ rakovině, např. když mu uletí letadlo, tak nejlí kila mrkve, ani neslibuje Bohu pouť do katedrály Santiago de Compostela. Proto tuto fází Elizabeth Kübler-Rossová nazvala fází vyjednávání, ale samozřejmě hyperzdravý jídelníček se pod tento termín obtížně skrývá.

Deprese (reaktivní deprese, poruchy přizpůsobení)

Samozřejmě záleží, jak se léčba vyvíjí. Když dobře, tak k fázi deprese vůbec nedojde. Podobně člověk může kolísat mezi 2. a 3. fází podle toho, jak se situace vyvíjí. Každopádně reaktivní deprese je reakcí na celkové vyčerpání a vědomí, že ať dělám, co dělám, má nemoc je za hranicemi nejen mých, ale obecně lidských možností, zdá se, že smrt je nevyhnutná.

V této fázi je třeba především okolí pacienta brzdit ve výčitkách. Často slycháme větu: „Zemřel, protože svůj boj s chorobou předčasně vzdal.“ Zde je třeba připomenout zkušenost z komunistických lágrů. Existuje sofistikované mučení, které zlomí opravdu každého člověka. Nemoc a útrapy léčby představují podobné týrání, takže není divu, že dříve nebo později každého zlomí. Je jen otázkou, jak dlouho toto utrpení trvá. Řekněme to příměrem: nikdo nevydrží běžet za ujíždějícím autobusem 42 km. Naštěstí zkušenost lékařů je taková, že psychické vzdání boje a výsledné vyléčení spolu souvisí jen volně. Existují stovky těch, kteří svůj boj vzdali, a přesto se nakonec vyléčili. To závisí spíše na sklonech k depresi a tzv. frustrační toleranci, než na tom, že bychom měli svůj život ve svých rukách.

V depresi je třeba dbát na přiměřenou stravu, pití a spát, co to jde, protože právě poruchy spánku a jídla jsou dominantním projevem deprese, kterou jen prohlubují a prodlužují. Problém je již řečené: lidé musejí chodit do postele, i když se jim nechce, a jíst a pít podle tabulek, protože vůbec nepocitují hlad.

Z předchozích fází stále mohou přetrvávat mírnější poruchy vnímání, zejména derealizační a depersonalizační syndrom, hypervigilance a s ní i vymizení denního snění. Např. když nám pacient popisuje, jak díky chorobě si všímá detailů, které dříve přehlížel, jak si najednou užívá každého momentu a prožívá konečně život naplno, tak to je právě zmíněná hypervigilance, zvýšená bdělost, což je příznak stresu, který vypíná denní snění a člověk pak zesíleně vnímá realitu. Derealizace a depersonalizace charakterizují výroky: „To se mi jen zdá.“ „Mám pocit, jako by se to dělo někomu jinému. Toto není moje tělo.“ Tedy symptomy, které schizofrenik zažívá prakticky každý den, tito lidé prožívají jako mystickou restrukturalizaci jejich mysli a vnitřní prozření. Je otázka, jak je v těchto fázích pro ně přínosné vyvádět je z omylu.

Smíření (přijetí nové identity)

Přijetí nové identity se projevuje vymizením úporné motivace předchozí fáze. Dotyčný působí na okolí vyrovnaně jako moudrý stařec. Ale obecně každá zátěžová situace štěpí populaci do 2 skupin – na ty, kteří reagují převážně adaptivně, kteří spíše zrají, a ty maladaptivní případy, které nemoc zmrzačí tělesně i duševně. Čím nemoc více traumatizuje, tím větší je počet případů, kde nemoc má na psychiku devastující dopad. (Opět se zde nabízí srovnání s lidmi z koncentračních táborů.)

Mezi patologické nové identity patří tzv. ustrnutí v roli pacienta, což je jistý analog lékařského Münchhausenova syndromu. Když člověk bojuje s rakovinou, tak se mu odpouští, že nemá práci, partnera, děti, že má dluhy, ani do vězení nemusí. Jakmile se uzdraví, tak tyto palčivé otázky na něho dopadnou a on je musí zase řešit. Snadno tedy zjistí, že je pro něj lepší být nemocný než zdravý.

Mezi trvalé psychické následky smrtelné choroby patří i reaktivní hypochondrie, tedy zvýšené úzkostné sebezpozorování, nebo zesílený strach z návštěvy lékaře podle toho, jestli je člověk typ hypochondrický

nebo fobický. Podrobnější informace k tématu se lze dočíst v knize *Nemoc a naše psychika*, která vyšla v roce 2013 (3) a v dalších materiálech (4–6) anebo na adrese <http://nemocapsychika.klimes.us>. Případně jsou dostupné další informace na adrese <http://www.klimes.us>.

Je zjevné, že Elizabeth Kübler-Rossová patří díky za to, že jako první popsala tyto fáze, ale praxe od lékaře vyžaduje, aby těmto fázím rozuměl do větší hloubky a byl připraven na mnohem širší plejádu reakcí, než jaký byl klasický popis Elizabeth Kübler-Rossové.

Pozor na vytěšňování negativních informací v mysli nemocných

Lékaře upozorňujeme na to, že musí počítat s vytěšňováním negativních informací v hlavách svých pacientů jako s psychickou obrannou reakcí. Jednomu kolegovi lékaři sestřička ráno řekla, že má sedimentaci FW 80.120, že by měl mít vyšetření. Do konce pracovní doby na to zapomněl (vytěšnil tuto ohrožující informaci) a až po půl roce, kdy nádorová nemoc vyšla najevo, mu tato sestřička připomněla, že nereagoval na informaci o vysoké sedimentaci, že první zprávu o změně zdravotního stavu dostal už před půl rokem.

Nejtěžší je zvládnout první šokovou reakci, ale ani pak to není lehké

První informace o přítomnosti maligní choroby a začátek léčby je vždy velkou psychickou zátěží. Informace o přítomnosti maligního onemocnění, které se bude nějak řešit, ale ještě není tou nejhorší informací. Nejhorší informace pro nemocného je, když zjistí, že již nemá naději, že mu není pomoci. Jakmile se pacient seznámí s léčbou a jejím harmonogramem, opustí svoji životní dráhu zdravého člověka a najede na dráhu člověka léčeného, tak se nemocný začne soustředit na harmonogram léčení. Pokud nemocného můžeme informovat v průběhu léčby o důkazech účinnosti léčby, o úspěchu léčby, tak to nemocného stimuluje ke spolupráci. Nemocný i lékaři se radují z úspěchů terapie. Ale to, že je postihla maligní nemoc, zůstává v mysli mnoha nemocných do konce života a ovlivňuje je. Pouze část lidí umí po ukončení léčby žít, aniž by byli předchozí zkušeností poznamenáni.

Připodobnili bychom to k dotyku smrti, která nemocnému zašeptala: „Jednou si pro tebe přijdu, zda dříve či později, to ti teď ještě nepovím.“ A tuto událost nemocný nemůže zapomenout a vrací se k ní ve svých myšlenkách, a jak popisuje další odstavec, je chronickou zátěží, která vyvolává různý stupeň depresivity. Osoby, které prošly léčbou maligního onemocnění, označuje anglická literatura jako „cancer survivors“ = lidé přežívající rakovinu a popisuje různé psychické alterace, které je provází v dalším životě (7–13). Psycholog uvádí, že myšlení těchto lidí se podobá myšlení obětí trestného činu – ztratili pocit vnitřní bezpečnosti.

Závěr

Výše uvedený vývoj je u každého člověka individuální, v závislosti na nemoci a jejím vývoji i v závislosti na nezdolnosti jedince. U mnoha lidí seznámení s maligní diagnózou indukuje četné psychické poruchy. Jejich popisu se budeme věnovat v článku nazvaném: „Přehled psychických problémů, které mohou vzniknout při anebo po diagnóze a léčbě maligní choroby“.

LITERATURA

1. Kübler-Ross E. Pain and suffering of the dying - a lecture. With love and honesty. *Krankenpf Soins Infirm* 1992; 85: 57–61.
2. Kübler-Ross E. On life before death. Interview by Lyndon Keene. *N Z Nurs J* 1986; 79: 18–19.
3. Klimeš J. Nemoc a naše psychika. Informační příručka pro pacienty. on-line: <http://nemocapsychika.klimes.us> Pacientské sdružení Lymfom Help, o. s. za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR 2013, 41 s.
4. Klimeš J. Víra, naděje a tajemství uzdravení. *Aperio (Praha)* 2005; 4: 20–21.
5. Klimeš J. Co je dobré vědět o maligním lymfomu. Informační brožura pro pacienty. Praha: Lymfoma Help, o. s. 2012, 92 s.
6. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. *Med Clin North Am* 2017; 101: 1099–1113.
7. Hynčík D, Průša I. Deprese a bolest u onkologicky nemocných. *Medical Tribune* 2006; 2: 14–45.
8. Hynčík D, Průša I. Depresivní a bolestivé stavy u onkologicky nemocných a jejich léčba. *Čas Lék Česk* 2002; 141: 85–88.
9. Honzák R. Deprese u onkologických pacientů. *Psychiatrie pro praxi* 2012; 13: 35–37.
10. Reich M. Deprese a nádorová onemocnění. Nové údaje o klinických otázkách, výzkumných problémech a léčebných přístupech. *Current opinion in Oncology* 2008; 2: 73–79.
11. Češková E. Deprese u kardiálních, neurologických a onkologických onemocnění. *Čas Lék Česk* 2005; 144: 252–257.
12. Boleloucký Z, Tondlová H, Stehlík J, et al. Některé poznámky k psychosociálním aspektům onkologicky nemocných. *Čas Lék Česk* 1984; 123: 865–867.
13. Slováčková B, Slováček K. Psychiatrické komplikace protinádorové léčby. In: *Budoucnost péče o duševně nemocné v souvislostech*. *Tribun EU* 2017; 341–341.
14. Everstine DS, Everstine L. The trauma response: Treatment for emotional injury. New York: Norton. 1993.

KNIŽNÍ NOVINKY



KŘEHKÁ KAŽDODENNOST

Lenka Jiráčková ve spolupráci s kolektivem rodičů a opatrovníků

Kniha *Křehká každodennost* je další z knih řady „Mluv se mnou“ NADACE T-SOFT ETERNITY.

Volně navazuje na příběhy onkologických pacientů, pacientů z oddělení dlouhodobé intenzivní péče a na příběhy mladých lidí s Downovým syndromem. Klade si za cíl přiblížit problematiku pacientů s mentálním postižením veřejnosti a pomoci těm, kteří se s obdobnými problémy setkali a hledají radu a podobné osudy.

Maxdorf 2020, str. 132, ISBN 978-80-7345-636-8, Cena: 295 Kč, Formát: 215 × 215 mm, pevná



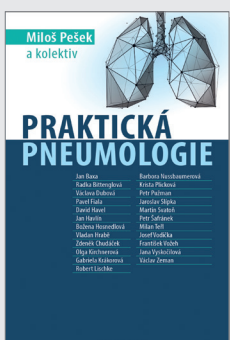
DIABETES A SPORT, 2. AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

Zdeněk Rušavý, Jan Brož a kol.

Diabetes u dětí a mladistvých byl tradičně považován za překážku větší sportovní aktivity. Dramatické zlepšení kvality života diabetiků 1. typu – v důsledku nových technických i farmakologických možností inzulínové terapie – umožňuje mnohým z nich život téměř srovnatelný s jejich zdravými vrstevníky. Přirozeným zájmem se tak mezi diabetiky 1. typu stává sport, včetně jeho závodního provozování. Diabetolog dnes musí být schopen pečovat o aktivně sportujícího diabetika. Riziko hypoglykemie i další nebezpečí spojená se sportem nelze podceňovat, na druhou stranu se lékař dostává do nepříjemného světla, když mladému pacientovi sport zakáže, když on sám zná další diabetiky, kteří se sportu věnovat mohou, a to někdy i vrcholovému.

Druhé vydání úspěšné publikace obsahuje i nejmodernější metody léčby a kontroly glykemie, tedy aplikaci inzulínových pump a okamžitého měření glukózy (CGM). Knižka kolektivu autorů vedených jedním z nejuznávanějších českých odborníků v oblasti diabetologie a výživy, prof. MUDr. Zdeňkem Rušavým, Ph.D., je koncipována jako praktický návod pro diabetologa, resp. ošetřujícího lékaře, který se stará o sportující diabetiky 1. typu.

Maxdorf 2020, 280 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN 978-80-7345-639-9, Cena: 495 Kč, Formát: 125 × 190 mm, pevná



PRAKTICKÁ PNEUMOLOGIE

Miloš Pešek a kol.

Vynikající kompaktní a přitom velmi obsažný průvodce moderní respirační medicínou pro přípravu na zkoušky i pro každodenní praxi. Velkou předností knihy je důraz na využitelnost informací v reálné pneumologické praxi – ambulantní i nemocniční. Autorský kolektiv v čele s předním českým pneumologem prof. MUDr. Milošem Peškem, CSc., dokázal v záplavě informací z tohoto stále expandujícího oboru vybrat to skutečně podstatné, a to jak z oblasti současných diagnostických metod, tak s ohledem na aktuální možnosti farmakoterapie, včetně biologické a cílené léčby.

Maxdorf 2020, 363 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN 978-80-7345-642-9, Cena: 795 Kč, Formát: 132 × 210 mm, brožovaná

Prvé prípady genetickej potvrdenej kongenitálnej hnačky so stratou chloridov na Slovensku

Ludmila Podracká, Mária Chocholová

Detská klinika LF UK a Národného ústavu detských chorôb Bratislava, Slovenská republika

Chloridové ióny sa podieľajú na regulácii objemu buniek, sekrécii telesných tekutín a udržaní acidobázickej rovnováhy. Hypo/hyperchlorémia u novorodencov a dojčiat je emergentná situácia vyžadujúca dôkladnú diferenciálnu diagnostiku na zistenie kauzálnej príčiny stavu. K vzácnym príčinám poruchy vylučovania chloridových iónov patrí kongenitálna chloridorea (CLD), ktorá je charakterizovaná torpidnými objemnými hnačkami, vysokou koncentráciou chloridov v stolici a metabolickou alkalózou. CLD je zriedkavé autozómovo-recesívne ochorenie zapríčinené mutáciou SLC26A3 génu lokalizovaného na chromozóme 7q31, ktorý kóduje transmembránový proteín v intestinálnych bunkách. Genetický defekt spôsobuje poruchu črevnej absorpcie chloridov a sekrécie bikarbonátov. Profúzne hnačky zapríčiňujú významné straty vody a elektrolytov, čo vedie k volumovej deplécii, hyperreninémii, hyperaldosteronizmu, renálnym stratám kálie a u niektorých aj k rozvoju chronickej nefropatie. Autori prezentujú vzácne kazuistiky 2 bratov s genetickej potvrdenou CLD. Obidve deti sa narodili s nižšou pôrodnou hmotnosťou a krátko po narodení vyžadovali hospitalizáciu pre distendované bruško a hnačky so závažnou dehydratáciou a elektrolytovou dysbalanciou. V laboratórnom obraze dominovala významná hypochlorémia (76 mmol/l resp. 78 mmol/l) a extrémna metabolická alkalóza (pH 7,63; HCO₃ 46 mmol/l resp. pH 7,73; HCO₃ 40 mmol/l). Vylúčili sme renálne straty chloridov a cystickú fibrózu; vyšetrenie koncentrácie chloridov v stolici na našom pracovisku nebolo dostupné. Po substitučnej liečbe sa biochemické abnormality čiastočne upravili, vodnaté stolice pretrvávajú ďalej. V ďalšom vývoji pacienti slabšie prospievali a pre epizódy dehydratácie boli opakovane hospitalizovaní na podanie parenterálnej liečby. Renálne funkcie sú vo veku 6 resp. 2 roky primerané, ale starší chlapec má známky počínajúcej nefrokalcinózy. Priamym sekvenovaním kódujúcej oblasti génu SLC26A3 sa u obidvoch súrodencov detegoval rovnaký genotyp – doteraz neopísaný variant c.629_631del (p. Ile210del) a patogénny variant v géne SLC26A3 v heterozygótnom stave. Pri perzistujúcich vodnatých hnačkách, hypochlorémii, hypokaliémii a metabolickej alkalóze treba myslieť na kongenitálnu chloridorheu. Diagnóza sa opiera o charakteristický klinický obraz vodnatých hnačiek od novorodeneckého veku, dôkaz vysokej koncentrácie chloridov v stolici > 90 mmol/l a molekulovo-genetické vyšetrenie. Pacienti s CLD vyžadujú pravidelné nefrologické sledovanie pre riziko rozvoja chronickej nefropatie a funkčné poškodenie tubulov.

Kľúčové slová: alkalóza, hypochlorémia, kongenitálne chloridové hnačky.

The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia

Chloride ions are involved in regulating cell volume, secreting body fluids and maintaining acid-base balance. Hypo/hyperchloraemia in neonates and infants is an emergent situation requiring careful differential diagnosis to detect a cause of the condition. The rare causes of severe hypochloremia include congenital chloridorhea (CLD), characterized by profound bulky diarrhea, high chloride concentration in stool, and severe metabolic alkalosis. CLD is a rare autosomal recessive disease caused by the mutation of the SLC26A3 gene located on chromosome 7q31, which encodes the transmembrane protein in intestinal cells. Genetic defect causes a disorder of intestinal chloride absorption and bicarbonate secretion. Profound diarrhea induces significant losses of water and electrolytes, leading to volume depletion, hyperreninemia, hyperaldosteronism, renal loss of potassium and occasionally to the development of chronic nephropathy. The authors present rare cases of two brothers with genetically confirmed CLD. Both children were born with lower birth weight and shortly after birth required administration to ICU because of notable distended abdomen and diarrhea with severe dehydration and electrolyte imbal-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc., Ludmila.Podracka@nudch.eu

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(3): 186–189

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2018

ance. Significant hypochloreaemia (76 mmol/l or 78 mmol/l) and extreme metabolic alkalosis (pH 7.63; HCO_3^- 46 mmol/l and pH 7.73; HCO_3^- 40 mmol/l resp.) were dominant laboratory features. Renal chloride losses and cystic fibrosis were excluded; the chloride concentration test in stool was not available. After intravenous supplementation of electrolytes, the biochemical abnormalities were partially normalized and watery stools persist. In further development, the frequent episodes of dehydration requiring the parenteral treatment were present. Renal functions are at age 6 or 2 years resp. normal, but USG signs of nephrocalcinosis in the older boy have been observed. By molecular genetic testing the same genotype in both siblings was identified the previously not described variant c.629_631del (p.Ile210del) and the pathogenic variant in the heterozygous state of the SLC26A3 gene. In persistent watery diarrhea, hypochloreaemia, hypokalaemia and metabolic alkalosis, a congenital chloridorrhea should be considered. The diagnosis is based on a typical clinical picture of watery diarrhea from neonatal age, evidence of a high chloride concentration in stool > 90 mmol/l and molecular-genetic examination. CLD patients require regular nephrologic monitoring for the risk of chronic nephropathy or functional tubular damage.

Key words: alkalosis, congenital chloride diarrhea, hypochloreaemia.

Úvod

Torpídne hnačky s rozvratom vnútorného prostredia u novorodencov a dočiat predstavujú emergentnú situáciu, ktorá vyžaduje širokú diferenciálnu diagnostiku a promptnú substitučnú liečbu. Neliečené stavy vedú k bezprostrednému ohrozeniu života a môžu končiť letálne už v prvých týždňoch po narodení. K raritným príčinám závažnej hypochlorémie a metabolickej alkalózy patria kongenitálne chloridové hnačky (CLD). V predkladanom článku uvádzame vzácne kazuistiky 2 súrodencov s excesívnou hypochlorémiou asociovanou s extrémnou metabolickou alkalózou, u ktorých sme geneticky potvrdili CLD.

Prvá zmienka o raritnom ochorení pochádza z roku 1945, kedy Darrow a Gamble nezávisle od seba opísali 2 simultánne prípady detí s novým, dovtedy nepoznaným syndrómom charakterizovaným vodnatou hnačkou, vysokou koncentráciou chloridov v stolici a metabolickou alkalózou a pomenovali ho kongenitálna alkalóza (1, 2). O 2 dekády neskôr familiárne zoskupenie viacerých prípadov vo Fínsku podnietilo záujem vedcov o hľadanie genetickej a klinickej charakteristiky tohto zriedkavého ochorenia (3). Úsilie bolo korunované objavením genetickej príčiny a objasnením poruchy transportu chloridov v distálnom ileu a hrubom čreve, čo viedlo k výstižnej zmene názvu ochorenia na kongenitálne chloridové hnačky (congenital chloride diarrhoe, OMIM # 214700, CLD) (3, 4). V 60. rokoch 20. storočia sa zaviedla do rutínnej liečby pravidelná substitúcia elektrolytov, ktorá je dodnes život zachraňujúcou terapiou detí s CLD.

CLD je zriedkavé autozómovo-recesívne ochorenie zapríčinené mutáciou SLC26A3 génu lokalizovaného na chromozóme 7q31, ktorý kóduje transmembránový proteín v intestinálnych bunkách. Genetický defekt spôsobuje poruchu črevnej absorpcie chloridov a sekrécie bikarbonátov (5). Profúzne hnačky zapríčiňujú významné straty vody a elektrolytov, čo vedie k volumovej deplécii, hyperreninémii, hyperaldosteronizmu, renálnym stratám kálie a u niektorých aj k rozvoju chronickej nefropatie. Diagnóza kongenitálnej chloridovej hnačky sa v neonatálnom období opiera o typický klinický obraz a vysokú koncentráciu chloridov v stolici presahujúcu 90 mmol/l. Pri extrémnej dehydratácii a soľnej deplécii sa kompenzačne znižuje frekvencia a objem hnačiek, čo vyvoláva prechodne nízke koncentrácie chloridov v stolici. Ide však o tranzientný jav a preto pri podozrení na CLD treba vyšetrenie stolice opakovať. Vo väčšine prípadov je jednoduché meranie

fekálnych chloridov spolu s vodnatou stolicou s pH v rozmedzí 4–6 dostatočné na potvrdenie diagnózy (5). Ak sa ochorenie nediagnostikuje v ranom detstve, protiahovaný chronický priebeh s hypovolémiou a hypoelektrolytégiou vedie k spomaleniu telesného rastu. Akútne zhoršenie klinického stavu môže nastať po bežných infekciách alebo vracaní. Nezriedka sa ochorenie môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako je renálne poškodenie a dna (6).

V článku prezentujeme vzácne kazuistiky 2 súrodencov s torpídou hypochlorémiou zapríčinenou kongenitálnou chloridovou hnačkou.

Kazuistiky

Obidvaja bratia non-konsanguinných rodičov pochádzajú z gravidity po in vitro fertilizácii a embryo transfere pre oligoastenoteratozoospermiu otca. V širokom príbuzenstve sa ochorenie gastrointestinálneho traktu ani chronickej hnačky nevyskytujú.

Starší proband je 1. dieťa rodičov, v súčasnosti má 6 rokov. Pre rizikovú graviditu bola matka pravidelne kontrolovaná a starostlivo podstúpila všetky odporúčané prenatálne diagnostické testy. Z pozoruhodných nálezov treba zmieniť obraz dilatácie črevných kľučiek pozorovaný na ultrazvuku plodu v 30. týždni gravidity. Chlapec sa narodil predčasne, v 33. týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2 160 g a dĺžkou 49 cm. Po narodení vyžadoval intenzívnu liečbu vrátane oxygenoterapie pre tachydyspnoe a cyanózu. Pre podozrenie na črevnú obštrukciu bola indikovaná natívna snímka brucha, ktorá preukázala subileózný stav, na 3. deň sa pasáž gastrointestinálnym traktom obnovila a od operácie sa upustilo. Dieťa vo veku 4 mesiacov bolo pre hypotóniu, neprosplievanie a hnačky odoslané na našu kliniku. Už pri vstupnom vyšetrení sme v laboratórnom obraze zistili signifikantný rozvrat vnútorného prostredia, dominovala závažná hypochlorémia sprevádzaná extrémnou metabolickou alkalózou a hypokaliémiou (Tab. 1). Po intenzívnej parenterálnej substitúcii elektrolytov sa celkový klinický stav a ionogram čiastočne upravili, ale naďalej pretrvávali početné stolice. Po širokej diferenciálnej diagnostike a vylúčení iných príčin sme supponovali vrodené chloridové hnačky. V súčasnosti je chlapec drobnejšieho veku, bez mentálneho deficitu. Denne má 5–7 vodnatých stolíc, krvný tlak je v pásme 50. percentilu. Na dlhodobej perorálnej substitúcii (20 mmol NaCl/deň)

si relatívne udržiava elektrolytovú rovnováhu, hodnoty plazmatickej renínovej aktivity a aldosterónu sú v norme. Z recentných nálezov sa pridružila hyperurikémia a na ultrasonografii incipientná nefrokalcinóza. Glomerulová filtrácia zodpovedá 90 ml/min/1,73 m².

2-ročný brat prvého pacienta je tiež z in vitro fertilizácie. Jeho postnatálny vývoj a priebeh boli takmer identické ako u staršieho súrodenca. Narodil sa predčasne v 32. gestačnom týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2380 g a dĺžkou 46 cm a Apgar skóre 6/8. Krátko po narodení sa manifestovala hypotónia, subcyanóza a novorodenecká žltáčka s potrebou fototerapie. Pacient od začiatku neprospeieval, intermitentne teplotoval a vracal, v popredí kliniky boli nápadné profúzne hnačky. Pre epizódy dehydratácie vyžadoval opakované hospitalizácie. V ionograme bola normonatriémia (140 mmol/l), priekazná hypokaliémia (2,76 mmol/l) a hypocholesterolémia (76 mmol/l) asociovaná s výraznou metabolickou alkalózou (pH 7,63; HCO₃ 46,2 mmol/l). Odpady chloridov močom boli znížené (menej ako 15 mmol/l), čo vylúčilo renálnu príčinu hypocholesterolémie. Dieťa je na pravidelnej perorálnej substitúcii chloridom sodným 15 mmol/deň a draslíkom, zvláda bežné nekomplikované infekcie, no aj u neho perzistujú časté vodnaté stolice. Pre nápadnú podobnosť fenotypických prejavov obidvoch súrodencov sme predpokladali genetickú príčinu chronických hnačiek a indikovali sme molekulovo-genetické vyšetrenie. Priamym sekvenovaním kódujúcej oblasti génu SLC26A3 sa u obidvoch súrodencov detegoval rovnaký genotyp – doteraz neopísaný variant c.629_631del (p. Ile210del) a patogénny variant c.2024_2026dup(p. Ile675dup) v heterozygotnom stave.

U rodičov sme segregáčnou analýzou zistili, že matka je bezpríznakovou nosičkou patogénneho variantu SLC26A3 (c.629_631del (p. Ile210del)) v heterozygotnom stave a patogénny variant c.2024_2026dup(p. Ile675dup) identifikovaný u otca je zrejme príčinou oligoasthenoteratozoospermie.

Podľa našich dostupných vedomostí ide o prvé prípady genetickej potvrdennej kongenitálnej chloridovej hnačky na Slovensku aj v Čechách.

Diskusia

Kongenitálne chloridové hnačky patria k vzácnym príčinám hypocholesterolémie asociovaných s metabolickou alkalózou. V svetovej literatúre je doteraz opísaných iba 250 prípadov tohto zriedkavého ochorenia. Najvyššia incidencia je hlásená z Fínska (1 : 30 000–1 : 40 000), Poľska (1 : 20 000) a arabských krajín v okolí Perzského zálivu, čo sa vysvetľuje vysokou mierou pokrvných manželstiev (7). Výskyt v iných geografických oblastiach či ďalších krajinách Európy nie je známy. V prezentovanom článku opisujeme prvé 2 prípady slovenských pacientov s genetickej potvrdenou CLD. CLD (OMIM # 214700) je zriedkavé dedičné autozómovo-recesívne ochorenie, zapríčinené mutáciou génu SLC26A3 (solubility family 26 protein A3) lokalizovaného na chromozóme 7q31 (8). SLC26A3 kóduje transmembránový proteín, ktorý reguluje transport Cl⁻/HCO₃⁻ aniónov v črevnom epiteli (9). Jeho kľúčový význam v chloridovej homeostáze sa potvrdil aj v experimentálnom modeli SLC26A3-deficitných myší (10).

Hoci je známych viac ako 50 rôznych mutácií SLC26A3 génu, napriek variabilite mutácií a ich širokej distribúcii v rozličných oblastiach SLC26A3 génu, neexistujú relevantné dôkazy o genotypovo-

Tab. 1. Laboratórne parametre u pacienta č. 1 v úvode ochorenia

pH 7,73 (7,36–7,44)	s-Na 127 (130–150 mmol/l)
BE 15,4 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 3,03 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 39,9 (22–26 mmol/l)	s-Cl 78 (95–107 mmol/l)
Renín 45,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 10 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 360,3 (12–340 pg/ml)	

Tab. 2. Laboratórne parametre u pacienta č. 2 v úvode ochorenia

pH 7,63 (7,36–7,44)	s-Na 140 (130–150 mmol/l)
BE 22 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 2,76 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 46,2 (22–26 mmol/l)	s-Cl 76 (95–107 mmol/l)
Renín 544,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 7 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 67,3 (20–1100 pg/ml)	

-fenotypových koreláciách (11). Dokonca aj identické genetické pozadie CLD môže prebiehať pod rôznym klinickým obrazom, ak sa ochorenie neskoro diagnostikuje a/alebo liečba nie je adekvátna (12). U našich 2 súrodencov sme detegovali 2 rôzne patogénne varianty v heterozygotnom stave. Mutácia identifikovaná u staršieho probanda nebola doteraz v literatúre opísaná. CLD sa dedí autozómovo-recesívne. Familiárny výskyt je častý aj v nepříbuzenských rodinách. V nedávno publikovanej sérii 8 kórejských detí z nonkonsanguiných rodín až 4 probandi tvorili 2 súrodenecké páry, z toho jeden pár tvorili dvojvaječné dvojčatá (13). Je zaujímavé, že podobne ako v kórejskej kohorte aj naši dvaja súrodenci sú mužského pohlavia. Nové doteraz neopísané mutácie u nášho pacienta ako aj u kórejských detí potvrdzuje širokú genetickú variabilitu CLD

Kauzálny genetický defekt intestinálneho Cl⁻/HCO₃⁻ aniónového meniča spôsobuje poruchu aktívneho vstrebávania chloridov v epitelových bunkách ilea a hrubého čreva (14). Sekundárne je poškodený aj sodíkovovo-vodíkový transport cez Na⁺/H⁺ meniče (15). Klinickým dôsledkom je masívna strata NaCl a tekutín črevom prejavujúca sa objemnou na vodu a chloridy bohatou hnačkou. V neliečených prípadoch, hypocholesterolémia, hyponatriémia a dehydratácia aktivujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo indukuje reabsorpciu sodíka a sekréciu draslíka v distálnom úseku hrubého čreva a distálnom tubule obličiek. Kompenzačnými hormonálnymi mechanizmami sa sodík v sére zvýši, avšak za cenu straty draslíka, čo vedie k signifikantnej hypokaliémii. Na metabolickej alkalóze sa čiastočne podieľa zvýšená exkrécia vodíkových iónov a chýbanie sekrécie bikarbonátov v ileu a kolone. Už intrauterinne sa pozoruje objemné vylučovanie tekutej stolice imitujúcej moč, čo má za následok rozšírenie črevných kľučiek a polyhydrámion (16). Pri starostlivom sonografickom vyšetrení sú tieto markantné znaky viditeľné už prenatálne, podobne ako to bolo u nášho prvého pacienta. Postihnutí jedinci sa zvyčajne rodia s nízkou pôrodnou hmotnosťou, majú nápadné distendované brucho a viditeľnú peristaltiku črevných kľučiek. Nie je zriedkavosťou, že tieto klinické príznaky sa chybné interpretujú ako črevná obštrukcia a môžu viesť k zbytočnej chirurgickej intervencii (13). Skoro po narodení sa objaví profúzna vodnatá hnačka, ktorá sa pre tekutú konzistenciu môže ľahko pomýliť s močom. Falošná „polyúria“ a dehydratácia s typickou poruchou elektrolytov môžu viesť k zámene s Bartterovým syndrómom, tubulopatiou zapríčinenou genetickým defektom Na-K-Cl kotransportéra vedúceho k výrazným stratám chloridov močom. Pacient sa nezriedka môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Protrahované chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako

je renálne poškodenie a dna (17). Hnačka a fekálna inkontinencia u chorých s CLD je celoživotná. Vo fínskej sérii pacientov varíoval počet stolíc od 2 do 7 hnačiek za deň, čo korešponduje aj s anamnestickými údajmi našich probandov (18). Obličkové poškodenie je najzávažnejšou komplikáciou nesprávnej terapie CLD v detstve. Chronická hypovolémia aktivuje renín a angiotenzín s vývojom sekundárneho hyperaldosteronizmu, ktorý indukuje podobné cievne zmeny v obličke, ako sa pozorujú pri hypertenzii, hoci pacienti majú normálny tlak krvi. Chronická hypokaliémia vedie k funkčnému poškodeniu renálnych tubulov a črevných absorpčných buniek. V odbornej literatúre sú opísané 2 prípady pacientov s CLD a chronickým zlyhaním obličiek, ktorí podstúpili úspešnú transplantáciu obličiek (18).

Až u 6 z 8 kórejských detí sa ochorenie diagnostikovalo oneskorene a mesiace až roky sa mylne viedlo ako chronické nešpecifické hnačky a/alebo Bartterov syndróm (13). U našich súrodencov sme Bartterov syndróm nepriamo vylúčili nízkymi hodnotami chloridov v moči, preto sme zvažovali chloridovú hnačku. Pri určení správnej diagnózy je nápo-mocné jednoduché meranie koncentrácie chloridov konvenčným analyzátorom krvných plynov vo vzorke stolice. Užitočné je aj stanovenie pH stolice, ktoré môže iniciálne včasne rozlíšiť kyslú chloridovú hnačku od ostatných dedičných sekretorických hnačiek, ktoré spôsobujú alka-

lické stolice. Na Slovensku meranie fekálnych chloridov nie je dostupné a technicky realizovať vyšetrenie na zahraničnom pracovisku je náročné. V krajinách so známym výskytom CLD je nález chloridov v stolici nad 90 mmol/l u detí s charakteristickou anamnézou a klinickým priebehom postačujúci pre diagnostiku CLD, ale v geografických oblastiach so sporadickými prípadmi sa odporúča molekulovo-genetické vyšetrenie (19). Aj u našich probandov sme na definitívne potvrdenie ochorenia indikovali DNA analýzu.

Záver

V článku opisujeme kazuistiky prvých 2 slovenských pacientov s geneticky potvrdenou kongenitálnou chloridovou hnačkou. U staršieho súrodenca sme identifikovali novú doteraz neopísanú mutáciu SCL26A3 génu. Klinické podozrenie vzbudzujú profúzne vodnaté hnačky manifestujúce sa vo včasnom neonatálnom období, dehydratácia s hypochlorémiou a metabolickou alkalózou. Dôležitý podporný anamnestický údaj je polyhydrámion a prenatálna dilatácia črevných kľučiek. Diagnózu podporí vysoká fekálna koncentrácia chloridov a definitívne potvrdí mutačná analýza SCL26A3 génu. Pri kontinuálnej substitúcii NaCl a KCl je dlhodobá prognóza ochorenia priaznivá.

LITERATÚRA

- Darrow DC Congenital alkalosis with diarrhoea. *J Pediatr* 1945; 426: 519–532.
- Gamble JL, Fahey KR, Appleton J et al. Congenital alkalosis with diarrhoea. *J Pediatr* 1945; 26: 509–518.
- Perheentupa J, Eklund J, Kojo N Familial chloride diarrhoea („congenital alkalosis with diarrhoea“). *Acta Paediatr Scand* 1965; 159: (Suppl.): 119–120.
- Launiala K, Perheentupa J, Pasternack A et al. Familial chloride diarrhea-chloride malabsorption. *Bibl Paediatr* 1968; 87: 137–149.
- Li WC, Shih HH, Wu KL et al. Congenital chloride diarrhea in a child. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 424–428.
- Wedenoja S, Ormälä T, Berg UB et al. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney Int.* 2008; 74: 1085–1093.
- Höglund P, Auranen M, Socha J et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 760–768.
- Höglund P, Haila S, Socha J et al. Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316–319.
- Moseley RH, Höglund P, Wu GD et al. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276: G 185–G192.
- Schweinfest CW, Spyropoulos DD, Henderson KW et al. slc26a3(dra)-deficient mice display chloride-losing diarrhea, enhanced colonic proliferation, and distinct up-regulation of ion transporters in the colon. *J Biol Chem* 2006; 281: 37962–37971.
- Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P et al. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011; 32: 715–722.
- Höglund P, Holmberg C, Sherman P et al. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic back-ground of the disease: implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001; 48: 724–727.
- Hong J, Seo JK, Ko JS et al. Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 545–550.
- Turnberg LA. Abnormalities in intestinal electrolyte transport in congenital chloridorrhoea. *Gut* 1971; 12: 544–551
- Hayashi H, Suruga K, Yamashita Y Regulation of intestinal Cl⁻/HCO₃⁻-exchanger SLC26A3 by intracellular pH. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C1279–C1290.
- Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K et al. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977; 52: 255–267.
- Hihnala S, Kujala M, Toppari J et al. Expression of SLC26A3, CFTR and NHE3 in the human male reproductive tract: role in male subfertility caused by congenital chloride diarrhoea. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 107–111.
- Wedenoja S, Höglund P, Holmberg C Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 47–485.
- Gils C, Eckhardt MC, Nielsen PE et al. Congenital chloride diarrhea: Diagnosis by easy-accessible chloride measurement in feces. Case reports in Pediatrics 2016; 2519498: 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2519498>.

Euvascor – časná intervence u hypertonika s dyslipidemií, resp. dyslipidemika s hypertenzí (fixní kombinace atorvastatinu a perindoprilu)

Lukáš Zlatohlávek

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

Za posledních 30 let došlo ke snížení počtu kardiovaskulárních příčin úmrtí, přesto kardiovaskulární onemocnění dominují jako nejčastější příčina mortality a morbidity u nás. Za tímto stále trvajícím prvenstvím, i přes jasný pokles, stojí nedosahování cílových doporučených hodnot a pozdní zahájení farmakoterapie. Přitom víme, že celoživotní expozice LDL cholesterolu snižena o 1 mmol/l je spojena s 54% snížením výskytu koronárních příhod. Celoživotně nižší systolický TK o 10 mm Hg je spojen s 45% snížením výskytu koronárních příhod. Celoživotní expozice kombinaci LDL cholesterolu nižšího o 1 mmol/l a systolického TK nižšího o 10 mm Hg byla spojena se 78% snížením celoživotního rizika koronárních příhod a 68% snížením celoživotního rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Přínos této intervence roste s časem – dlouhodobá expozice dokonce i malému rozdílu v hladině LDL cholesterolu a systolickém tlaku může podstatně snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních onemocnění, pokud přetrvává v čase. V tomto duchu zaznívají recentně prezentovaná nová společná doporučení ESC/EAS z roku 2019, tj. zaměřit léčbu dyslipidemie na celoživotní přístup ke snížení KV rizika a terapeutickou celoživotní intervencí s cílem dosáhnout nižších hladin LDL cholesterolu u všech úrovní rizika. A právě antihypertenzivum perindopril a hypolipidemikum atorvastatin ideálně ve fixní kombinaci dokáží redukovat časné kardiovaskulární riziko pacienta. Ke zvýšení compliance pacientů může výraznou měrou přispět zaváděný pojem cévní věk, resp. stárnutí.

Klíčová slova: rizikové faktory aterosklerózy, dyslipidemie, arteriální hypertenze, fixní kombinační terapie, časná intervence, cévní věk.

Euvascor – early intervention of hypertension and dyslipidaemia (dual combination of atorvastatin and perindopril)

Over the last 30 years, the number of cardiovascular causes of death has decreased, but Cardiovascular Disease has been the leading cause of mortality and morbidity in the Czech Republic. In spite of a clear decline, this still persisting primacy is due to the failure to achieve the target recommended values and the late initiation of pharmacotherapy.

We know that lifetime LDL cholesterol exposure reduced by 1 mmol/l is associated with a 54% reduction in the incidence of coronary events. A lifetime lower systolic BP of 10 mmHg is associated with a 45% reduction in the incidence of coronary events. Lifetime exposure to a combination of LDL cholesterol lower by 1 mmol/l and systolic BP lower by 10 mm Hg was associated with a 78% reduction in the lifetime risk of coronary events and a 68% reduction in the lifetime risk of a cardiovascular death. The benefits of this intervention increase over time – long-term exposure to even a small difference in LDL cholesterol and systolic pressure can significantly reduce the lifetime risk of cardiovascular disease, if it persists over the time. In this respect, the recently presented new common ESC/ EAS recommendations from 2019, that is to focus treatment on dyslipidemia on a lifelong approach of reducing CV risk and therapeutic lifelong intervention with aim to achieve lower LDL cholesterol levels at all risk levels. Perindopril antihypertensive and atorvastatin hypolipidemic drugs, ideally in a fixed combination, are able to reduce the patient's CV risk early. The ideal motivation for adherence of patients is the introduced concept of the vascular age, respectively the aging.

Key words: atherosclerosis risk factors, dyslipidemia, arterial hypertension, fixed combination therapy, early intervention, vascular age.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(3): 190–195

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2020

Úvod, informace o léku

Kardiovaskulární onemocnění jsou stále dominující příčinou mortality ve vyspělých zemích. Cílenou intervencí **rizikových faktorů** došlo sice k regresi těchto příčin (pokles z cca 60 % na současných cca 40 % za cca 30 let), ale jsou stále před druhou nejčastější příčinou mortality – nádory. V posledních letech došlo dokonce ke stagnaci tohoto děje a toto je vysvětlováno několika faktory. I přes výrazné zlepšení povědomí obyvatel stran životosprávy je velká řada pacientů **obézních** (dokonce jich i přibývá) a s tím i dochází k nárůstu počtu pacientů s hyperglykemií, resp. **diabetes mellitus 2. typu**. Diabetik neumírá na hypo- či hyperglykémii, ale dominantně právě na kardiovaskulární onemocnění. Proto bychom u diabetiků měli co nejdříve a nejpřísněji hlídat další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (kouření, arteriální hypertenzi, dyslipidemii) (1).

Další z důležitých příčin je skutečnost, že při léčbě rizikových faktorů **nedosahujeme** cílových hodnot dle doporučení odborných společností (zejména poslední společná doporučení ESC/EAS 2019) a dále **zahajujeme pozdě** farmakologickou intervenci. Tento fakt vychází jednak z neochoty pacientů v mladších, resp. středních věkových kategoriích užívat léky a jednak často i lékaři pozdě intervencují rizikové faktory (**terapeutická inercie**). Dnes nikdo nezpochybňuje, že pacient po infarktu myokardu (IM) či cévní mozkové příhodě (CMP) musí užívat hypolipidemika či antihypertenziva, ale v **primární prevenci** jsou tyto skupiny léků často i odbornou veřejností podceňované. „On zvýšený cholesterol či mírně vyšší tlak do prvního infarktu přeci nebolí.“ Proto se nyní zavádí pojem: **„cévní věk“**. De facto vychází k popisu rizika daného jedince dle tabulek **SCORE**. Ale pokud do těchto tabulek vneseme změřené či naměřené hodnoty, zjistíme, že riziko daného pacienta odpovídá zcela starší věkové kategorii, než je daného pacienta věk kalendářní! A toto je třeba si uvědomit. Nejen námi lékaři, ale takto lze jednoduše, elegantně a edukativně ukázat rizikovost profilu daného pacienta jemu samému. A tím jej přimět lék užívat.

Víme, že **celoživotní** expozice LDL cholesterolu snížena o 1 mmol/l je spojena s 54% snížením výskytu koronárních příhod. Celoživotně **nižší systolický TK (STK)** o 10 mm Hg je spojen s 45% **snížením** výskytu **koronárních příhod**. Celoživotní expozice kombinaci LDL cholesterolu nižšího o 1 mmol/l a STK nižšího o 10 mm Hg byla spojena se 78% snížením celoživotního rizika koronárních příhod a 68% snížením celoživotního rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Přínos této intervence roste s časem – dlouhodobá expozice dokonce i malému rozdílu v hladině LDL cholesterolu a systolickém tlaku může podstatně snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních onemocnění, pokud přetrvává v čase (Obr. 1). V tomto duchu zaznívají recentně prezentovaná nová společná doporučení European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) (2) z roku 2019, tj. zaměřit léčbu dyslipidemie na celoživotní přístup ke snížení KV rizika a terapeutickou celoživotní intervenci s cílem dosáhnout nižších hladin LDL cholesterolu u všech úrovní rizika. A jak je popsáno v dalším textu, právě molekuly perindoprilu a atorvastatinu jednak snižují efektivně krevní tlak, resp. hladinu LDL cholesterolu, a jednak dokáží již v časném podání zabránit vzniku a dalšímu rozvoji aterosklerotických změn (např. studie PROGRESS a ASCOT-Legacy, viz dále v textu). **Moderním trendem** ve farmakoterapii jsou fixní kombinační terapie dnes již nejen jednoho rizikového faktoru, ale i současné **intervence 2 významných rizikových faktorů** aterosklerózy (arteriální hypertenze a dyslipidemie) v jedné tabletě. Od října 2019 je k dispozici fixní kombinace **atorvastatin/perindopril** (EUVASCOR, Servier), který má své místo u širokého spektra pacientů jednak v časně primární, ale i sekundární prevenci. Lék je k dispozici ve velice široké škále sil a tím dovoluje bohaté možnosti kombinací. K dispozici jsou následující kombinace:

- Euvascor 10 mg/5 mg
- Euvascor 20 mg/5 mg
- Euvascor 40 mg/5 mg

Obr. 1. Efekt snížení obou rizikových faktorů (LDL cholesterolu a systolického krevního tlaku) na celoživotní snížení kardiovaskulárního rizika. Upraveno dle Ference BA et al. JAMA. 2019 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2019.14120.

Typ parametru	Sledovaný parametr	Počet příhod	Poměr šancí	Poměr šancí MCE na snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l a STK o 10 mm Hg	
				Poměr šancí (95% CI)	Poměr šancí (95% CI)
Primární	Velké koronární příhody	24,980	■	0.61 (0.59-0.64)	-78%
Hlavní sekundární	Velké kardiovaskulární příhody	26,799	■	0.65 (0.63-0.68)	
Sekundární	Úmrtí z koronárních příčin nebo nefatální IM	19,243	■	0.65 (0.62-0.68)	
	Úmrtí z koronárních příčin, nefatální IM nebo ischemická CMP	23,796	■	0.68 (0.66-0.71)	
	Nefatální IM	18,093	■	0.64 (0.61-0.67)	
	Koronární revaskularizace	8,388	■	0.53 (0.50-0.56)	
	Ischemická CMP	5,565	■	0.80 (0.74-0.87)	
	Úmrtí z koronárních příčin	2,907	■	0.69 (0.62-0.77)	-68%

CI = interval spolehlivosti, CMP = cévní mozková příhoda, IM = infarkt myokardu, LDL = lipoproteiny s nízkou densitou, MCE = velké koronární příhoda, STK = systolický tlak krve

- Euvascor 10 mg/10 mg
- Euvascor 20 mg/10 mg
- Euvascor 40 mg/10 mg

Zařazení do skupin léků

Euvascor patří do skupiny fixních kombinací antihypertenziv a hypolipidemik.

Atorvastatin, resp. statiny jsou t.č. dominantními hypocholesterolemizujícími léky. Pokud nedosáhneme doporučené cílové hodnoty, je dalším aditivním lékem ezetimib. Fibráty jsou primárně indikovány v terapii hypertriglyceridemie či v kombinaci se statinem při smíšené dyslipidemii.

Do základní skupiny antihypertenziv patří: ACE-inhibitory, AT1 blokátory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů a β-blokátory. β-blokátory patří mezi léky volby zejména u pacientů s manifestní ICHS a u pacientů se zvýšenou sympatickou aktivitou (tachykardie...). Blokátory kalciových kanálů patří mezi metabolicky neutrální antihypertenziva a skupiny vhodné do kombinačních terapií. Diuretika jsou skupina léků s širším efektem na ledviny, nicméně jejich řečneme společným jmenovatelem je „odpuštění“ tekutiny ze systému cév. Jsou také vhodnými léky do kombinace s ostatními antihypertenzivy. AT-1 blokátory jsou léky s podobnými indikacemi jako ACE-inhibitory a jsou používány, pokud dojde k nežádoucímu účinku při terapii ACE-I, zejména kašlí. **ACE-I inhibitory** jsou dnes **nejvíce používanou skupinou antihypertenziv** pro své četné nejen antihypertenzní účinky, ale i pro svou velkou škálu pozitivních „vedlejších“ účinků, a to kardioprotektivních, nefroprotektivních, vazoprotektivních a současně patří mezi tzv. metabolicky pozitivní antihypertenziva. Nejvíce předepisovanou molekulou ze skupiny ACE-inhibitorů v České republice je právě perindopril.

Chemická struktura, mechanismus účinku

Atorvastatin – atorvastatinum calcicum trihydricum je kompetitivním inhibitorem 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, katalyzující přeměnu HMG-CoA na mevalonovou kyselinu. Tato reakce limituje rychlost syntézy endogenního cholesterolu v hepatocytech. Důsledkem poklesu intracelulární koncentrace dojde ke zvýšené expresi LDL receptorů, které následně intenzivně vychytávají částice LDL cholesterolu z plazmy. Zpomalení intrahepatální syntézy cholesterolu je také spojeno se snížením rychlosti produkce VLDL a LDL lipoproteinu v játrech. Atorvastatin je metabolizován cytochromem P-450 CYP 3A4. Atorvastatin je účinná látka a nemusí být konvertována na aktivní formu, nicméně za 70 % jeho aktivity jsou zodpovědné jeho metabolity. Atorvastatin i jeho aktivní metabolity jsou vylučovány převážně do žluči. Do moči se vyloučí maximálně 2 % podané dávky. Maximální plazmatické koncentrace jsou signifikantně zvýšeny u pacientů s poruchou jaterních funkcí, u kterých může být nutné snížení dávek. Renální insuficience nemá na farmakokinetiku atorvastatinu vliv. Atorvastatin není z plazmy odstranitelný hemodialýzou ani peritoneální dialýzou. U pacientů podstupujících dialýzu není nutná úprava dávek (3). Oproti tomu u jiných statinů, např. rosuvastatinu, musí být redukována dávka při renální insuficienci, a při pozdních fázích renálního selhávání jsou maximální dávky kontraindikovány.

Perindoprilum argininum: Renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Renin štěpí angioten-

zinogen na angiotenzin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na angiotenzin II (A II). ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však v endotelu plicních cév. Perindopril je kompetitivním inhibitorem ACE s vysokou afinitou. Následkem inhibice ACE dochází k významnému poklesu plazmatické koncentrace A II a ke zvýšení koncentrace angiotenzinu I. Výsledkem je pokles cévní rezistence, krevního tlaku a předtížení (preloadu) a dotížení (afterloadu). Zároveň dochází k vze-stupu reninové aktivity a poklesu plazmatických koncentrací aldosteronu. Protože cestou ACE je degradován také bradykinin, dochází ke zvýšení jeho koncentrace, která se podílí na vazodilatačním účinku inhibitorů ACE.

Po perorálním podání radioaktivně značeného perindoprilu bylo po 96 hodinách 75 % značené dávky zjištěno v moči a 25 % ve stolici. Perindoprilát i perindoprilát glukuronid jsou vylučovány renálně.

Indikace

Atorvastatin je primárně indikován v terapii hypercholesterolemie. Dnes je de facto atorvastatin indikován nejen stran hypolipidemického účinku, ale také v prevenci kardiovaskulárních příhod.

Velké klinické důkazy přináší studie ASCOT (4). Tato randomizovaná studie s 2 × 2 designem byla dvojitě slepá, multicentrická, primárně zaměřená na ověření antihypertenzní léčby. Zde se budeme zabývat větví LLA (Lipid Lowering Arm). Celkem 10305 pacientů s art. hypertenzí a hladinou cholesterolu do 6,5 mmol/l bylo rozděleno do dvou skupin, užívali atorvastatin (10 mg), nebo placebo. Sledování trvalo v průměru 3,5 roku, studie musela být předčasně ukončena pro příliš velký pozitivní rozdíl mezi aktivně léčenou a placeboovou skupinou. Výsledky je možno shrnout následovně: **atorvastatin** v dávce 10 mg **snížil** výskyt kardiovaskulárních **příhod** a cévních mozkových příhod u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí a normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu. Ve studii použitá **dávka** je **velmi reálná** z hlediska **každodenní praxe**. Pozitivní výsledky byly prokazatelné ve všech podskupinách (diabetici, nediatetici, mladí pacienti, pacienti vyššího věku, metabolický syndrom...)

V roce 2018 byla publikována analýza studie ASCOT-Legacy, které se účastnilo 4605 pacientů z větve z LLA a byla u nich po dobu 15,7 roku (medián) sledována celková a **kardiovaskulární mortalita**. Po tuto dobu zemřelo v placebové větvi 39,5 % pacientů a 37,3 % v atorvastatinové větvi (HR 0,85; 95% CI 0,72–0,99; p = 0,0395). Tento výsledek potvrzuje dlouhodobý přínos terapie statiny ve snižování rizika úmrtí na kardiovaskulární choroby. Mechanismus tohoto dlouhodobého účinku může být dle autorů studie založen na iniciální **stabilizaci aterosklerotického plátu** v průběhu původní studie. Vyhodnocení studie ASCOT po 15 letech od jejího skončení ukazuje dlouhodobý přínos léčby hypercholesterolemie z hlediska mortality. Přínos léčby s časem rostl, a to dokonce i u pacientů, kteří léčbu ukončili (5) (Obr. 2).

Kromě hlavního hypolipidemického účinku jsou známy i jiné účinky atorvastatinu. Jedná se především o zlepšení funkčních schopností endotelu. **Dysfunkce endotelu** je v těsném vztahu s lokálním nedostatkem oxidu dusnatého (NO) uvolňovaného endotelem a zvýšenou produkcí superoxidových aniontů, které degradují NO. V experimentech bylo prokázáno, že atorvastatin zvyšuje produkci NO přibližně dvojnásobným zvýšením aktivity endoteliální NO syntázy, čímž zesiluje relaxaci cévní stěny zprostředkovanou oxidem dusnatým.

Význam pro antiaterogenní účinky atorvastatinu má i **stabilizace ateromových plátů**. Akutní příčinou příhod u pacientů s ICHS je nejčastěji ruptura nestabilního ateromového plátu, kde hraje zásadní roli jeho infiltrace zánětlivými buňkami. Atorvastatin inhibuje infiltraci ateromového plátu zánětlivými buňkami a také tlumí migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Redukuje též akumulaci cholesterolu v makrofázích, čímž zabraňuje jejich aktivaci.

Ve studii EASY-FIT (6) (effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography) (Obr. 3) došlo po podání 20 mg atorvastatinu oproti 5 mg atorvastatinu u pacientů s nestabilní anginou pectoris či neléčenou dyslipidemií k výraznějšímu poklesu LDL cholesterolu (46% vs. 38%, $p < 0,009$) a **zvětšení vrstvy fibrózní čepičky** koronárního plátu (69 % vs. 17 % ($p < 0,001$)), což bylo spojeno se sníženou hladinou aterogenních lipoproteinů v séru a zánětlivých biomarkerů.

Perindopril

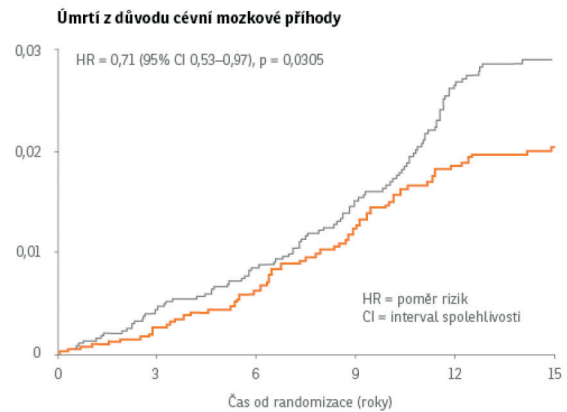
Ze všech antihypertenziv právě inhibitory ACE prokázaly u hypertoniků schopnost účinně **snížit krevní tlak** a zároveň zvrátit proces **kardiovaskulární remodelace**. V experimentální studii perindopril prokázal schopnost snížit **progresi aterosklerózy** a zamezit akcelerovanému rozvoji aterosklerotických lézí. Základními mechanismy jsou četné: **protektce endotelu, antimitogenetické a antitrombotické účinky stabilizující plát** a pravděpodobně i antioxidační účinek, přičemž mnohé z nich jsou zprostředkovány právě angiotenzinem II a bradykininem.

Perindopril, resp. ACEi jsou indikovány k léčbě arteriální hypertenze, v rámci základních 4 skupin terapie arteriální hypertenze. ACEi jsou indikovány zejména k terapii: při **hypertrofii** levé komory, při **srdečním selhání** a **dysfunkci** levé komory, u stavů po **infarktu** myokardu, u stavů po **CMP**, při ischemické chorobě **dolních končetin**, při **diabetické** a nediabetické nefropatii, při **proteinurii**, dále kde je žádoucí nezhoršit metabolické poměry při diabetes mellitus a při dyslipoproteinemii.

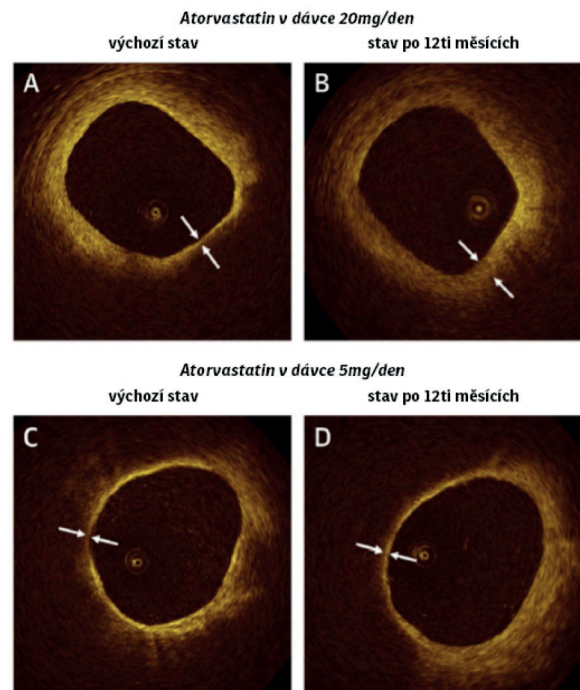
Jednoznačně průlomovou studií s perindoprilem byla studie EUROPA (7). Do této studie bylo randomizováno více než 12 000 pacientů se **stabilní ICHS** bez známek srdečního selhání a s poměrně nízkým rizikovým profilem. Pacienti byli randomizováni do dvou větví buď k perindoprilu 8 mg denně, nebo ku placebo. **Primární** souhrnný sledovaný **cíl** (úmrť z KV příčin, nefatální IM a zástava srdce s úspěšnou resuscitací), byl při léčbě perindoprilem během průměrné doby sledování 4,2 let **snížen o 20 %**, výskyt infarktu myokardu o 24 % (Obr. 4). Výsledky nebyly závislé na vstupní hodnotě krevního tlaku a již užívané medikamentózní léčbě.

U 118 pacientů zařazených do studie EUROPA byl proveden intrakoronární ultrazvuk (studie PERSPECTIVE). Plochy cév, plátů a lumen byly měřeny v 711 (perindopril 360, placebo 351) 5 mm koronárních segmentech. Každý jednotlivý intrakoronární ultrazvukový průřez byl označen, zda je kalcifikován (ano/ne), a dle stupně postižení rozdělen do tří skupin: 0–25%, 25–50% a 50–100% kalcifikace. Koronární **plaky** bez nebo s nízkým obsahem vápníku (0–25%) **regredovaly** při terapii perindoprilem a nezměnily se na placebo ($-0,33 \pm 1,74$ vs. $-0,03 \pm 1,66$; $p = 0,04$). Plaky obsahující střední množství vápníku (skupina 25–50%) se nezměnily a plaky se závažným množstvím kalcifikace (skupina 50–100%) progredovaly.

Obr. 2. Sledování pacientů ze studie ASCOT po 15 letech. Upraveno dle Gupta A et al. Lancet 2018; 392: 1127–1137



Obr. 3. Studie EASY-FIT (zvětšení vrstvy fibrózní čepičky koronárního plátu po podávání 5 a 20 mg atorvastatinu). Upraveno dle Komukai et al. Change in Plaque Characteristics with Atorvastatin. JACC VOL. 64 No 21, 2014: 2207–2217



Nekalcifikované plaky tedy mohou regredovat při terapii ACE inhibitory, resp. v tomto případě perindoprilem (Obr. 5) (8).

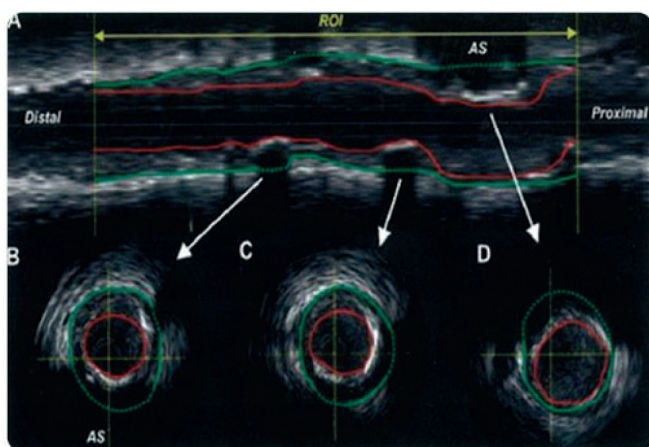
Ve studii PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) se jednalo o 6 105 pacientů po iktu či tranzitorní ischemické atace (TIA), a o hypertoniky i nehypertoniky. Byli randomizováni 1 : 1 k terapii či placebo. Po perindoprilu v maximální dávce došlo k poklesu TK o 4,9/2,8 mm Hg a **riziko iktu** se snížilo o 5 % v obou větvích, tj. u pacientů s hypertenzí i normotenzí. Tato studie současně prokázala u pacientů po CMP či TIA redukcii vzniku **demence** (RRR 12%) a kognitivního deficitu (RR 19%) v aktivně léčené větvi (9).

Další klinickou studií je studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease). Tato studie hodnotila účinnost podávání kombinace perindoprilu s indapamidem u **diabetiků 2. typu** nezávisle na počátečním

krevním tlaku a vstupní antihypertenzní léčbě. Kombinační léčba byla dobře tolerována a po 4,3 roku došlo ke statisticky významnému **snížení rizika závažné vaskulární příhody** (o 9 %) **včetně úmrtí**. Účinnost léčby se výrazně nelišila v závislosti na krevním tlaku a konkomitantní léčbě na začátku studie (10).

Kromě sledování kardiovaskulární mortality sledujeme i celkovou mortalitu, kdy odpověď na tuto otázku nám přinesla metaanalýza 7 studií, zahrnující 71 401 pacientů užívajících ACE- I. Studie byly vybrány tak, aby byli zařazeni pacienti s hypertenzí léčení moderní terapií včetně statinů a antiagregační terapií. Jednalo se o studie ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC- B, ASCOT- BPLA, ADVANCE a HYVET. Podávání ACE inhibitorů ve srovnání s kontrolní léčbou (jinými antihypertenzivy nebo placebem) souhrnně snížilo celkovou mortalitu pacientů o 10 % (95% CI 0,84– 0,97, $p = 0,004$) (11). V následné analýze byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACE inhibitorů na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující **perindopril** (studie ASCOT- BPLA, ADVANCE a HYVET) byla spojena se statisticky **významným poklesem celkové mortality** (snížení relativního rizika o 13 %; $p < 0,001$) (Obr. 6).

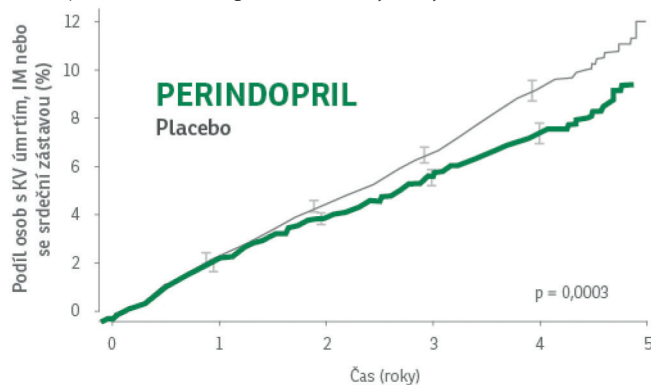
Obr. 5. Perindopril: regrese nekalcifikovaných aterosklerotických plátů. Upraveno dle Bruining N et al. *Coronary Artery Disease* 2009,20: 409–414



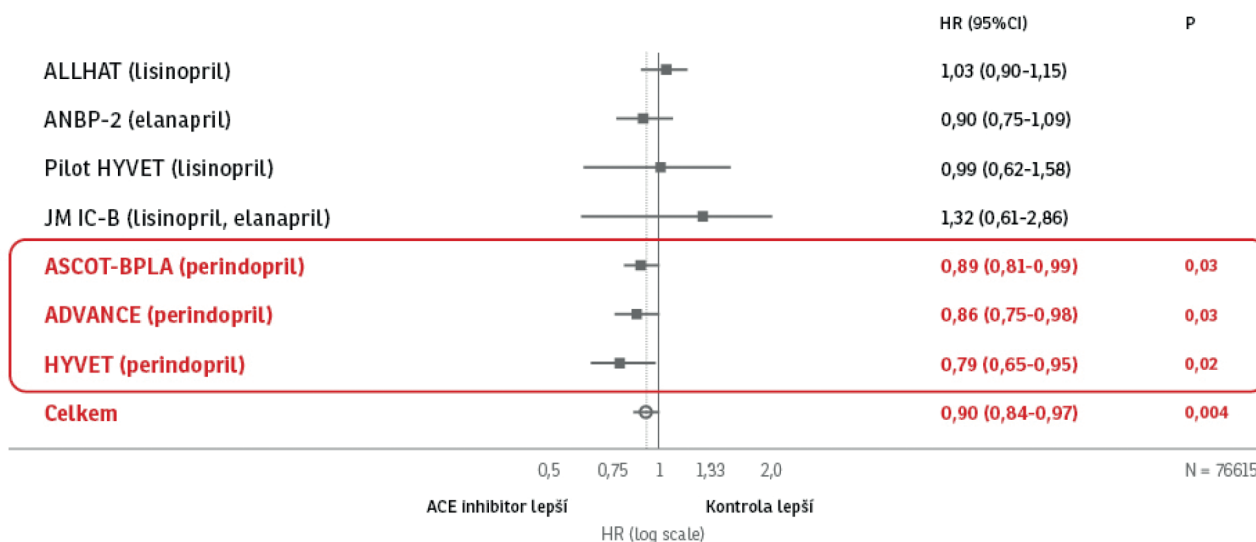
Dávkování

Atorvastatin je podáván v dávkách 10, 20, 30, 40 mg. Pokles hladiny LDL cholesterolu odpovídá zhruba poklesu pozorovanému ve studii CURVES (12), kde došlo po podání atorvastatinu (ve stoupající dávce 10, 20, 40, 80 mg) k poklesu LDL cholesterolu o 38, 46, 51 a 54 %, celkový cholesterol se snížil o 28–42 %. Atorvastatin blo-

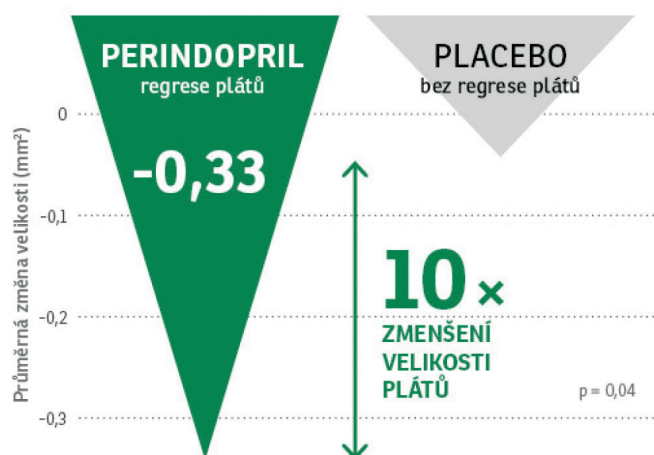
Obr. 4. Studie EUROPA: Rozdíl v incidenci fatálního a nefatálního infarktu myokardu. Upraveno dle Bruining N et al. *Coronary Artery Disease* 2009,20: 409–414



Obr. 6. Rozdílný účinek jednotlivých ACE-I na snížení celkové mortality. Upraveno dle van Vark LC, Bertrand M et al.: *Eur Heart J* 2012; 33: 2088– 2097



Průměrná změna velikosti (mm²)



kuje intrahepatální syntézu cholesterolu, která probíhá dominantně v noci. Proto se starší preparáty podávaly večer. Nicméně poločas inhibiční aktivity atorvastatinu HMG-CoA reduktázy je cca 20–30 hodin a lze jej tedy podávat v jakoukoliv denní dobu. Vzhledem k faktu, že zhruba 30 % pacientů na lék zapomíná při večerním podávání, preferujeme podávání v ranních hodinách. Perindopril je podáván v dávkách 5 a 10 mg. V Euvascoru je první uvedena dávka atorvastatinu a následně dávka perindoprilu a je na trhu v následujících kombinacích: Euvascor: 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg Euvascor 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. Je podán jednou denně, ideálně v ranních/dopoledních hodinách.

Kontraindikace, nežádoucí účinky, interakce

Obě účinné látky jsou kontraindikovány při známé alergii na danou účinnou látku a v graviditě. Za dominantní nežádoucí účinek perindoprilu je považován suchý dráždivý kašel, nicméně (naštěstí mnohem vzácnější) klinicky závažný je angioedém. Dalším klinicky důležitým nežádoucím účinkem ACE inhibitorů je hyperkalemie, zejména musíme být ostražití u pacientů s renální insuficiencí či u pacientů užívajících kalium šetřící diuretika. Stran kontraindikací nelze opomenout významnou bilaterální stenózu renálních tepen a další.

Podobně jako u perindoprilu je i u atorvastatinu popisována řada minoritních nežádoucích účinků (insomnie, padání vlasů atd...), ale dominantním nežádoucím účinkem (NÚ) atorvastatinu jsou myopatie (ve zcela extrémním případě rabdomyolýza). Ovšem tento nežádoucí účinek je často bohužel i mezi lékaři demonizován a jeho reálný výskyt je vlastně malý. Nicméně je třeba na něj vždy myslet a podrobně odebrat anamnézu od pacienta. Například artralgie či flu-like syndrom mohou imitovat statinovou myopatii. Při myopatii a elevaci kreatinínázy (CK) (ta nemusí nutně znamenat statinovou myopatii, často bývá elevována z jiných příčin, zcela nesouvisejících s podáváním statinů) je indikováno statin vysadit. Poté se můžeme vrátit ke stejnému statinu v nižší dávce nebo jej nahradit jiným statinem. Nicméně při užívání statinů 1,3 miliony obyvateli České republiky je tento NÚ prakticky minoritní. Dalším klinicky důležitým nežádoucím účinkem je potencionálně diabetogenní efekt, zejména u populace starší 60 let. Ale na obranu statinů, statiny u diabetiků snižují kardiovaskulární mortalitu o zhruba 20–25 % a spočítaný benefit je 1 : 9.

Atorvastatin je kontraindikováno podávat s léky metabolizujícími se přes stejný cytochrom, což klinicky nejdůležitěji se jedná zejména o makrolidová antibiotika (klarithromycin).

Dříve hojně a chybně udávaná elevace jaterních testů jako NÚ terapie statiny (0,5–2 % ve vysocedávkovaných terapiích) je dnes již překonána a kontroly jaterních testů při terapii statiny již ani nejsou doporučeny.

LITERATURA

1. Zlatohlávek L, et al. Klinická dietologie a výživa, CurrentMedia, Praha, 2016.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, European Heart Journal (2019) 00, 1–78.
3. Lipitor (atorvastatin calcium) tablets. Parke-Davis, Moris Plains, USA, 1996 (Data on file). Malhotra HS, Goa K. Atorvastatin. An updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001; 61: 1835–1881.

Závěr

Kardiovaskulární onemocnění patří mezi nejčastější příčinu mortality a morbidit v našich zemích. V posledních 3 dekadách došlo sice k výrazné regresi KVO, ale jsou stále dominantní příčinou mortality a morbidit. Ke stagnaci této regrese přispívá několik faktů. Jednak nárůst prevalence diabetes mellitus, nedodržování doporučených cílových hodnot odbornými společnostmi a zejména otálení se zahájením farmakologické intervence u mladších (resp. středněvěkových) skupin obyvatel.

Fixní kombinace statinu a antihypertenziva se stává moderním trendem při terapii dvou klíčových rizikových faktorů aterosklerózy, resp. kardiovaskulárních onemocnění. Od podzimu 2019 je v ČR k dispozici nová fixní kombinace atorvastatinu s perindopilem v šesti různých dávkových kombinacích (Euvascor; Servier), která je indikována ČASNĚ u širokého spektra pacientů s hypertenzí a dyslipidemií v primární i sekundární prevenci.

Kombinace těchto dvou molekul v sobě přináší nejen laboratorní pokles LDL cholesterolu a naměření cílových hodnot krevního tlaku, ale současně obě molekuly mají další **kardiovaskulární protektivitu**, ať se jedná o **endotel**, vaskulární protekci, antiagregační působení či efekt na remodelaci levé komory srdeční.

Dle posledních doporučení ESC/EAS je kladen důraz právě na celožitovní přístup ke snížení KV rizika s **časným zahájením intervence** a terapeutickou **celoživotní intervencí** s cílem dosáhnout poklesu hladin LDL cholesterolu u všech úrovní rizika.

Výhod fixní kombinace atorvastatin/perindopril je několik:

- 1) jednak je účinná v efektu na vlastní pokles krevního tlaku a kompenzaci dyslipidemie,
- 2) je účinná v prevenci kardiovaskulárních příhod, jednak obnovou funkce endotelu a zabráněním progresu či rozvoje aterosklerózy a v případě již přítomných drobných aterosklerotických nekalcifikovaných plátů zajistí jejich regresi,
- 3) fixní kombinace výrazně přispívá ke zlepšení adherence pacientů.

Co je nutné si uvědomit, je časnost zahájení farmakoterapie. Již se vryla klasická věta: „Za chyby, které uděláme nyní, zaplatíme později“. Tímto je ale nutné se zejména řídit v klinické praxi. Často opomínáme, nebo se nám nechce do farmakoterapie ještě mladých pacientů, např. čtyřicátníků. Často tolerujeme lehkou hypertenzi u těchto pacientů, a to nemluví o dyslipidemii. Vyšší TK alespoň přivede pacienty k lékařům s bolestí hlavy, ale: „cholesterol dlouho nebolí“ a velice často jej opomíjíme léčit včas. A právě včasnou farmakoterapií v tomto věku dokážeme předejít rozvoji aterosklerotických plátů jako takových a dokonce předejít komplikacím aterosklerózy, tj. kardiovaskulárních chorob. Informace o cévním věku může být účinným nástrojem pro komunikaci s pacienty, vedoucím ke zvýšení jejich motivace k léčbě, lepší kontrole rizikových faktorů, a tím také potenciálnímu prodloužení života pacientů ve zdraví.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

Rivaroxaban ve studii COMPASS

Filip Šustr, Miroslav Souček

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Brno

Kardiovaskulární onemocnění jsou stále přední příčinou úmrtnosti v evropských zemích. Důležitým aspektem v boji s touto neblahou statistikou je důsledná sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Antitrombotickou terapii již považujeme za jeden ze základních kamenů a této problematice se věnuje celá řada studií. Studie COMPASS cílila na využití rivaroxabanu u pacientů v sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky studie hovoří velice příznivě pro užití rivaroxabanu spolu se standardně užívanou kyselinou acetylsalicylovou ve snaze o zabránění progresu či recidivy kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: COMPASS, rivaroxaban, ASA, ischemická choroba srdeční.

Rivaroxaban in COMPASS trial

Cardiovascular diseases (CVD) are still at the first place in the case of mortality in European countries. Consistent secondary prevention for CVD is very important aspect in the fight with this negative statistics. We consider antithrombotic treatment as a gold standard in secondary prevention for CVD. There are a lot of latest trials about this problematic. COMPASS trial targets the effectiveness of rivaroxaban in patients with CVD as a secondary prevention. The results of this trial are very positive about using rivaroxaban and acetylsalicylic acid together in effort to avoid progression or relapse of CVD.

Key words: COMPASS, rivaroxaban, ASA, coronary artery disease.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění, zejména ischemická choroba srdeční (IČS), jejich léčba, primární i sekundární prevence, jsou na poli medicínského výzkumu stále diskutovaným tématem. Již ze studie EUROASPIRE I–V je známo, že velmi důležitou součástí sekundární prevence onemocnění koronárních tepen je změna životního stylu, zejména zanechání kouření, zdravá strava a dostatek fyzické aktivity, což však dle této studie významná část pacientů nespĺňuje (1). Neméně důležitá je taktéž farmakoterapie. Přehledný seznam doporučených léčiv lze nalézt v Doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a management IČS. Jedná se především o terapii antitrombotiky (antiagregancia, antikoagulancia), beta-blokátory, hypolipidemiky a blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (2).

Antitrombotickou terapií se již zabývalo několik studií, z nichž za zmínku stojí studie ATLAS ACS 2-TIMI 51, která prokázala snížení celkové mortality i mortality z kardiovaskulární příčiny podáváním rivaroxabanu u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Zaznamenalo se však také signifikantní zvýšení krvácivých komplikací (3). Nutno zmínit, že ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 byl rivaroxaban podáván jako třetí antitrombotikum k již zavedené duální antiagregaci acetylsalicylovou

kyselinou (ASA) a ireverzibilním inhibitorem receptoru P2Y12 (clopidogrel či ticlopidine). Studie COMPASS však porovnávala benefit léčby pouze samotným rivaroxabanem či společně s ASA (4).

Metody a cíle studie

Studie COMPASS se zaměřila na efektivitu podávání rivaroxabanu v sekundární prevenci u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním, tedy IČS či onemocněním periferních tepen nebo s oběma uvedenými onemocněními. Do této dvojité zaslepené multicentrické studie bylo zařazeno celkem 27 395 účastníků ze 33 zemí. Průměrný věk participantů studie byl 68,2 let a převažovali muži, kterých bylo 78 %. V anamnéze účastníků se ischemická choroba srdeční vyskytovala v 90,6 % a onemocnění periferních tepen v 27,3 %. Pacienti byli randomizováni do 3 studijních větví. První užívala 2,5 mg rivaroxabanu 2x denně a 100 mg ASA 1x denně. Druhá užívala 5 mg rivaroxabanu 2x denně a tablety placebo odpovídající užívání ASA 1x denně. Třetí studijní větev užívala 100 mg ASA 1x denně a placebo odpovídající užívání rivaroxabanu 2x denně (4).

Primárním cílem této studie bylo porovnat vznik kardiovaskulárních komplikací (smrt z kardiovaskulární příčiny, mozkový infarkt, infarkt

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Brno

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(3): 197–198

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2020

Tab. 1. Přehled zmíněných výsledků studie COMPASS

	ASA + rivaroxaban (Větev A)	Rivaroxaban (Větev B)	ASA (Větev C)	Statistická významnost (hodnota p)	
				Větev A vs. C	Větev B vs. C
Počet účastníků	9152	9117	9126	–	
Primární endpoint	379 (4,1 %)	448 (4,9 %)	496 (5,4 %)	< 0,001	0,12
Závažné krvácení	288 (3,1 %)	255 (2,8 %)	170 (1,9 %)	< 0,001	< 0,001
Fatální krvácení	15 (0,2 %)	14 (0,2 %)	10 (0,1 %)	0,32	0,41
Nefatální intrakraniální krvácení	21 (0,2 %)	32 (0,4 %)	19 (0,2 %)	0,77	0,07
Nefatální krvácení do kritického orgánu	42 (0,5 %)	45 (0,5 %)	29 (0,3 %)	0,14	0,06

Primární endpoint (= smrt z kardiovaskulární příčiny, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu)

Za nefatální intrakraniální krvácení a nefatální krvácení do kritického orgánu jsou považována symptomatická krvácení

Statisticky významné – $p \leq 0,05$

myokardu) u účastníků užívajících rivaroxaban s nebo bez konkomitantní terapie ASA vůči účastníkům pouze s antiagregační terapií formou ASA. Sledovány byly i komplikace antitrombotické terapie v jednotlivých studijních větvích, zejména závažné krvácení včetně fatálního krvácení, symptomatické krvácení do kritického orgánu, krvácení v oblasti předchozí chirurgického zákroku vyžadující reoperaci a jakékoliv krvácení, které vedlo k hospitalizaci či potřebě akutní návštěvy lékařského zařízení (4).

Výsledky

Ve skupině užívající rivaroxaban i ASA byl signifikantně nižší výskyt primárního endpointu, tedy smrti z kardiovaskulární příčiny, mozkového infarktu či infarktu myokardu vůči skupině užívající pouze ASA poměrem 379 (4,1 %) případů ku 496 (5,4 %; $p < 0,001$). Skupina užívající pouze rivaroxaban oproti skupině s ASA nezaznamenala signifikantní změnu mezi počtem výskytů primárního endpointu 448 (4,9 %) ku 496 (5,4 %; $p = 0,12$). Z hlediska závažného krvácení byl pozorován signifikantně vyšší výskyt ($p < 0,001$) ve skupině rivaroxaban + ASA (288 případů) i ve skupině pouze s terapií rivaroxabanem (255 případů) vůči skupině užívající pouze ASA (170 případů). Nejednalo se však o fatální krvácení, intrakraniální krvácení či krvácení do kritického orgánu. V těchto případech mezi jednotlivými skupinami nebyl signifikantní rozdíl (4).

Dále byli hodnoceni také pacienti se stabilními formami chronické ICHS. Kritériem pro zařazení do této subanalýzy byl anamnestický údaj infarktu myokardu v posledních 20 letech (avšak starší než 1 rok), prokázané onemocnění více koronárních tepen, anamnestický údaj stabilní či nestabilní anginy pectoris, předchozí perkutánní koronární intervence či záznam o chirurgickém nařítí koronárního bypassu. I v této subanalýze bylo poukázáno na signifikantně významné snížení výskytu primárního endpointu při užívání kombinace rivaroxaban + ASA vůči ASA samotné 347 (4 %) ku 460 (6 %) případům (5).

LITERATURA

- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–648. doi: 10.1177/2047487315569401
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Diskuze

Studie COMPASS prokázala účinnost užití rivaroxabanu spolu s ASA v rámci sekundární prevence u pacientů s ischemickou chorobou srdeční či onemocněním periferních tepen (4–6).

Přívětivým faktem pro pacienty může být, že právě rivaroxabanu 2,5 mg byla s přispěním výsledků subanalýzy studie COMPASS uznána úhrada ze zdravotního pojištění od 01. 11. 2019 v souběžné terapii s ASA u pacientů s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením koronárních tepen a zároveň onemocněním periferních tepen a u pacientů s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením koronárních tepen a zároveň renální insuficiencí (eGFR méně než 60 ml/min) či s přítomností diabetes mellitus – viz Úhradové podmínky na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) v roce 2019 vydala doporučené postupy pro management chronických koronárních syndromů. Přidání druhého antitrombotického léku k ASA pro dlouhodobou sekundární prevenci by mělo být zváženo u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod a bez vysokého rizika krvácení se třídou doporučení IIa a úrovní důkazů A. Právě přidání 2,5 mg rivaroxabanu 2x denně je indikováno u pacientů po více než jednom roku po infarktu myokardu nebo u pacientů s ICHS s postižením více cév (2).

Výsledky ohledně zvýšených případů závažného krvácení by měly být brány s mírnou rezervou. Narozdíl od kritérií Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) autoři studie považovali jakékoliv krvácení vyžadující návštěvu či hospitalizaci v lékařském zařízení za závažné krvácení. Z hlediska ISTH kritérií se za závažné krvácení považuje fatální krvácení, symptomatické krvácení do kritické oblasti či orgánu, krvácení vyžadující podání dvou a více krevních transfuzí a krvácení s poklesem hemoglobinu o 2 a více gramů na decilitr (7). Některé zachycené případy krvácení by tato přísnější kritéria tedy nesplnily.

- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018; 391(10117): 205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018; 391(10117): 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4): 692–694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x

NOVĚ
ZAHRNUTO V ESC
GUIDELINES
PRO LÉČBU ICHS

Xarelto®

2,5 mg 2x denně + ASA 100 mg 1x denně^{1,†}

INDIKOVÁNO PRO ICHS NEBO SYMPTOMATICKÉ PAD

HRAZENO OD 1. 11. 2019
PRO PACIENTY S ICHS

↓ 26 %
RRR
v porovnání
se samotnou ASA

Významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP^b u pacientů s chronickou ICHS¹

↓ 23 %
RRR
v porovnání
se samotnou ASA*

Významné snížení rizika mortality^c u pacientů s chronickou ICHS¹

V celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná) bylo pozorováno významné snížení rizika úmrtí z KV příčin (18 % RRR^d) a rizika mortality za všech příčin (18 % RRR^e).²

Zkrácené informace o léčivém přípravku ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. **Název přípravku:** Xarelto 2,5 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci atherotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci atherotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD). **Dávkování a způsob podání:** AKS: Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti by měli rovněž užívat denní dávku 75 – 100 mg ASA nebo denní dávku 75 – 100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvažováním rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revaskularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba. ICHS/PAD: Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75 – 100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zvažováno riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávým AKS. Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHS/PAD.* Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na věk, hmotnost a pohlaví. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulanci na Xarelto a naopak – viz plné znění SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Souběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitním ischemickým atakem (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce.* Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.* Pacienti, kteří při léčbě trpí zvrátetím či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit. Častěji by mělo být pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.* Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. Ledvinová nedostatečnost: Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností, použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (CrCl 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSAID, kys. acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)*). U pacientů s rizikem vědecké gastrointestinální choroby lze zvážit profylaktickou léčbu. Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé poruchy, léčbu neupravené arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze. Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS a ICHS/PAD ve věku > 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním*. Pacienti s chlopenními náhradami: Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje. Rivaroxaban by se neměl používat k trombroprolyxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR).* Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímou působící perorální antikoagulační (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombozou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulantů, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.* Spinální/epidurální anestezie nebo punkce: S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Více informací – viz plné znění SPC. Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodnutích. Pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. V případě krvácení lze zvážit podávání buď specifické reverzní látky inhibitory faktoru Xa (andexanet alfa) nebo specifické prokoagulační reverzní látky.* **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolovými antimykotiky a inhibitory proteázy HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifamicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známám a příznakům trombozy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoké rizikových pacientů.* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, zvrátet, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, zvýšení transamináz*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie*, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. **Méně časté:** trombotocytóza, trombotocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hemartróza, početní indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipazý, amylázy. **Vzácné:** žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestáza*, hepatitida*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. **Velmi vzácné:** anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*, DRESS syndrom*. **Není známo:** kompartment syndrom sekundárně po krvácení, renální selhání/akutní renální selhání sekundárně po krvácení. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047. **Datum poslední revize textu:** 28. listopadu 2019. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-XAR-CZ-0034-1/10/2020* Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: Souhrn údajů o přípravku Xarelto 2,5 mg potahované tablety. 1. Connolly S.J., Ezekowitz J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017

2. Ezekowitz J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–30.

* Sekundární ukazatel u populace ICHS: †(HR: 0,74; 95% CI, 0,65–0,86; p=0,0001), ‡(HR: 0,77; 95% CI, 0,65–0,90), §(HR: 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; p<0,001), ¶(HR: 0,82; 95% CI, 0,71–0,96; p=0,01), ††75–100 mg



Riziko závažného krvácení (dle modifikované ISTH definice) v celkové populaci ve studii COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná): 3,9 % vs. 2,5 % (HR: 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; p<0,001)†; ASA, kyselina acetylsalicylová; ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické onemocnění periferních tepen; RRR relativní snížení rizika; RRR = 1 – HR (výpočet společnosti Bayer); HR, poměr rizik; CI, konfidenční interval; KV, kardiovaskulární; IM, infarkt myokardu; CMP, cévní mozková příhoda
PP-XAR-CZ-0160-1/10/2019



Xarelto®
rivaroxaban

Jaké jsou cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?

Ivan Rychlík, Petra Bachroňová, Anna Maršáková, Lidmila Francová, Karolína Krátká

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

Kardiovaskulární (KV) onemocnění zůstávají hlavní příčinou mortality a morbidit u pacientů s i bez chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) a hypertenze představuje jeden z jejich rizikových faktorů. Navzdory nedostatku jednoznačných důkazů o tom, že intenzivní snižování krevního tlaku (TK) zlepšuje/udržuje renální funkci, lze souhlasit s doporučeními, která udávají hodnoty TK < 130/80 mm Hg jako cílové u většiny dospělých s CKD s cílem prevence komplikací KV onemocnění. Studie SPRINT ukázala, že intenzivnější kontrola systolického TK snižuje výskyt KV příhod i úmrtnost včetně pacientů s CKD. Na druhou stranu však intenzivní kontrola TK může vést k rychlejšímu poklesu eGFR i výskytu AKI (acute kidney injury). Tyto nežádoucí účinky (NÚ) jsou obvykle reverzibilní, s nízkým výskytem stran jejich absolutního počtu, ale s nejasnou klinickou relevancí, navíc i určitou konsekvencí ekonomických nákladů léčby NÚ. Zejména rizikovou skupinou jsou pacienti se srdečním selháním, s pokročilými stadii CKD a senioři obecně. Lze proto uzavřít, že pozitivní vliv intenzivní kontroly TK ve většině případů převáží nad nežádoucími renálními i ostatními účinky, ale že intenzita léčby hypertenze a cílové hodnoty TK by vždy měly být individualizované a měly by respektovat specifická rizika a přínosy pro daného pacienta.

Klíčová slova: hypertenze, chronické onemocnění ledvin, krevní tlak.

What are the blood pressure targets for patients with chronic kidney disease?

Cardiovascular (CV) diseases remain the main reason for mortality and morbidity among patients with or without chronic kidney disease (CKD) and hypertension represents one of their risk factor. Despite the lack of definitive evidence that intensive blood pressure (BP) lowering improves kidney function outcomes, we agree with the recommendation of target BP < 130/80 mm Hg in most adults with CKD for the purpose of CV disease prevention. SPRINT trial showed that more intensive systolic BP control decreased the incidence of CV events and death, including in patients with CKD. On the other hand, intensive BP control may lead to a slightly faster decline in eGFR and increased AKI (acute kidney injury) incidence. These adverse events (AE) are usually reversible, of low absolute magnitude, but of unclear clinical relevance, and, furthermore, with certain impact of economy in AE treatment. Patients with chronic heart failure, with advance CKD and seniors generally belong to the most risky groups. Thus, we can conclude, the benefit of intensive BP control will, in most circumstances, outweigh kidney and other adverse outcomes, but the intensity of BP control and BP targets should be individualised and should respect specific risk/benefit ratio of each single patient.

Key words: blood pressure, hypertension, chronic kidney disease.

Úvod

Hypertenze je známým rizikovým faktorem kardiovaskulárních (KV) úmrtí stejně jako druhá nejčastější běžná příčina chronického selhání ledvin (end-stage kidney disease – ESKD) v USA. Snižování systolického krevního tlaku (TK) pod 140 mm Hg, či dokonce pod 130 mm Hg je spo-

jováno s pomalejší progresí chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) v celém spektru závažnosti onemocnění ledvin (1). V řadě studií s pacienty s nediabetickou CKD byla testována hypotéza, zda nižší TK tlak je spojen s pomalejší progresí CKD, nicméně všechny byly s negativním výsledkem (2). Výjimku snad tvoří skupina pacientů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, ivan.rychlik@gmail.com

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(3): 200–204

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

s proteinurií > 1,0 g/24 h, kde post hoc analýza naznačila pomalejší progresi CKD při dosažení nižších hodnot TK. Jako jediný nežádoucí účinek byla zaznamenána hyperkalemie (3).

V listopadu roku 2017 zveřejnila American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) nová doporučení (4) snižující cílové hodnoty krevního tlaku (TK) na 130/80 mm Hg prakticky pro všechny dospělé včetně pacientů s chronickou chorobou ledvin (chronic kidney disease – CKD). Tato doporučení byla z velké části založena na výsledcích z Systolic BP Intervention Trial (SPRINT) (5). Cílem následujícího článku je diskutovat, jaké konsekvence tato doporučení přináší pro každodenní klinickou praxi.

Hypertenze a chronické onemocnění ledvin

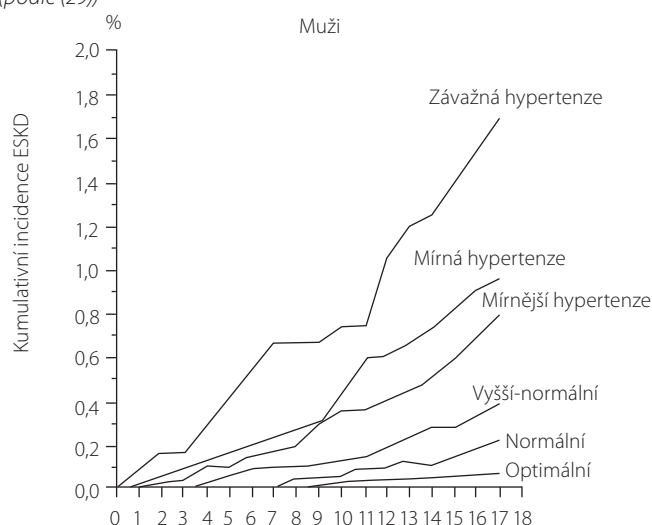
Kontrola TK je dlouhodobou, zcela zásadní součástí péče o pacienty s CKD. U významné většiny těchto pacientů dojde v průběhu času k rozvoji nerovnováhy sodíku a tlakových mechanismů kontroly TK vedoucích k vyššímu arteriálnímu tlaku, zatímco glomerulární filtrace (glomerular filtration rate – GFR) klesá (6). I mírné zvýšení krevního tlaku vede dlouhodobě k vyšší incidenci ESKD (Obr. 1).

Vyšší TK souvisí s vyšším výskytem klasických kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů běžných u pacientů s CKD i s výskytem dalších, nově identifikovaných rizikových faktorů, které se typicky vyskytují u pacientů s CKD a které dále zvyšují jejich riziko KV příhod na úroveň vyšší, než mají pacienti bez CKD. Rozpoznání tohoto vyššího rizika vedlo v roce 2003 Joint National Committee (JNC) k určení CKD jako KV „risk equivalent“ u manifestních KV onemocnění a empirickému doporučení cílové hodnot TK < 130/80 mm Hg (7). Nicméně optimální cíle léčby TK u pacientů s CKD stále zůstávají kontroverzní.

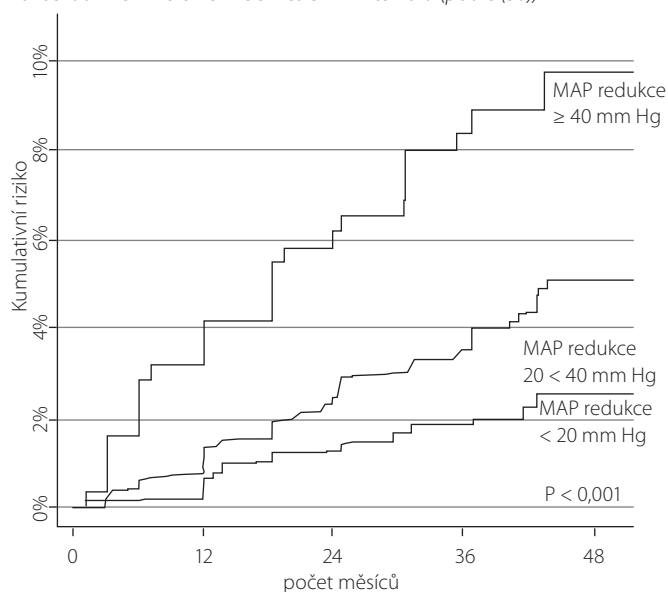
Vztah mezi TK a KV příhodami u pacientů s CKD je komplexnější a také se může lišit v závislosti na věku pacientů. Několik velkých observačních studií identifikovalo U- či J-křivky se zvyšující se úmrtností u CKD pacientů, u nichž se systolický TK (TKs) snížil pod < 120 mm Hg a diastolický TK (TKd) klesl pod 60 mm Hg (8). U pacientů starších 75 let se vyšší TKs prakticky vůbec neprojevuje rizikově, neboli nezvyšuje KV riziko (9). Některé léčebně zaměřené studie u pacientů s CKD, včetně studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a AASK (African-American Study of Kidney Disease), cíleně testovaly hypotézu, zda intenzivní snížení TK povede ke zpomalení progresu CKD, resp. rychlosti poklesu GFR. U pacientů bez proteinurie obě studie žádné pozitivní účinky neprokázaly (10, 11). Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (12) provedená u pacientů s diabetem s hypertenzí srovnala intenzivní antihypertenzní terapii (s cílovým TKs 120 mm Hg) s konvenční terapií (cílový TKs 140 mm Hg) a rovněž obecně neprokázala pozitivní účinky na výskyt KV příhod či na mortalitu. Naopak, výsledky naznačily, že ošetřující lékaři by měli být opatrní při intenzivním snižování TK, protože může dojít k riziku hypotenze a AKI (acute kidney injury). Tato pozorování vedla výbor JNC 8 v roce 2014 k vyhlášení zvýšení doporučeného (evidence based) cílového TK na 140/90 mm/Hg u pacientů mladších 60 let s CKD (a na 150/90 mm/Hg u starších pacientů) kvůli nedostatku dat potvrzujících benefit z dosažení nižších hodnot TK (13).

Studie Cheunga et al (14) je v současnosti nejrozsáhlejší randomizovanou studií (n = 2 646 subjektů s eGFR mezi 20 a 59 ml/min/1,73 m²),

Obr. 1. Mírné zvýšení krevního tlaku (TK) vede dlouhodobě k vyšší incidenci chronického selhání ledvin (ESKD), zobrazena verze pouze pro muže (podle (29))



Obr. 2. Nově vzniklá CKD (chronic kidney disease): výraznější snížení středního arteriálního tlaku (mean arterial pressure – MAP) bylo signifikantně asociováno s vyšší incidencí zhoršení funkce ledvin u 3 304 účastníků studie SPRINT, kteří v úvodu studie neměli známky CKD a byli randomizováni do skupiny s intenzivní léčbou TK. Zhoršení funkce ledvin bylo definováno jako 30% snížení eGFR (estimated glomerular filtration rate) pod 60 ml/min/1,73 m² ve dvou konsekutivních měřeních ve 3měsíčním intervalu (podle (30))



kteřá posuzovala různé cílové hodnoty TK na KV a renální výstupy u pacientů s CKD. Studie byla zaměřena na starší pacienty (průměrný věk 71,9 let, 43,9 % starších než 75 let) se zvýšeným KV rizikem, kteří měli TKs v rozmezí mezi 120–180 mm Hg. Nezahrnula ovšem pacienty s diabetem, s proteinurií > 1,0 g/24 h, s polycystickou chorobou ledvin, s předchozí anamnézou iktu, se symptomatickým srdečním selháním nebo s ejekční frakcí < 35 %. Jako cílová hodnota TKs bylo zvoleno 140 mm Hg ve standardně léčené skupině a 120 mm Hg v intenzivně léčené skupině. U obou skupin bylo těchto hodnot rychle dosaženo, přestože počet antihypertenziv byl nízký – průměrně 2,0 léky ve standardní skupině a 2,9 léky u intenzivní skupiny. Studie byla předčasně ukončena z důvodu signifikantně snížené celkové a KV mortality a KV kompozitních výstupů ve skupině s intenzivní léčbou ve srovnání se skupinou se

standardní léčbou. Tento pozitivní efekt léčby na úmrtnost byl patrný též u CKD kohorty, když byla posuzována samostatně a ještě více u starších > 75 let. Nicméně, intenzivní snižování TKs bylo spojeno s vyšším rizikem poklesu eGFR o 30 %, což ale nebylo patrné pro ještě výraznější zhoršení eGFR (40% a 50% snížení). K poklesu eGFR došlo brzy po zahájení studie a byl následován nižším průběžným jednoletým úbytkem eGFR v souladu s podobným poklesem u standardní skupiny. Autoři studie se domnívají, že časný úbytek eGFR pravděpodobně odráží funkční nárůst hladiny sérového kreatininu spojovaného s intenzivnější diuretickou terapií a/nebo s blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Stran nově vzniklé albuminurie nebyly pozorovány žádné rozdíly. Nikoliv překvapivě, intenzivnější antihypertenzní léčba sice vedla ke snížení TK, ale byla též spojena s nárůstem specifických nežádoucích událostí, konkrétně změn hladiny sérového draslíku (jak ve smyslu hypokalemie, tak ve smyslu hyperkalemie) a akutního selhání ledvin.

Jak tyto závěry interpretovat pro běžnou klinickou praxi? Skutečnost, že žádné podobné pozitivní účinky nebyly pozorovány u diabetiků ve výše zmíněné studii ACCORD, ačkoli měla podobné léčebné cíle, a dokonce měla vyšší výskyt nežádoucích účinků, vedla k určité rezervovanosti v doporučování intenzivní terapie hypertenze. Někteří autoři upozorňují, že studie ACCORD mohla některé aspekty podcenit, zejména z pohledu statistické síly studie nutné k hodnocení signifikance rozdílů mortality (15), protože v obou skupinách byly výsledky víceméně podobné, ale ve skupině s intenzivní léčbou s vyšším výskytem synkop a hypotenze. SPRINT data také potvrzují, že progresse nediabetické CKD s minimální proteinurií se nesnižuje/nezastavuje pouze snížením cílového TK.

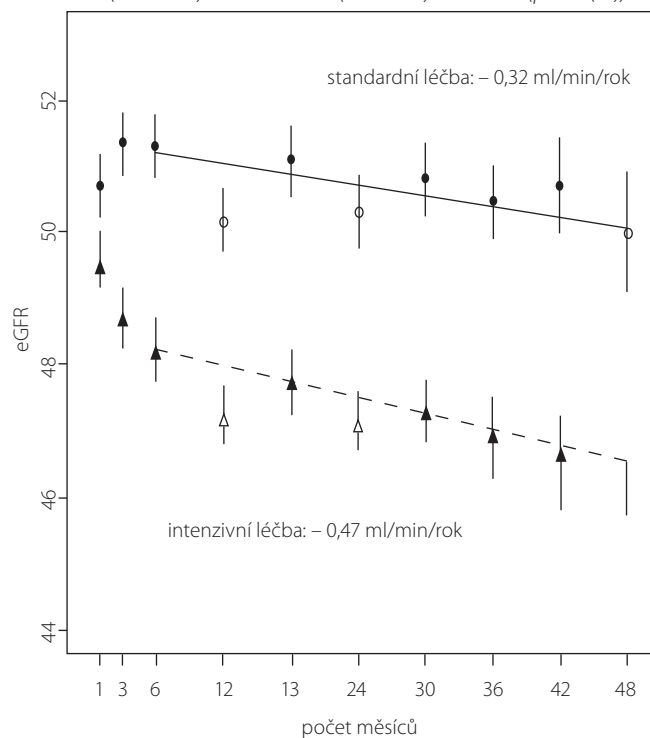
Obecně řečeno, výsledky studie SPRINT z podмноžiny populace pacientů s CKD svědčí o pozitivních KV výsledcích díky intenzivnějšímu snižování TKs, je ale nutno zvážit, za jakou cenu. Můžeme konstatovat, že tyto výsledky naznačují, že se konečně blížíme k nalezení rovnováhy, resp. kompromisu, mezi přínosem pozitivních účinků, relativně malých, versus téměř identický výskyt nežádoucích účinků. Dále je i jisté, že současná situace vyžaduje pečlivé společné rozhodování o léčbě mezi lékařem a pacientem.

Cílové hodnoty krevního tlaku a nově vzniklá CKD

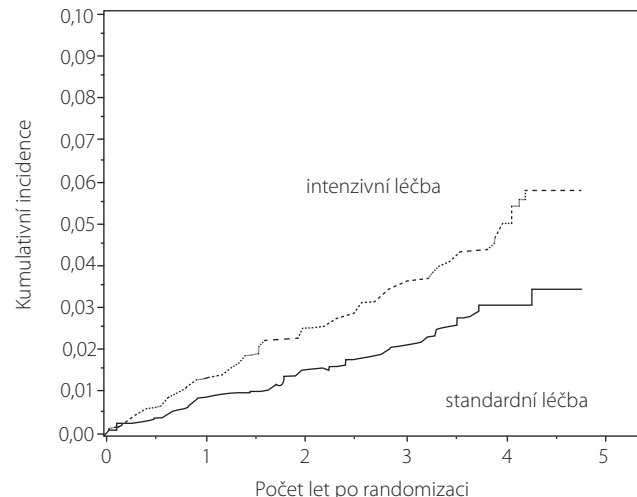
U pacientů zařazených do studie SPRINT, kteří vstupně měli normální renální funkci ($n = 3\,304$), vedlo intenzivní snižování TK k 3,5násobně vyšší míře následného výskytu CKD definovaném jako $\geq 30\%$ snížení eGFR pod hranici $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ (16). Současně i nově vzniklá CKD byla výraznější dle intenzity snížení středního arteriálního tlaku (Obr. 2).

Podobně tomu bylo i ve studii ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes BP Trial), kdy ve skupině s intenzivní kontrolou TK mělo více účastníků eGFR $< 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ (4,2 % vs. 2,2 %; $p < 0,001$) (12). Je obtížné určit, zda větší pokles eGFR při intenzivním snížení TK odráží reverzibilní hemodynamický účinek nebo zda vede ke skutečnému zvýšenému výskytu nově vzniklé CKD. Znalosti z fyziologie ledvin nám ukazují, že ačkoliv systolický TK v rozsahu 80–150 mm Hg by měl zachovat stejnou GFR, velké akutní změny v průtoku plazmy ledvinami mohou být spojovány s akutními změnami

Obr. 3. Porovnání poklesu eGFR (estimated glomerular filtration rate) v průběhu studie SPRINT ve skupině pacientů se vstupní CKD stadia 3–5 s intenzivní ($n = 1\,330$) vs. standardní ($n = 1\,316$) léčbou TK (podle (14))



Obr. 4. Kumulativní incidence AKI (acute kidney injury) u pacientů ve studii SPRINT. Srovnání intenzivní ($n = 4\,683$) vs. standardní léčba ($n = 4\,678$). Úroveň ohrožení (hazard ratio) při intenzivní léčbě 1,64 (95 % IS: 1,30–2,1 $p < 0,001$) (podle (23))



autoregulace ledvin a následné změny průtoku plazmy, a tedy i GFR (17). Navíc, nejčastěji užívaná antihypertenziva jsou blokátory renin-angiotenzinového systému a diuretika, která sama o sobě mohou přispět k výraznému poklesu GFR.

Ze 140 pacientů studie SPRINT, u nichž se ve skupině s intenzivní kontrolou TK rozvinulo CKD, u 25 % z nich došlo k takovému následnému zlepšení eGFR, že dokonce již dále ani nesplňovali definici výskytu CKD. Současně u žádného z nich nedošlo k rozvoji ESKD v období follow-upu s mediánem sledování 3,3 roku (16). Ve studii ACCORD (12) se výskyt ESKD nelišil napříč randomizovanými skupinami (2,5 % vs. 2,4 %; $p < 0,93$).

Cílové hodnoty krevního tlaku a progresse CKD

Studie The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study (18) a African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) (19) cílily léčbu na střední arteriální tlak ≤ 92 mm Hg (ekvivalentní TK asi 125/75 mm Hg), resp. 102–107 mm Hg (140/90 mm Hg). Ani jedna z nich neprokázala pozitivní účinky intenzivní kontroly TK na progresi CKD v průběhu trvání studie, avšak při prodloužení follow-upu se ukázalo, že intenzivnější kontrola TK se pojila s nižším výskytem ESKD ve studii MDRD a v případě studie AASK došlo u pacientů s proteinurií k nižšímu výskytu kompozitního endpointu (definovaného jako vznik ESKD, zdvojení sérového kreatininu či úmrtí). Metaanalýza zahrnující tyto dvě i jiné studie došla k závěru, že u pacientů s CKD a proteinurií může intenzivnější kontrola TK zpomalit progresi CKD (20). Tento závěr byl v souladu s doporučeními Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines z roku 2012, které u pacientů s proteinurií doporučily cílovou hladinu TK $< 130/80$ mm Hg.

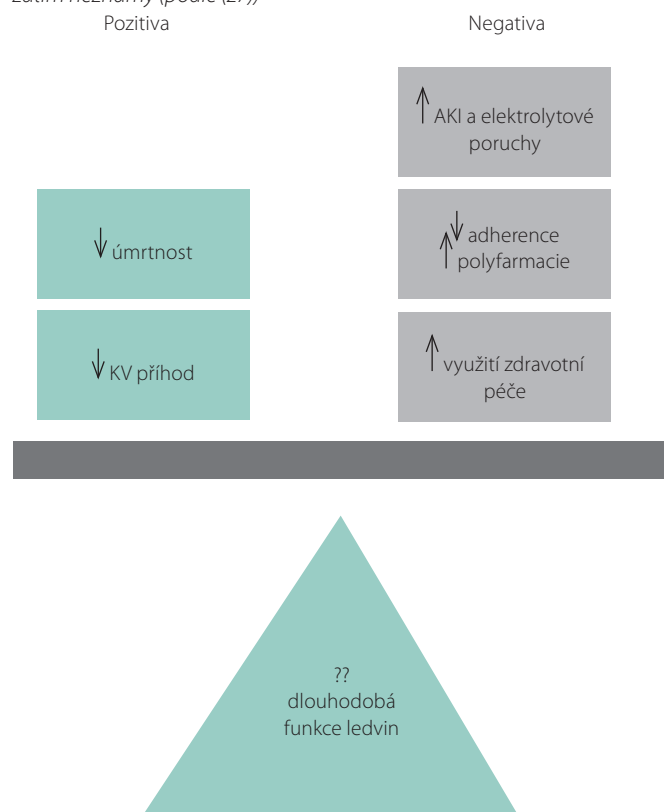
Mezi pacienty zařazenými do studie SPRINT se vstupně přítomnou CKD (stadium 3–5, celkem 2 646 pacientů) došlo u skupiny s intenzivní kontrolou TK k vyššímu poklesu eGFR ($-0,47$ vs. $-0,32$ ml/min/1,73 m²/rok) (Obr. 3), ale žádné rozdíly nebyly pozorovány u výskytů $\leq 30\%$, 40% nebo 50% poklesu eGFR mezi randomizovanými skupinami. Tyto výsledky tedy nenaznačují žádné dlouhodobé poškození ledvin způsobené intenzivním snižováním TK, ale zároveň neukazují na zřejmé pozitivní účinky ve smyslu zpomalení progresse CKD u pacientů bez klinicky signifikantní proteinurie. Přesto však u pacientů s pokročilým CKD vedlo 20% snížení eGFR vzniklé v rané fázi léčby a následně trvale přítomné, k horšímu renálnímu výstupu, a to bez ohledu na intenzitu snížení BP (21). Tato změna v eGFR může jednoduše odrážet přítomnost závažného primárního aterosklerotického postižení ledvin, což je stav velmi citlivý i na malé intraarteriální změny průtoku, které pak vedou k výrazným změnám eGFR, což není patrné ve velkých studiích (22).

Cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s akutním zhoršením nebo s rychlou deteriorací funkce ledvin

Ve studiích SPRINT (Obr. 4) a ACCORD BP vedlo intenzivní snižování TK k častějším epizodám AKI (acute kidney injury), což je znepokojující vzhledem ke známému sepjetí AKI s obecně nežádoucími událostmi, s delšími pobyty v nemocnici a s vyššími náklady na zdravotní péči (5, 12). Nicméně u 288 pacientů studie SPRINT se vznikem AKI sice většina měla AKI jen mírného stupně a u $> 90\%$ z nich došlo k úplné či částečné reparaci renální funkce, ale ze 14 pacientů s AKI vyžadujícím léčbu hemodialýzou polovina nich potřebovala dialyzační léčbu i po propuštění z nemocnice. Podíl pacientů s nejméně závažnými formami AKI byl však podobný napříč randomizovanými skupinami (23).

Post-hoc observační analýza studií AASK a MDRD (24) ukázala, že pacienti s intenzivní léčbou TK skupině s $> 20\%$ poklesem eGFR během prvních 3 měsíců měli signifikantně vyšší adjustované riziko rozvoje ESKD ve srovnání s pacienty se standardní léčbou s $< 5\%$ poklesem eGFR. Tyto výsledky naznačují, že velké poklesy eGFR během intenzifikace léčby TK mohou signalizovat vyšší riziko budoucí ESKD, ale i to, že volnější limity TK u těchto pacientů snižují toto riziko, je nejisté a může být za cenu vyššího rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Obr. 5. Pozitiva vs. negativa při intenzivní kontrole krevního tlaku (TK) musí být zvažena u každého pacienta individuálně. I když intenzivnější kontrola TK může snížit počet kardiovaskulárních (KV) příhod a úmrtí, musí být tato pozitiva korelována ve vztahu k vyššímu riziku možných nežádoucích účinků, jako je synkopa, hypotenze, AKI (acute kidney injury) nebo elektrolytové poruchy. Intenzivní snížení TK také zpravidla vyžaduje kombinaci více antihypertenziv, což může komplikovat adherenci nemocného a zvýšit nároky na zdravotní péči, např. častější návštěvy ošetřujících lékařů. Vztah intenzivní kontroly TK a jeho dlouhodobé účinky na funkci ledvin zůstává zatím neznámý (podle (27))



Nicméně KV onemocnění zůstávají hlavní příčinou mortality a morbidoty, a proto by jejich rizikové faktory, zejména nedostatečně kontrolovaný TK, měly být agresivně intervenovány. Někteří výzkumníci (25) se proto domnívají, že pacientům by neměl být takový přístup odepírán kvůli obavám z poklesu eGFR. Uvádějí, že, kromě pacientů hospitalizovaných se srdečním selháním a/nebo s pokročilým stupněm CKD, snižování TK doprovázené $> 20\%$ nárůstem sérového kreatininu neovlivňuje signifikantně dlouhodobou funkci ledvin. Navíc zdůrazňují, že profit ze snížení KV rizika významně převažuje nad rizikem progresse CKD.

Závěr

Co vyplývá z výše uvedeného pro klinické lékaře? Navzdory nedostatku jednoznačných důkazů o tom, že intenzivní snižování TK zlepšuje/udržuje renální funkci, lze souhlasit s ACC/AHA doporučeními, která udávají hodnoty TK $< 130/80$ mm Hg jako cílové u většiny dospělých s CKD s cílem prevence výskytu/komplikací kardiovaskulárních onemocnění. Pacienti s CKD mají větší riziko kardiovaskulárních příhod a studie SPRINT společně s několika dalšími (26) ukázala, že intenzivnější kontrola systolického TK snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod i úmrtnost včetně pacientů s CKD. Ačkoliv intenzivní kontrola TK může vést k mírně rychlejšímu poklesu eGFR i výskytu AKI, tyto nežádoucí účinky jsou často reverzibilní,

s nízkým výskytem stran jejich absolutního počtu a s nejasnou klinickou relevancí. Proto lze konstatovat, že pozitivní vliv intenzivní kontroly TK ve většině případů převládá nad nežádoucími renálními i ostatními účinky (Obr. 5). Optimální frekvence monitorace funkce ledvin se stále diskutuje, ale častější kontroly krátce po zavedení intenzifikace antihypertenzního režimu nebo po poklesu eGFR jsou žádoucí.

Navzdory těmto všeobecným doporučením je nutné zmínit i několik důležitých varování (27). Všechny dosud provedené studie s cílem snížit TK vyloučily pacienty s pokročilými stadii CKD (stadium 4 a 5), a proto optimální cílové hodnoty TK u těchto pacientů zůstávají stále neurčené. Studie SPRINT vyloučila pacienty s těžkou proteinurií či s diabetes mellitus, avšak analýzy z ostatních studií podporují cílení TK na hodnoty < 130/80 mm Hg. Toto doporučení platí u nediabetických pacientů s proteinurií s cílem renoprotekce, i když à priori nebyla vyslovena žádná hypotéza, proč by tento závěr neměl platit i pro pacienty s diabetes mellitus, alespoň s ohledem na jejich kardiovaskulární

onemocnění. Ačkoliv studie ACCORD BP neprokázala pozitivní účinek intenzivní kontroly TK, bylo dosažení sledovaných příhod (endpointů) nižší, než se očekávalo, což na druhou stranu mohlo snížit statistickou sílu studie.

Metody měření TK v kontextu klinických studií často referují nižší hodnoty TK, než jsou obvyklé při měření v běžné klinické praxi. Je proto zřejmé, že snahy o zlepšení validity měření TK v běžné praxi jsou nutné. Cílení léčby na TK < 130/80 mm Hg raději než na systolický TK < 120 mm Hg poskytuje určitý „polštář“ (buffer) při aplikování závěrů studií do rutinní klinické praxe. Navíc doporučení nemohou vždy držet krok s aktuálními vědeckými poznatky, protože výsledky budoucích studií vždy přinesou nová data a informace ke zvážení, podobně jako tomu recentně bylo u výsledků kognitivních funkcí ve studii SPRINT (28).

Konečně, jako vždy, intenzita léčby hypertenze a cílové hodnoty TK by vždy měly být individualizované a měly by respektovat specifická rizika a přínosy pro daného pacienta.

LITERATURA

- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–443.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541–548.
- Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34: 333–339.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
- Wright jr. JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
- Weiss JW, Peters D, Yang X, et al. Systolic BP and mortality in older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1553–1559.
- Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, et al. Age and outcomes associated with BP in patients with incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 821–831.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884.
- Wright jr. JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–520.
- Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2812–2823.
- Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets—SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175–2178.
- Beddhu S, Rocco MV, Toto R, et al. SPRINT Research Group: Effects of intensive systolic blood pressure control on kidney and cardiovascular outcomes in persons without kidney disease: A secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017; 167: 375–383.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256–1261.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–351.
- Appel LJ, Wright jr. JT, Greene T, et al. AASK Collaborative Research Group: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–929.
- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185: 949–957.
- Ku E, Bakris G, Johansen KL, et al. Acute declines in renal function during intensive BP lowering: Implications for future ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2794–2801.
- Adams PL, Adams FF, Bell PD, et al. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1980; 18: 68–76.
- Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, et al. SPRINT Research Group: Effects of intensive blood pressure treatment on acute kidney injury events in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 352–361.
- Ku E, Bakris G, Johansen KL, et al. Acute declines in renal function during intensive BP lowering: Implications for future ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2794–2801.
- Hala Yamout H, Bakris GL. Consequences of Overinterpreting Serum Creatinine Increases when Achieving BP Reduction. Balancing Risks and Benefits of BP Reduction in Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 9–10.
- Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1498–1505.
- Chang TI, Sarnak MJ. Intensive blood pressure targets and kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1575–1577.
- Stephen C, Textor SC, Schwartz GL. BP Targets in CKD, Mortality, and SPRINT: What Have We Learned? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2561–2563.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41: 1341–1345.
- Magrigo R, Bigotte Vieira MB, Viegas Dias CV, et al. BP Reduction, Kidney Function Decline, and Cardiovascular Events in Patients without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 73–80.

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN[®]
Cardiovascular



Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 3

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, 77900 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,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
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 Léč.

Časopis je indexován v:

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



EUVASCOR

atorvastatin / perindopril arginin

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

Složení: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahující 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžně podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den^{***}. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení^{***}), současné užívání s antivirovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C^{**}, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce^{***}), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění a Interakce^{***}), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce^{***}), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění^{***}). **Upozornění:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Vliv na játra:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšené aminotransferázy, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormálnízují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, tipranavir/ritonavir^{***} atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirových k léčbě hepatitidy C (boceprevir, telapreviru, elbasviru/grazopreviru^{**}), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselínou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselínou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselínou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzií odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčení inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urye a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. U pacientů na hemodialýze: U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžně užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace:** Byly zaznamenány během deszenzibilizační léčby (např. jedem blankofířálků), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, postupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). **Duální blokáda RAAS** se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpce glukózy a galaktózy nebo nedostatkem sacharózy-isomaltázy by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** **Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir^{**}. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/Sulfametoxazol), současné léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotenzinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika šetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** **Časté:** Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest konečtin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofílie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie, reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urye a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestatická, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů^{***}, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s zrovným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stav zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom^{***}, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén^{***}. **Předávkování:** **Farmakologické vlastnosti:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 1.11.2019. **Výdej:** Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis, od 10/2019. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier, s. r. o., Na Florencii 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

**všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



Vnitřní lékařství

E-3

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Adherence k principům kardiovaskulární prevence u osob s vysokým rizikem

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Čo sa skrýva za autoinflamáciou?

Postižení srdce při hypereozinofilii

Přehled psychických problémů, které mohou vzniknout při anebo po diagnóze a léčbě maligní choroby

Význam dechových testů k hodnocení jaterních funkcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

HOT-LINE / HOT-LINE

Arteriální hypertenze a infekce COVID-19: Stručný komentář

Distanční léčba diabetu: Co mohou pacient, lékař a sestra zvládnout na dálku?

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Stresová kardiomyopatia vyprovokovaná netypickou situáciou

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac |
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.

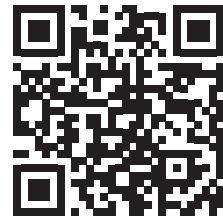
Doplňuje tištěný časopis – nabízí vám další články. Ty prošly stejným recenzním řízením a jsou stejně kvalitní jako texty ve verzi tištěné, která ovšem neumožňuje umístit takové množství článků, které v rámci interní medicíny stojí za publikaci.

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

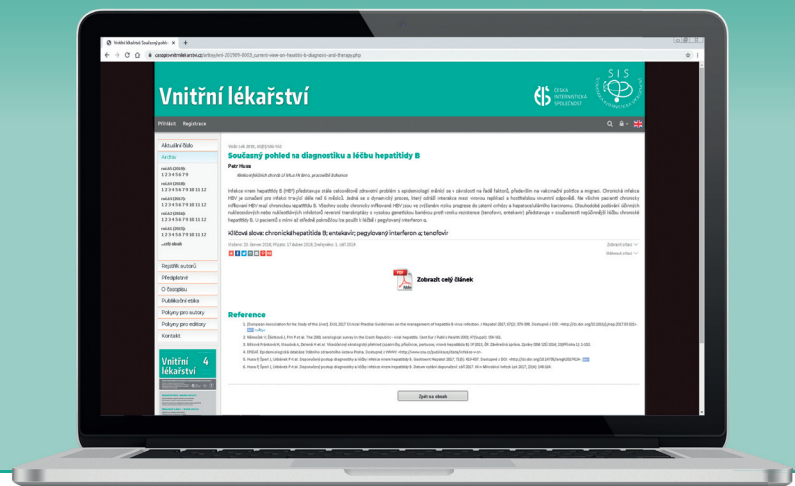
redakce

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



PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Adherence k principům kardiovaskulární prevence u osob s vysokým rizikem

Adherence to cardiovascular prevention principles in subjects at high risk

Otto Mayer Jr., Jan Bruthans, Julius Gelžinský, Markéta Mateřánková, Štěpán Mareš, Veronika Svobodová, Jitka Seidlerová, Renata Cífková, Jan Filipovský - - - - - 5

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Čo sa skrýva za autoinflamáciou?

What is hidden behind autoinflammation?

Katarína Hrubíšková, Miloš Jeseňák, Juraj Payer - - - - - 13

Postižení srdce při hypereozinofilii

Cardiac involvement in hypereosinophilia

Lenka Roblová, Petr Kuchynka, Jan Kuchař, Tomáš Paleček - - - - - 22

Přehled psychických problémů, které mohou vzniknout při anebo po diagnóze a léčbě maligní choroby

Overview of psychological problems accompanying cancer

Jeroným Klimeš, Zdeněk Adam, Zdeněk Boleloucký, Luděk Pour - - - - - 28

Význam dechových testů k hodnocení jaterních funkcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Importance of breath tests for the evaluation liver function in patients with chronic kidney disease

Nikola Mejzlíková, Karolína Krátká, Miluše Vejvodová, Pavla Libicherová, Nikola Uzlová, Jana Vránová, Ivan Rychlík - - - - - 38

HOT-LINE / HOT-LINE

Arteriální hypertenze a infekce COVID-19: Stručný komentář

Arterial hypertension and COVID-19 infections: A brief commentary

Jiří Widimský - - - - - 41

Distanční léčba diabetu: Co mohou pacient, lékař a sestra zvládnout na dálku?

Distant diabetes care: what can the patient, nurse and patient do

František Saudek, Klára Picková - - - - - 44

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Stresová kardiomyopatia vyprovokovaná netypickou situáciou

Stress cardiomyopathy provoked by an atypical situation

Katarína Bobocká, Olga Jurkovičová, Branislav Líška, Slavomíra Filipová - - - - - 49

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Proteinurie z pohledu internisty

Proteinuria from an internist's point of view

Jan Vachek, Adéla Maříková, Kateřina Oulehle, Oskar Zakiyanov, Vladimír Tesař - - - - - 55

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

Hepatorenální syndrom – update 2020

Hepatorenal syndrome – update 2020

Karolína Krátká, Pavla Libicherová, Nikola Mejzlíková, Ivan Rychlík - - - - - 58

RECENZE / REVIEW

Zpráva o nové knize: Miroslav Souček, Petr Svačina a kol.: Vnitřní lékařství v kostce

New book report: Miroslav Souček, Petr Svačina a kol.: Vnitřní lékařství v kostce

Jiří Ehrmann-

63

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Profesorka MUDr. Sylvie Opatrná, PhD. – in memoriam (1959–2020)

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, PhD. – in memoriam (1959–2020)

Katarína Derzsiová-

64

Nenechte si ujít **aktuální informace** o možnostech vzdělávání lékařů, lékárníků a dalších odborníků ve zdravotnictví

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



[https://www.facebook.com/
SolenMedicalEducation/
@SolenMedicalEducation](https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/)



[https://twitter.com/
MedicalSolen
@MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)



Adherence k principům kardiovaskulární prevence u osob s vysokým rizikem

Otto Mayer Jr.^{1,2}, Jan Bruthans^{1,3}, Julius Gelžinský¹, Markéta Mateřánková¹, Štěpán Maresš¹, Veronika Svobodová¹, Jitka Seidlerová^{1,2}, Renata Cífková³, Jan Filipovský^{1,2}

¹II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

²Biomedicínské centrum LF UK a FN Plzeň

³Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha

Východisko: Asymptomatické osoby se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem představují jednu z priorit kardiovaskulární prevence, v praxi ale často opomíjenou. Naším cílem bylo objektivizovat, jak vysokorizikové osoby dosahují léčebných cílů v primární péči. **Metoda:** Analýza zahrnovala náhodný vzorek obecné populace, vyšetřený v rámci populačního průzkumu postMONICA v letech 2016–2017. Probandi byli kategorizováni podle svého individuálního kardiovaskulárního rizika na základě principů 6. společných evropských doporučení a porovnána byla jejich skutečná kontrola rizikového profilu s teoretickými doporučenými cíli kardiovaskulární prevence. **Výsledky:** Celkem bylo do analýzy zařazeno 898 subjektů ve věku 25–75 let (47 % mužů). Mezi nimi, 16,7 % subjektů bylo klasifikováno do kategorie „velmi vysoké riziko“, 36,8 % jako „vysoké riziko“, zatímco zbylých 46,5 % jako jen mírně zvýšené nebo nízké celkové individuální riziko. Z hlediska adherence k doporučeným principům, ve skupině s „velmi vysokým rizikem“ abstinovalo od tabáku v jakékoliv podobě jen 58,7 %, náležitou fyzickou aktivitu (≥ 150 min alespoň mírné aktivity týdně) nahlásilo 38 %, doporučenou tělesnou konstituci (BMI 20–25 kg/m²) vykazovalo 16,7 %, náležitý krevní tlak ($< 140/90$ mm Hg) 39,3 % a cílové hodnoty LDL-cholesterolu ($< 1,8$ mmol/l) dosáhlo jen 8,7 % subjektů. V kategorii „vysokého rizika“ byla adherence k těmto cílům následující: 83,9 % (abstinence od tabáku), 32,7 % (fyzická aktivita), 17 % (tělesná konstituce), 58,2 % (krevní tlak) a 30,8 % (LDL-cholesterol $< 2,5$ mmol/l). Přijatelnější byla v obou rizikových kategoriích kontrola glukózového metabolismu ($HbA_{1c} < 53$ mmol/mol u diabetiků), tj. 75 % a 81 %, respektive. **Závěr:** Celková adherence k doporučeným principům kardiovaskulární prevence vysokorizikových osob je v primární péči velmi daleko od svého optima a markantní je toto zejména u subjektů s velmi vysokým rizikem

Klíčová slova: cílová hodnota, Doporučení, obecná populace, primární péče, rizikové faktory, SCORE.

Adherence to cardiovascular prevention principles in subjects at high risk

Background: Asymptomatic high-risk individuals represent one of the highest priorities of cardiovascular prevention, in clinical practice frequently overlooked. We analyzed the real adherence to recommended principles of cardiovascular prevention in primary care subjects. **Methods:** Our analysis is based on random general population sample, examined in the frame of post-MONICA survey in 2016/17. Each subject was categorized with regard to its individual cardiovascular risk (based on Sixth Joint European Guidelines) and the real adherence to recommended targets was ascertained. **Results:** In total 898 subjects aged 25–75 years (47 % males) were analyzed. Of them, 16.7 % were classified into “very high risk” and 36.8 % into “high risk” subgroup; remaining 46.5 % were only at moderate or low risk. Regarding adherence to recommended principles, in “very high risk” category only 58.7 % abstain from any form of tobacco, 38 % reported appropriate physical activity (≥ 150 minutes of at least moderate activity weekly), 16.7 % had recommended body constitution (BMI 20–25 kg/m²), 39.3 % appropriate blood pressure ($< 140/90$ mm Hg) and only 8.7 % reached LDL target (< 1.8 mmol/l). In “high risk” category was the adherence to these targets as follows: 83.9 % (tobacco abstinence), 32.7 % (physical activity), 17 % (body constitution),

58.2 % (blood pressure) and 30.8 % (LDL < 2.5 mmol/l). More acceptable was in both risk categories the therapeutic control of glucose metabolism (HbA_{1c} < 53 mmol/mol in diabetics), i. e. 75 % and 81 %, respectively. **Conclusions:** Global adherence of high-risk subjects to recommended principles of cardiovascular prevention is in primary care far from being optimal, notably in “very high risk” category.

Key words: general population, Guidelines, primary care, risk factors, SCORE, treatment target.

Úvod

Základním cílem prevence kardiovaskulárních onemocnění je snížení předčasné mortality, incidence či rekurence kardiovaskulárních příhod a z globálního pohledu zátěže představované jejich zdravotními, sociálními a ekonomickými následky obecně. Vlastní realizace kardiovaskulární prevence je v teorii vlastně velmi jednoduchá a představuje jen několik málo opatření z hlediska nutrice, životního stylu (především nekouření!) a léčebné či nefarmakologické kontroly hlavních rizikových faktorů aterosklerózy. Poměrně podobný postup, jak kardiovaskulární prevenci realizovat, již počínaje rokem 1994 (1) formalizují tzv. Společná evropská doporučení pro kardiovaskulární prevenci (dále jen Doporučení); aktuálně máme k dispozici jejich již 6. revidovanou verzi (2). Účinnost preventivních opatření lze asi nejlépe posoudit podle trendů kardiovaskulární mortality a incidence jednotlivých forem aterosklerózy. Průběžně a předtím než se mohou tyto dlouhodobé výstupy projevit, je ale nutno také pravidelně ověřovat, nakolik byly principy kardiovaskulární prevence do praxe reálně implementovány, a pokud se v tomto směru zjistí nedostatky, snažit se jak zdravotníky, tak cílovou skupinu pacientů náležitě edukovat.

Poměrně podstatnou podmínkou kardiovaskulární prevence je stanovit si náležité priority. Nejvíce „ohroženou“ skupinu samozřejmě představují pacienti s již manifestovanou kardiovaskulární chorobou, tedy především ischemickou chorobou srdeční, po ischemické cévní mozkové příhodě či s ischemickou chorobou dolních končetin. Tito pacienti jsou snadno identifikovatelní již proběhlou vaskulární příhodou či její symptomatologií, péče o ně je celkem dobře zavedená (přínejmenším v případě ischemické choroby srdeční jsou obvykle v rukou odborníka na danou problematiku). Jak důsledně jsou v praxi léčeni (tj. adherentní k doporučeným principům v tomto případě sekundární prevence), také již více než 20 let objektivizuje projekt EUROASPIRE, a to nyní již ve většině států Evropy (3) včetně České republiky (4).

Daleko méně uchopitelná je kardiovaskulární prevence u osob, které sice ještě žádnou akutní kardiovaskulární příhodu neprodělaly, jejich celkové riziko je ale již excesivně vysoké (mnohdy až na úroveň jako u pacientů s již manifestovanou vaskulární chorobou či dokonce výše). Navíc díky jejich počtu a již vysokému riziku je u nich správně prováděná intervence vysoce efektivní, a z celopopulačního hlediska by tedy měla být provázána poměrně zásadním zlepšením obecného zdravotního stavu (zejména ve smyslu předčasných úmrtí či invalidizace). Metodiku, jak tyto „asymptomatické“ osoby identifikovat (a toto označení může být mnohdy zavádějící), rovněž Doporučení podrobně popisují. Počínaje rokem 2012 (5) obecně rozeznávají subjekty s velmi vysokým a „jen“ vysokým rizikem, dále pak mírně zvýšeným a nízkým kardiovaskulárním rizikem. Hlavním praktickým výstupem této kategorizace je, že u osob

spadajících do nejvyšších dvou kategorií máme/můžeme v případě nepříznivého rizikového profilu již přistoupit k farmakologické léčbě jednotlivých rizikových faktorů.

Cílem předložené analýzy osob z oblasti tzv. primární péče je objektivizovat, s jakou důsledností je u těch s již zvýšeným rizikem kardiovaskulární prevence vedena a nakolik dosahují léčebných standardů, definovaných v současně platných Doporučeních.

Metoda

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy Správně klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen lokální Etickou komisí FN Plzeň a IKEM Praha. Všechny studované osoby byly do projektu zařazeny na základě dobrovolnosti a podepsaného informovaného souhlasu. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů a směrnici GDPR Evropské komise.

Design a studovaná populace

Studie byla koncipovaná jako čistě deskriptivní průřezová survey, nebyla tedy řešena žádná formálně položená hypotéza. Studovaný soubor představuje náhodný vzorek obecné populace obyvatel města Plzně, vyšetřených v rámci průzkumu rizikových faktorů, provedeného v letech 2016–2017 a obecně vycházející z projektu postMONICA. Vznikl spojením dvou vzorků vyšetřených na základě identických principů, kdy první představoval vzorek probandů vyšetřených v rámci projektu postMONICA (6) již v letech 2007–2008 a znovu vyšetřených v letech 2016–2017 podle dosti identického protokolu. Iničiální soubor takto představoval 1 103 osob, z nichž ale 87 zemřelo, 115 změnilo adresu, a z tedy 901 pozvaných se nakonec k vyšetření dostavilo 632 respondujících probandů (70,1 %). Druhá část souboru je založena na nově selektovaném náhodném 1% vzorku obyvatel města Plzně ve věku 25–65 let, vyšetřených jako lokální podsoubor studie postMONICA v roce 2017. Iničiálně selektovaný soubor představoval 1 112 osob, ale 89 z nich opět nemohlo být z různých důvodů vyzváno; k vyšetření repondovalo nakonec celkem 398 probandů (39 % vyzvaného vzorku). V této konkrétní studii byly analyzovány pouze osoby ve věku 25–75 let, tudíž z celkového počtu 1 036 vyšetřených probandů jich bylo ještě 138 z finálního souboru vyřazeno.

Studijní procedury

Všichni probandi podstoupili jednorázově standardní vyšetřovací program podle protokolu, primárně vycházejícího ze WHO-MONICA manuálu (detaily jsou uvedeny jinde (7)). Ve zkratce, anamnestická data zahrnovala kromě jiného osobní a rodinnou anamnézu vaskulárních a metabolických chorob, aktuální léčbu, údaje o kouření a příjmu alkoholu. Data ohledně fyzické aktivity byla získána na základě lokalizované

české verze standardního dotazníku IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (8).

Antropometrická vyšetření zahrnovala měření tělesné výšky s přesností na 0,5 cm, hmotnosti v lehkém oblečení s přesností na 0,1 kg, použito bylo váhy SECA 701 (SECA, Hamburg, Německo) s připojeným měřidlem. Obvod pasu byl měřen krejčovskou mírou. Krevní tlak (TK) byl měřen opakovaně standardní auskultační technikou pomocí tonometru NISSEI DM-3000 (NISSEI, Tokyo, Japonsko) po alespoň 5 min klidu; při obvodu paže širším 35 cm bylo použito široké manžety a pro hodnocení bylo použito průměru z 3 měření. K verifikaci kuřáckého habitu bylo použito přístroje SMOKERLYSER (Bedfont Scientific, Upchurch, Velká Británie). Index kotníkových tlaků (ABI, ankle-brachial index) byl měřen pomocí automatického oscilometrického zařízení BOSO ABI-100 (Bosch + Sohn, GmbH, Jungigen, Německo).

Žilní krev byla odebrána z venepunkce po alespoň 12hodinovém lačnění. Všechny hodnocené laboratorní analyty byly stanoveny v sériích ze zamražených vzorků, skladovaných při teplotě -80°C , a to pomocí platformy ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Německo) a komerčních kitů/chemikálií. LDL-cholesterol (mmol/l) byl vypočítán pomocí Friedewaldovy rovnice, tj. $\text{LDL} = \text{total cholesterol} - \text{HDL} - (\text{TG}/2,22)$. Ke kvantifikaci proteinurie bylo v souladu s platnými doporučeními (9) použito poměru albumin/kreatininu v moči (ACR), zatímco parametr vypočtené glomerulární filtrace (eGFR) na základě rovnice CKD-EPI (10).

Zpracování dat

Jednotlivé studované faktory byly kategorizovány podle cílových hodnot a definic, formulovaných v současně platných Doporučeních (2). Celkové kardiovaskulární riziko bylo kalkulováno jako individuální pravděpodobnost úmrtí z jakékoliv příčiny v příštích 10 letech pomocí metodiky SCORE (11). Pro výpočet bylo použito logistické funkce zahrnující jednak bazální riziko úmrtí vycházející z věku a pohlaví jedince, upravené podle aktuální výše systolického krevního tlaku, kuřáckého habitu a poměru celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu, přičemž rizikové koeficienty jsou lokalizovány pro českou populaci. Základní rozdělení souboru do jednotlivých kategorií (priorit) kardiovaskulárního rizika, tj. „velmi vysoké“, „vysoké“, „mírně zvýšené“ a „nízké riziko“ bylo rovněž realizováno na základě metodiky, podrobně popsané v recentních Doporučeních (2). „Velmi vysoké riziko“ zahrnovalo kromě pacientů s osobních anamnézou již manifestované choroby ateroskulární etiologie či nově zjištěného ABI méně než 90, také osoby s manifestním diabetem plus dalšími komplikujícími faktory (albuminurie $> 30 \text{ g/mol}$ močového kreatininu, kouření, krevní tlak $\geq 180/110 \text{ mm Hg}$ či celkový cholesterol $\geq 8 \text{ mmol/l}$), těžce sníženou glomerulární filtrací (eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) a nakonec SCORE ≥ 10 . „Vysoké riziko“ představovaly výrazně elevované jednotlivé rizikové faktory (opět krevní tlak $\geq 180/110 \text{ mm Hg}$ či celkový cholesterol $\geq 8 \text{ mmol/l}$), dále manifestní diabetes bez dalších komplikujících faktorů (viz výše), střední závažně snížení glomerulární filtrace (eGFR $30\text{--}59 \text{ ml/min}$) či SCORE $5\text{--}9,9$. Do této skupiny jsme dále zařadili také pacienty s již zahájenou hypolipidemickou či antihypertenzní léčbou. „Mírně zvýšené riziko“ představovalo SCORE $1\text{--}4,9$, zatímco „nízké riziko“ SCORE < 1 (samozřejmě při chybění

výše uvedených faktorů, a tyto 2 skupiny byly hodnoceny dohromady). Pro hodnocení získaných dat bylo použito jen elementárních metod deskriptivní statistiky.

Výsledky

Celkově testovaný soubor zahrnoval 898 probandů (423 mužů a 475 žen o průměrném věku 54,3 let (\pm SD 12,4)). Základní charakteristiky souboru, prevalence jednotlivých kategorizovaných rizikových faktorů a dalších kvalifikátorů kardiovaskulárního rizika udává přehledně Tab. 1.

Rozdělení do jednotlivých kategorií kardiovaskulárního rizika (tak, jak je definovala 6. Doporučení (2)) udává Tab. 2. Celkem 16,7 % souboru bylo kategorizováno do skupiny s „velmi vysokým“ a 36,8 % s „vysokým rizikem“, zatímco zbývajících 46,5 % probandů vykazovalo jen mírně zvýšené či nízké riziko. Tabulka pro 2 nejvyšší kategorie udává i jaké kvalifikující parametry vedly k zařazení do příslušné skupiny, ovšem toto bylo činěno postupně, podle pořadí faktorů v tabulce odshora dolů (tj. např. v souboru sice byly 2 osoby s těžce sníženou glomerulární filtrací, ale do kategorie nejvyššího rizika byly zařazeny již na základě anamnézy vaskulární choroby a tedy u položky „těžce snížená glomerulární filtrace“ je takto nula. Pokud by tedy bylo změněno pořadí kvalifikujících parametrů, byly by jejich prevalence o něco jiné, ale celkový počet v celé kategorii stejný). Zdaleka nejčastějším kvalifikujícím parametrem v obou kategoriích nejvyššího rizika činilo SCORE ≥ 10 .

Pokusili jsme se také v druhém kroku explorativně upravit četnost kategorií, pokud by místo aktuálních hodnoty SCORE byla použita jeho hodnota extrapolovaná na 60. rok života probandů (není uvedeno v tabulce). Zastoupení v kategorii „velmi vysoké rizika“ by tak stoupl jen zcela marginálně z 16,7 na 17,4 %, zatímco v kategorii s „vysokým rizikem“ z 36,8 na 42,9 % a s „mírně zvýšeným rizikem“ z 19,7 na 39,6 %; naopak kategorie nízkého rizika by prakticky kompletně (až na 1 probanda) vymizela.

Tab. 3 udává proporce osob, které při vyšetření náležitě splňovaly příslušný jednotlivý cíl prevence. Ve skupině s velmi vysokým rizikem více než 41 % probandů kouřilo, a naopak jen necelých 17 % splňovalo náležitě parametry tělesné konstituce. Náležitě kontrolovaný krevní tlak mělo asi 39 %, zatím předepsanou hodnotu LDL-cholesterolu dokonce jen asi 9 % vyšetřených probandů v nejvyšší kategorii rizika. Všech 6 hodnocených cílů prevence dosáhl fakticky v této skupině jen 1 hodnocený proband a alespoň 5 cílů o jen 9,5 % z nich.

V druhé hodnocené skupině (tj. s „vysokým“ rizikem, prostřední sloupec Tab. 3) prevalence kouření činila asi 16 % a náležitě kontrolovaný krevní tlak byl zjištěn u asi 58 % probandů. Předepsané kontroly LDL-cholesterolu dosahovalo asi 31 % subjektů. Počty dosažených léčebných cílů byly ve skupině s „vysokým rizikem“ vyšší, kde přinejmenším 5 jich splňovalo asi 48 % vyšetřených probandů. Dlouhodobá kontrola glukózového metabolismu, tj. $\text{HbA}_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$, ale hodnocená jen v podskupině pacientů s diabetem, činila 75 % a 81 % u osob s „velmi vysokým“ a „vysokým“ rizikem, respektive.

Analýzu adherence k doporučeným cílovým hodnotám jsme také ještě podle stejných principů zopakovali u podsouboru 724 osob ve věku 65 let a méně (není uvedeno v tabulce). Zjištěný stupeň adherence se ale v jednotlivých faktorech lišil od celého souboru jen dosti minimálně.

U osob „velmi vysokým rizikem“ (kterých bylo z podsouboru ve věku ≤ 65 let 9,5%) bylo 43,3% aktivních kuřáků, a naopak 42% reportovalo doporučenou fyzickou aktivitu. Dále jen 11,6% mělo parametry tělesné konstituce v doporučeném rozmezí (uvedeny jsou na Tab. 3), 44,9% náležitý krevní tlak a jen 2,9% dosáhlo náležité hodnoty LDL-cholesterolu. Celkem 52,2% bylo léčeno antihypertenzívy, 26,1% statinem a 64,3% diabetiků mělo v této kategorii náležitě kontrolovaný glykemický profil. V prostřední kategorii s „vysokým rizikem“ (v podsouboru ve věku ≤ 65 let jich bylo 33%), bylo 20,1% kuřáků, 34,3% uvedlo doporučenou fyzickou aktivitu, 11,7% mělo doporučenou fyzickou konstituci, 57,3% náležitý krevní tlak a 27,8% dosáhlo doporučené cílové hodnoty. Preskribce antihypertenzní medikace činila 42,7%, statinů 28,5 a 78,6% diabetiků v této kategorii mělo adekvátně kontrolovaný glykemický profil.

Diskuze

Předkládaná deskriptivní analýza poměrně uceleně objektivizuje skutečnou praxi v oblasti primární péči z hlediska prevence kardiovaskulárních chorob oproti tomu, jak by teoreticky měla vypadat (alespoň z hlediska současně platných Doporučení (2)) a přinejmenším naznačuje, jak je asi v obecné populaci distribuována do jednotlivých kategorií kardiovaskulárního rizika.

Jedinci s velmi vysokým rizikem

Tato první analyzovaná skupina představuje bezpochyby jedince s tou nejvyšší prioritou pro kardiovaskulární prevenci (2) a v našem souboru (založeném na obecné populaci) jich bylo překvapivě takřka 17%. Do této „nejtěžší“ kategorie bývali tradičně zařazováni jen pacienti s již manifestovanou vaskulární chorobou, počínaje ale 5. Doporučeními

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru a související parametry kardiovaskulárního rizika (průměr (SD) nebo proporce parametru)

n	898
věk (roků)	54,3 (12,4)
pohlaví (% mužů)	47,0
anamnéza vaskulární choroby ^a (%)	6,0
aktuální kouření (%)	22,5
udávaná fyzická aktivita (minuty/týden)	164 (218)
body mass index (kg/m ²)	28,1 (5,1)
body mass index ≥ 30 kg/m ² (%)	31,2
obvod pasu (cm)	96,7 (13,6)
zvýšený obvod pasu ^b (%)	53,9
systolický krevní tlak (mm Hg)	130,5 (16,9)
diastolický krevní tlak (mm Hg)	82,0 (9,7)
antihypertenziva (%)	33,0
ACEi nebo ARB (%)	20,3
hypertenze ^c (%)	52,2
celkový cholesterol (mmol/l)	5,20 (0,96)
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,06 (0,87)
HDL cholesterol (mmol/l)	1,55 (0,42)
triglyceridy (mmol/l)	1,30 (0,70)
hypolipidemika (%)	19,3
statiny (%)	17,6
glykemie nalačno (mmol/l)	5,41 (0,91)
HbA _{1c} (mmol/mol)	36,8 (5,9)
antidiabetika (%)	6,8
manifestní diabetes (%)	8,2
manifestní diabetes s dalšími riziky ^d (%)	2,0
kreatinin (μmol/l)	74,9 (16,1)
eGFR (kalkulovaná clearance) (ml/min)	90,5 (16,3)
eGFR 30–59 ml/min (%)	3,0
eGFR < 30 ml/min (%)	0,2
albuminurie (g/mol)	1,3 (14,4)
albuminurie > 30 g/mol (%)	4,2
index kotníkových tlaků (ABI) (poměr)	1,08 (0,09)
ABI < 90	2,8
SCORE ^e	4,4 (4,6)
SCORE ^e extrapolované na 60 let věku	3,7 (2,1)
SCORE ^e ≥ 10 (%)	11,7
SCORE ^e 5–9,9 (%)	23,2
SCORE ^e 1–4,9 (%)	35,2

ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin II (sartany), LDL – low-density lipoprotein, HDL – high density lipoprotein; HbA_{1c} – hemoglobin A_{1c} (glykovaný hemoglobin), eGFR – estimated glomerular filtration rate, ABI – ankle-brachial index,

^aakutní koronární syndrom nebo revaskularizace, ischemická cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin nebo sklerotické postižení v jiné lokalizaci

^b≥ 102 cm u mužů nebo ≥ 88 cm u žen

^csystolický ≥ 140 a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 či antihypertenzní léčba

^dalbuminurie > 30 g/mol, aktuální kouření, krevní tlak ≥ 180/110 mm Hg či celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l,

^ekalkulované riziko úmrtí v následujících 10 letech pomocí systému SCORE s použitím poměru celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu (viz Metodika)

Tab. 2. Rozdělení souboru do kategorií kardiovaskulárního rizika na základě 6. Společných evropských Doporučení (n (%))

Velmi vysoké riziko	150 (16,7%)
anamnéza vaskulární choroby	54 (6,0%)
ABI < 90	4 (0,5%)
manifestní diabetes s dalšími komplikujícími faktory	12 (1,3%)
těžce snížená glomerulární filtrace (eGFR < 30 ml/min)	0 (0%)
SCORE ≥ 10	80 (8,9%)
Vysoké riziko	330 (36,8%)
výrazně elevované jednotlivé rizikové faktory*	4 (0,5%)
manifestní diabetes bez dalších komplikujících faktorů†	42 (4,7%)
středně závažné snížení glomerulární filtrace (eGFR 30–59 ml/min)	12 (1,3%)
SCORE 5–9,9	156 (17,4%)
již zahájená hypolipidemická léčba	52 (5,8%)
již zahájená antihypertenzní léčba	64 (7,1%)
Mírně zvýšené riziko (SCORE 1–4,9)	177 (19,7%)
Nízké riziko (SCORE < 1)	241 (26,8%)

* krevní tlak ≥ 180/110 mmHg či celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l
 † definice ostatních faktorů je uvedena pod tab. 1 či v Metodice

(5) byla tato skupina redefinována a dosti zásadně rozšířena o další kvalifikující parametry. Jak vidno z našich dat, skupinu ve skutečnosti rozšířilo jen marginálně (asi o 0,5%), pokud jsme do ní přidali ještě i pacienty se sníženým ABI (což lze považovat již za průkaz ischemické choroby dolních končetin (12)), a asi by ještě o něco vzrostla, pokud bychom použili některou ze sofistikovanějších metod průkazu asymptomatické aterosklerózy (např. průkaz sklerotického plátu zobrazovací metodou či tzv. kalciové skóre, získané pomocí CT). Naopak její rozsah, alespoň v našem souboru, ale neovlivnila přítomnost závažné renální insuficience, která je rovněž jedním z kvalifikujících parametrů velmi vysokého rizika (resp. tito nemnozí pacienti zůstali „ukryti“ ve skupině anamnesticky manifestní vaskulární choroby). Tradičně byly za podobně rizikové, jako jsou pacienti s již manifestovanou vaskulární chorobou považováni diabetici, ale recentní definice „velmi vysokého rizika“ tuto podskupinu omezuje jen na diabetiky s orgánovými komplikacemi či dalšími komitativními rizikovými faktory (v praxi zejména kouření); takovýchto jedinců jsme v našem souboru našli také poměrně málo a k četnosti kategorie „přispěli“ jen dalšími 1,3%. Zcela zásadní se ale pro složení kategorie „velmi vysoké riziko“ nakonec ukázal kvalifikující faktor SCORE ≥ 10, kterýžto v našem souboru splňovalo takřka 9% všech probandů (oproti „jen“ 6% s již manifestovanou vaskulární chorobou).

Na základě našich dat je možno konstatovat, že na úrovni tzv. primární péče je skutečná realizace prevence kardiovaskulárního rizika, z hlediska adherence k definovaným principům a léčebným cílům v případě této skupiny s „velmi vysokým rizikem“ zcela nedostatečná. Jak se ukázalo, více než 41% pacientů v této kategorii kouří, což je o více než polovinu větší prevalence, než jaký je u nás populační průměr kouření (asi 25% v roce 2017 – viz zpráva Státního zdravotního ústavu, „Užívání tabáku v České republice“; www.szu.cz) či dokonce až 2krát více, než to bylo u pacientů po infarktu myokardu (19% u českých pacientů ve studii EUROASPIRE V z roku 2016/2017 (4)). Podobně „neradostně“ působí situace v kontrole hypertenze a dyslipidemie, kde náležité kontroly krevního tlaku (< 140/90 mm Hg) dosáhlo jen asi 39%, zatímco cílovou hodnotu LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l dokonce jen necelých 9% pacientů. Příkrý rozchod praxe a teorie poměrně dobře ilustruje fakt, všech 6 sledovaných preventivních principů, definovaných současnými Doporučeními, dosáhl ve skutečnosti 1 (!) pacient s „velmi vysokým rizikem“ ze 150 v naší studii vyšetřených.

O příčinách této situace je možno jenom spekulovat, ale jednou z nich bude asi obecně špatná percepce skutečné výše kardiovaskulárního rizika ve skupině ještě asymptomatických osob (zřejmě jak ze strany pacientů, tak i jejich ošetřujících lékařů). Toto lze dokumentovat, pokud předložená data srovnáme s výsledky studie EUROASPIRE (3). Na rozdíl této analýzy, soubor studie EUROASPIRE zahrnuje výhradně pacienty po infarktu či koronární revascularizaci, ale z hlediska rizikosti (či přinejmenším priorit prevence) je vlastně srovnatelný se skupinou „velmi vysoké riziko“ této studie. Již jen z hlediska preskripce základní farmakoterapie se však zcela zásadně liší, antihypertenzní léčbu při vyšetření v letech 2016/2017 (EUROASPIRE V) užívalo v českém souboru takřka 99% pacientů (v souboru této studie to bylo jen asi 63%), statiny 92% (oproti jen 36%) atd.; markantní rozdíl byl ale i v kontrole těchto faktorů, kdy v EUROASPIRE V dosáhlo cílové hodnoty krevního tlaku a LDL-cholesterolu 50,7% a 48%, zatímco v této studii jen asi 39% a 9%, resp. (a neméně markantní rozdíl v prevalenci kouření je již popsán výše). Za jednu z hlavních příčin rozdílu v náležité kontrole kardiovaskulárního rizikového profilu mezi osobami již po manifestaci ischemické choroby srdeční a těmi s podobně velmi vysokým rizikem, ale ještě asymptomatickým (nemanifestovaným) je tedy zřejmě fakt, že druhá skupina si svého rizika není vědoma či si ho spíše nepřipouští. To je samozřejmě velmi paradoxní, neboť univerzálně platí, že vždy je lepší chorobě předejít než jí následně být sebedokonaleji léčit.

Jedinci s vysokým rizikem

Tato skupina, ve starších doporučeních označována jako „asymptomatic high-risk“, také zaznamenala poměrně zásadní redefinici (viz Tab. 2) a byla v našem vzorku obecné populace zastoupena nejpočetněji mezi ostatními kategoriemi rizika (takřka 37%). Pokud se opět podíváme na faktory, které k zařazení do této kategorie kardiovaskulárního rizika vedly, zjistíme, že první z faktorů, tj. „výrazně elevované jednotlivé rizikové faktory“, má v praxi již jen zcela okrajový význam (pravděpodobně protože takto postižení jedinci již byli zachyceni systémem primární péče dříve a adekvátně zaléčeni). Podobně dosti málo prevalentní je parametr „mírná až středně významnou renální insuficience“ (tj. eGFR 30–59 ml/min čili stadium III dle KDOQI klasifikace), který byl nalezen jen u 1,3% jedinců. Již významnější kvalifikátor „vysokého rizika“ před-

stavuje manifestní diabetes (bez dalších komplikujících faktorů). Zdaleka nejdůležitějším se ale ukázalo opět SCORE (v tomto případě mezi 5–9,9), které do této skupiny kvalifikovalo více než 17 % všech analyzovaných probandů. V naší studii jsme k přiřazení jedince do kategorie vysokého rizika použili i 2 další „kontroverznější“ kvalifikační parametry, tj. již zahájenou antihypertenzní nebo hypolipidemickou léčbu. Je fakt, že současná Doporučení (2) vysloveně tyto faktory v definici „vysokého rizika“ nepoužívají a že u našich probandů vlastně neznáme přesně okolnosti, za jakých byla tato léčba zahájena. Na druhé straně, Doporučení na jiném místě předpokládají, že farmakologická léčba bude zahájena až u jedinců s „vysokým rizikem“, zatím pro nižší kategorie („mírně zvýšené“ nebo „nízké“ riziko) jsou doporučována jen nefarmakologická, režimová opatření; čili přítomnost léčby jedince kvalifikuje jaksi nepřímo a „automaticky“. Také třebaže léčba u těchto jedinců nemusela být vždy zahájena zcela v souladu s principy v Doporučeních, pravděpodobně k ní vedly dobré klinické důvody. Hlavně ale, pokud již zahájena byla, měla by být vedena náležitým způsobem. Domníváme se tedy, že i tito jedinci do kategorie „vysokého rizika“ patří, resp. by měli splňovat doporučené cílové hodnoty pro tuto kategorii.

Klíčovou otázkou předložené analýzy bylo, jak důsledně je kontrolován rizikový profil právě v této prostřední kategorii, tj. „vysoké riziko“.

Celkově je možno konstatovat, že adherence k základním principům kardiovaskulární prevence je v této skupině znatelně lepší, než je tomu v nejvyšší kategorii. Např. aktivních kuřáků bylo v této kategorii více než 2,5krát méně (asi 16 oproti 41 %), což je ale dáno také tím, že kouření daného jedince dosti automaticky posouvá směrem k vyššímu riziku. Paradoxně zase kuřáků bylo v této prostřední kategorii dokonce o něco méně než v nejméně rizikové skupině – toto je ale zase vysvětlitelné zásadně odlišnou věkovou skladbou obou skupin (je známo, že prevalence kuřáckého habitusu s věkem klesá). Na druhé straně, i kontrola hypertenze byla ve střední skupině rizika dosti zásadně lepší (takřka o polovinu), než tomu bylo ve skupině s „velmi vysokým rizikem“, a to přestože antihypertenzní medikace již byla zahájena v dosti podobném procentu osob. Důvod asi nebude tentokrát ve věkovém rozdílu (který nebyl velký), ale spíše v dalších komorbiditách vedoucích k obtížněji dosažitelné kontrole. Roli může hrát i vyšší zastoupení žen v méně rizikové kategorii (je známo, že ženy např. obecně vykazují lepší adherenci k léčbě a mají i ve stejném věku příznivější vlastnosti kardiovaskulárního aparátu než muži, vedoucí opět k lepší léčebné odpovědi). Mnohonásobně lepší se ve střední skupině rizika jeví kontrola hypercholesterolemie (při opět velmi podobné preskripci hypolipidemik), toto je ale z největší části dáno méně striktní cílovou hodnotou. Pokud sjednotíme po obě

Tab. 3. Adherence k doporučeným principům kardiovaskulární prevence v jednotlivých podskupinách rizika

	Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Nízké či mírně zvýšené riziko
Kouření			
abstinance od tabáku v jakékoliv formě	58,7	83,9	79,2
Fyzická aktivita			
≥ 150 min alespoň mírně zvýšené aerobní zátěže týdně	38,0	32,7	41,4
Tělesná konstituce			
BMI v rozmezí 20–25 kg/m ²	16,7	17,0	38,8
obvod pasu < 94 cm u mužů či < 80 cm u žen	18,7	19,7	49,5
oba tyto parametry	12,7	13,3	31,6
Krevní tlak			
< 140/90 mm Hg	39,3	58,2	79,2
Lipidy			
LDL < 1,8 mmol/l	8,7	-	-
LDL < 2,6 mmol/l	-	30,8	-
LDL < 3 mmol/l	-	-	48,6
triglyceridy < 1,7 mmol/l [#]	65,3	76,0	85,4
HDL > 1,0 mmol/l u mužů či 1,2 mmol/l u žen [#]	89,3	85,4	91,6
Diabetes			
HbA _{1c} < 53 mmol/mol [†]	75,0	81,0	-
Počty splněných „cílů“[‡]			
všechny	0,7	2,5	7,9
pět	9,5	45,4	23,3
čtyři	36,7	22,2	36,1
tři	34,0	19,3	23,3
dva	17,7	9,3	8,9
jeden	1,4	1,4	0,5
Udávaná chronická medikace			
antihypertenziva	62,7	61,2	-
ACEi nebo ARB	32,7	40,3	-
hypolipidemika	39,3	34,6	-
statiny	36,0	31,5	-
antidiabetika	17,3	10,6	-
Základní charakteristiky			
věk (SD)	66,2 (6,8)	60,3 (9,2)	45,3 (9,4)
pohlaví (% mužů)	71,3	47,3	38,0

[#] parametr již není považován za léčebný cíl, ale jen indikátor nižšího kardiovaskulárního rizika

[†] vztaženo pouze k počtu pacientů s manifestním diabetem

[‡] tj. abstinence od tabáku, předepsaná fyzická aktivita, oba parametry tělesné konstituce současně, náležitý krevní tlak, LDL podle příslušné kategorie rizika a náležitého HbA_{1c} v případě přítomnosti diabetu

skupiny cílové hodnoty na LDL-cholesterol $< 2,6$ mmol/l, bude rozdíly v adherence dosti minimální (asi 31 % u skupiny s „vysokým rizikem“ oproti 27 % s „velmi vysokým rizikem“); toto také naznačuje, že v praxi není celkové riziko pacienta při dávkování hypolipidemické léčby příliš zohledňováno.

Nemáme mnoho možností, s čím naše výsledky s hlediska adherence k doporučeným principům u osob s „vysokým rizikem“ porovnat, ať již v čase nebo napříč populacemi. Naše analýza z roku 2010 (13) ukázala na podobných datech osob s asymptomaticky zvýšeným kardiovaskulárním rizikem dosti podobnou adherenci k cílové hodnotě LDL-cholesterolu (asi 30 oproti současným 31 %), o něco málo lepší kontrolu krevního tlaku (asi 63 oproti 58 %), ale zase naopak násobně vyšší frekvenci kouření (asi 52 oproti 18 %) – byla by jistě dobrá zpráva, kdyby se situace alespoň v tomto ukazateli skutečně měnila. Klinickou praxí u ještě asymptomatických osob s vysokým rizikem se také zabývala jedna z větví projektu EUROASPIRE IV (14) (provedeno bylo v několika evropských zemích, Česká republika ale mezi nimi nebyla), i když výběr byl odlišný od naší studie (nejednalo se o náhodný vzorek obecné populace, ale pouze o osoby, u nichž již byla zahájena léčba hypolipidemiky, antihypertenzivy nebo antidiabetiky). Adherence k doporučeným principům prevence byla podobná, jako tomu bylo v naší analýze. Asi 17 % vyšetřených subjektů kouřilo, 64 % bylo centrálně obézních; 54 % pacientů celkově dosáhlo cílové hodnoty krevního tlaku a z těch léčených hypolipidemiky jen 33 % dosáhlo cílové hodnoty LDL-cholesterolu (zatímco mezi neléčenými to nebylo ani 11 %). Dost podobné výsledky ukázala i již starší studie EURIKA (2009), která zařadila v 12 evropských zemích více než 7 600 subjektů sice bez manifestní vaskulární choroby, ale již s alespoň jedním rizikovým faktorem. Např. adherence k doporučenému cílovému tlaku zde opět nebyla vyšší než 39 %, zatím k cílové hodnotě LDL-cholesterolu (tentokrát < 3 mmol/l) jen 42 %. Při srovnání s podobně zaměřenými studiemi tedy můžeme konstatovat, že situace u nás není zásadně odlišná od ostatních evropských populací a že se ani v čase nijak zásadně nezlepšuje.

Limitace studie

Základním problémem každého epidemiologického průzkumu je reprezentativnost jeho výsledků, tj. nakolik se přibližují obecné situaci v dané populaci. Jakkoliv náš soubor vycházel primárně z dobře balancovaného náhodného výběru, jeho reprezentativnost je pochopitelně limitována respondencí vyzvaných probandů k vyšetření. Je celkem důvodně předpokládáno, že k screeningovému vyšetření se dostávají převážně osoby s relativně vyšším zájmem o své vlastní

zdraví, a tudíž i obvykle lepším rizikovým profilem. Navíc ve většině v posledních letech realizovaných epidemiologických průzkumů je možno celosvětově sledovat zřetelný trend ke klesající respondenci (tato hodnota přes 60 %, dříve považovaná za základní podmínku jakéhokoliv epidemiologického průzkumu se postupně prakticky stala minulostí), což výše popsany jev ještě zesiluje. Vyšetření také proběhlo městské aglomeraci s dobrou dostupností všech stupňů zdravotní péče. Lze tedy předpokládat, že klinická realita bude asi ještě o něco (a možná dosti zásadně) horší.

Naše analýza také zahrnuje i osoby ve věku 65–75 let, což samozřejmě do určité míry výsledky ovlivňuje. Je fakt, že tato věková skupina je díky vyšší respondenci v našem souboru relativně bohatěji zastoupená (20,4 % z celého souboru) než ty ostatní a samozřejmě zejména četnost kategorie s „velmi vysokým rizikem“ to takto posouvá směrem nahoru. Na druhé straně, zjištěná adherence k léčebným cílům nebyla u mladších osob zásadněji jiná, než tomu bylo v celém souboru a v každém případě, obecné principy kardiovaskulární prevence jsou na věku v podstatě nezávislé.

Z technických důvodů jsme dále nijak neobjektivizovali nutriční zvyklosti pacientů, jakkoliv tento faktor by jistě měl být nedílnou součástí kardiovaskulární prevence (a o jehož úrovni v obecné populaci bychom si asi neměli činit iluze).

Závěry pro praxi

Souhrnně lze na základě našich zjištění konstatovat, že v mnoha aspektech se skutečná úroveň kardiovaskulární prevence na primární úrovni ani nepřibližuje svým teoretickým principům. Jakkoliv po roce 1989 v naší populaci soustavně klesá kardiovaskulární mortalita, tento pokrok lze z velké části připsat na vrub péče u osob s již manifestovanou ischemickou chorobou srdeční a dále hlavně pak technologickou změnou ve výrobě potravin, vedoucí ke snížené konzumaci zejména nasycených tuků (15). Pokud budeme tedy v praxi opomíjet ještě asymptomatické osoby, ale již s vysokým individuálním rizikem, připravíme se tak o velkou část potenciálu ke zlepšení zdravotního stavu naší populace.

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory Agentury zdravotnického výzkumu Ministerstva zdravotnictví (granty 17-29520A a 15-27109), fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 260 393) a Výzkumného programu PROGRES Univerzity Karlovy (projekt Q39). Naše díky patří také všem dalším spolupracovníkům, ať již sestřám, laborantkám či technickému personálu, kteří v těchto i minulých letech participovali na vyšetřovacím programu projektu postMONICA a jeho dalším sledování.

LITERATURA

1. Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300–1331.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: np1–np96.
3. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 2047487318825350.
4. Mayer O, Bruthans J, Rycheká M. Změny úrovně sekundární prevence ischemické choroby srdeční mezi lety 1995 a 2017. *Vnitř Lék* 2018; 64: 1190–1199.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.

6. Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 2010; 211: 676–681.
7. Cífková R, Skodová Z, Lanska V, et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. *J Hypertens* 2004; 22: 1479–1485.
8. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006; 9: 755–762.
9. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–830.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.

11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
12. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1621.
13. Mayer O, Cífková, Renata, Filipovský J, et al. Prevalence asymptomatic vysokého rizika kardiovaskulárních chorob ve vzorku obecné české populace a adherence k doporučeným cílovým hodnotám sekundární prevence. *Prakt Lek* 2010; 90: 5.
14. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 2007–2018.
15. Bruthans J, Cífková R, Lanska V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 829–839.

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...

Čo sa skrýva za autoinflamáciou?

Katarína Hrubíšková¹, Miloš Jeseňák^{2,3}, Juraj Payer¹

¹Centrum pre periodické horúčky V. internej kliniky LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

²Centrum pre periodické horúčky Kliniky detí a dorastu JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³Centrum pre periodické horúčky Kliniky pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Autoinflamačné ochorenia predstavujú skupinu porúch odlišných od autoimunitných ochorení, infekcií a malignít. Sú charakteristické atakmi neprovokovaného neinfekčného zápalu. Kľúčovou črtou je dysregulácia vrodenej imunity s nadprodukciou prozápalových cytokínov. Najlepšie opísanou skupinou sú monogénové autoinflamačné ochorenia. Môžu sa prejavovať rekurentnou horúčkou, atakmi sérozitídy, bolesťami kĺbov a svalov a kožnými exantémami.

Kľúčové slová: autoinflamačné ochorenie, inflamazóm, periodická horúčka, vrodená imunita.

What is hidden behind autoinflammation?

Autoinflammatory diseases represent a group of disorders that are distinct from autoimmune diseases, infections and malignancies. They are characterised by attacks of unprovoked noninfectious inflammation. A key feature of autoinflammatory diseases is dysregulation of innate immune system and overproduction of pro-inflammatory cytokines. The best-characterized group of autoinflammatory diseases arises from mutations in single genes. They are typically manifested by recurrent attacks of fever and serositis as well as arthralgia, myalgia and skin exanthema.

Key words: autoinflammatory disease, inflammasome, periodic fever, innate immunity.

Úvod

V ostatných rokoch sa čoraz viac dozvedáme o procese autoinflamácie. Tento proces sa netýka iba skupiny raritných ochorení z oblasti periodických horúčok, ale ukazuje sa, že je účastný aj patogenézy tak rozšírených ochorení ako je ateroskleróza, diabetes mellitus 2. typu, obezita, Crohnova choroba a sarkoidóza. Autoinflamačné ochorenia, ktorých klinickým prejavom môže byť okrem iného aj periodická horúčka alebo ataky neindukovaného zápalu, ktoré sa laboratórne javia ako „infekčné“, sa tým okrem iného začlenili do diagnostického algoritmu recidivujúcich febrilit, resp. atakov zápalu, ktoré predstavujú častý problém internistickej praxe. V súčasnej dobe sa tieto ochorenia stávajú terčom záujmu pre narastajúci záchyt nielen u predisponovaných etník a tiež pre neustále sa rozširujúce spektrum vedomostí o ich podstate. V článku sa venujeme skupine ochorení, u ktorých je známa genetická podstata ochorenia.

Autoinflamácia

V roku 1999 prvýkrát v časopise Cell objavil pojem „autoinflamačný“ a bol použitý na opis skupiny ochorení, ktoré sa líšili od autoimunitných

chorôb a boli pre ne typické epizódy zápalu spôsobeného dysreguláciou vrodenej časti imunitného systému bez účasti autoreaktívnych T-lymfocytov alebo autoprotílátok (1). Dnes za autoinflamačné ochorenia (Autoinflammatory Diseases – AID) považujeme skupinu geneticky rozdielnych, ale klinicky podobných ochorení prejavujúcich sa opakovanými atakmi zápalu s alebo bez sprievodnej horúčky, kožným výsevom, sérozitídou, lymfadenopatiou a postihnutím muskuloskeletálneho systému. Tieto ochorenia svojimi klinickými a laboratórnymi prejavmi môžu pripomínať infekčné alebo autoimunitné choroby alebo môžu mať črty typické pre alergické ochorenia (reakcia na vonkajší podnet, napr. chlad), ale nedá sa u nich dokázať ani infekcia, ani prítomnosť autoprotílátok, antigén špecifických T-lymfocytov alebo IgE mediovaného zápalu (2). Autoinflamačné ochorenia sú poruchami nešpecifickej, vrodenej imunity a do zápalového procesu sa zapájajú predovšetkým neutrofil, makrofág a monocyt. Kľúčovú úlohu v patofyziológii hrá neadekvátna cytokínová odpoveď, a to najmä nadprodukcia IL1 β . Zápalová odpoveď je systémová a postihuje konkrétne tkanivá, ako je koža, kĺby, spojovka a serózne blany (pleura, peritoneum, perikard) (2).

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Hrubíšková, katarina.hrubiskova@ru.unb.sk

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(3): e13–e21

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2019

Klinické spektrum príznakov týchto ochorení je veľmi variabilné a existuje viacero klasifikácií a delení. Na základe dominantných príznakov možno tieto choroby rozdeliť na hereditárne syndrómy periodických horúčok (obvykle spojené s poruchou funkcie inflamazómu – napr. familiárna stredomorská horúčka), idiopatické febrilné syndrómy (napr. Stillova choroba, Schnitzlerovej syndróm), granulomatózne ochorenia (napr. Blauov syndróm, Crohnova choroba), pyogénne choroby (napr. PAPA syndróm – Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne), autoinflamačné ochorenia kože a kostí (napr. chronická rekurentná multifokálna osteomyelitída, SAPHO syndróm – Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis), metabolické ochorenia (napr. dna, diabetes mellitus 2. typu), komplementopatie (napr. atypický hemolyticko-uremický syndróm), vaskulitické syndrómy (napr. Behçetova choroba), makrofágy-aktivujúci syndróm a ostatné ochorenia a stavy s rysmi autoinflatácie.

Pôvodne sa do tejto skupiny zaraďovali hereditárne rekurentné horúčky ako je familiárna stredomorská horúčka (Familiar Mediterranean Fever – FMF) a periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS). Neskôr sa do skupiny priradili aj hyperimmunoglobulinémia D (deficiencia mevalonátkinázy) s periodickou horúčkou a skupina kryopyrinopatií (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome – CAPS). Ešte neskôr sa spektrum ochorení rozšírilo o Blauov syndróm, Majeedov syndróm, DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist) a PAPA syndróm, ktorých dedičnosť sa riadi mendelejevskými pravidlami. Zaraďujeme sem aj ochorenia s nejasným genetickým základom ako je PFAPA (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis syndrome), Behçetovu, Stillovu a Crohnovu chorobu a získané autoinflamačné ochorenia ako je Schnitzlerovej syndróm (3). Prehľad monogénových ochorení je uvedený v Tab. 1.

Existujú dôkazy, že rovnaký patogenetický mechanizmus, ktorý je zodpovedný za aktiváciu nešpecifickej imunity u vrodených autoinflamačných ochorení, môže zohrávať úlohu vo viacerých, široko sa vyskytujúcich multifaktoriálnych ochoreniach ako je diabetes mellitus 2. typu, dna a ateroskleróza. Zohľadňujúc túto skutočnosť, by sme mali autoinflamačné ochorenia definovať ako poruchy spôsobené abnormálne zvýšenou neindukovanou zápalovou aktivitou mediovanou predovšetkým bunkami a molekulami nešpecifickej imunity so zjavnou predispozíciou (3). Vo svetle tohto nového konceptu sa aj starnutie javí ako autoinflamačný proces. V priebehu starnutia dochádza k zhoršeniu funkcií adaptívnej imunity – hovoríme o fenoméne imunosenescencie,

pričom vrodené imunitné mechanizmy sa aktivujú a spôsobujú charakteristický proinflamačný profil nazývaný „inflammaging“ (4).

Patogenéza metabolických ochorení ako je diabetes mellitus 2. typu, obezita, ateroskleróza a dna je teda viazaná na existenciu chronického zápalu. Ako mediátory tohto zápalu boli identifikované cytokíny IL1 β a IL18 – produkty aktivovaného inflamazómu (viď nižšie). V štúdiu CANTOS sa ukázalo, že ovplyvňovanie IL1 β mediovaného zápalu redukuje riziko srdcových príhod u pacientov s predchádzajúcou históriou srdcového infarktu a hladinami vysoko citlivého CRP viac ako 2 mg/l. U týchto pacientov bola zaznamenaná znížená incidencia pľúcneho karcinómu. Pri blokáde týchto potentných zápalových cytokínov musíme zobrať do úvahy aj skutočnosť, že sa môže zvyšovať výskyt závažných a potenciálne fatálnych infekcií a sepsy (5).

Všetky štyri najdlhšie známe autoinflamačné ochorenia (FMF, TRAPS, HIDS a CAPS) zdieľajú spoločnú črtu a tou je dobrá odpoveď na blokádu IL1 β . Superrodina interleukínu 1 zahŕňa 11 cytokínov, ktoré sa spolu s IL1 β zapájajú do patogenézy autoinflamačných ochorení.

Existujú aj autoinflamačné ochorenia, v ktorých patogenéze hrá kľúčovú úlohu IL18. Jeho excesívna produkcia vzniká v súvislosti s gain-of-function mutáciou v géne NLRP3 a vo fenotype pozorujeme enterokolitídu a syndróm aktivácie makrofágov. Ochorenie bolo opísané u 4 pacientov z 2 rodín (6).

Klinický obraz autoinflamačného ochorenia môže vyvolať aj chronická nadprodukcia interferónov typu I. Skupinu týchto ochorení zastrešuje pojem Interferónom mediované autoinflamačné ochorenia (IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases – IMAD). Zaraďujeme sem Aicardi-Goutièrov syndróm a syndróm PRAAS.CANDLE (Proteasome-associated Autoinflammatory Syndrome.Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature). Zaujímavé je, že nadprodukcia interferónov môže vyvolať klinický fenotyp autoinflamačného ochorenia alebo viesť ku prelomeniu imunitnej tolerance, čo je typická črta klasických autoimunitných ochorení. V roku 2006 bolo navrhnuté tzv. kontinuum imunologických ochorení (Immunological Disease Continuum – IDC) s cieľom klasifikovať zápalové ochorenia podľa ich autoimunitnej alebo autoinflamačnej povahy. Na jednom konci spektra stoja monogénové autoimunitné ochorenia (napr. autoimunitný polyglandulárny syndróm typ I – tzv. APECED syndróm, IPEX – Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked) a na opačnom monogénové autoinflamačné ochorenia (napr. FMF,

Tab. 1. Prehľad monogénových autoinflamačných ochorení

Monogénové autoinflamačné ochorenie	Typ dedičnosti	Gén.proteín	Prevalencia (podľa www.orpha.net)
Familiárna stredomorská horúčka	recesívny, pseudo autozómovo dominantný	MEFV.pyrín	1–5.10 000
Periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom	dominantný	TNFRSF1A.TNF receptor 1	neznáme
Hyper IgD syndróm	recesívny	MVK.mevalonátkináza	neznáme
Periodický syndróm asociovaný s kryopyrínom	dominantný	NLRP3.kryopyrín	< 1.1 000 000
Deficiencia antagonistu receptoru pre IL1	recesívny	IL1RN.antagonista receptoru pre IL-1	< 1.1 000 000
Majeedov syndróm	recesívny	LPIN2.LPIN2	< 1.1 000 000
Syndróm pyogénnej artritídy, pyoderma gangrenosum a akné	dominantný	PSTPIP1.PSTPIP1	< 1.1 000 000
Blauov syndróm	dominantný	NOD2.CARD15	< 1.1 000 000

TRAPS, CAPS). Príkladom ochorenia, ktoré má črty ako autoimunitného, tak autoinflatného ochorenia, je napr. reumatoidná artritída (7).

Napriek pokračujúcemu výskumu v oblasti genetickej podstaty autoinflatných ochorení, stále zostáva veľká populácia pacientov, predstavujúca dokonca 50–60 %, u ktorých sa nepodarilo identifikovať patogenetickú mutáciu v génoch zapojených do autoinflatácie (8). S touto skutočnosťou sa stretávame predovšetkým v dospeljej populácii pacientov. Príčinou môže byť tzv. somatický mozaicizmus. Ten je definovaný ako prítomnosť 2 geneticky odlišných populácií buniek v rámci jedného jedinca. Mutácia v tomto prípade vzniká po vzniku zygoty a môže postihovať určitú časť alebo podskupinu buniek (9). Tanaka vo svojej štúdií identifikoval somatický mozaicizmus ako príčinu syndrómu CINCA u 18 z 26 pacientov, ktorých vzorky boli pri konvenčnom Sangerovom sekvenovaní bez nálezu mutácie (10). Nájsť a diagnostikovať pacientov so somatickým mozaicizmom v každodennej praxi je výzvou. Títo pacienti majú variabilné príznaky a symptómy. Okrem toho identifikácia somatického mozaicizmu je technicky a finančne náročný proces.

Inflatazóm

Vrodená imunita je charakteristická svojou „nešpecifickosťou“ a schopnosťou rýchlej odpovede. Nešpecifický imunitný systém rozpoznáva a rýchlo reaguje na približne 1 000 konzervovaných proteínov a nukleových kyselín. Tieto tzv. molekulárne vzorce patogénnosti mikroorganizmov (Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMP) – napr. lipopolysacharid alebo peptidoglykán – sú biochemicky odlišné od proteínov hostiteľa, ktorý ich identifikuje pomocou receptorov skupiny Toll (Toll-like receptors) na povrchu bunky.

Existujú aj molekulárne vzorce nebezpečnosti či ohrozenia (Damage Associated Molecular Patterns – DAMP). V bunke tak fungujú napr. ATP (adenozíntrifosfát) alebo kryštalizovaná kyselina močová. Sú rozpoznávané intracelulárnymi receptormi známymi ako NLR (NOD like Receptors).

Kľúčové postavenie v patogenéze autoinflatácie má inflamazóm. Tento termín použili prvýkrát Martinon et al (2006) a súbežne s ním Srinivasula et al v roku 2002 a označuje cytoplazmatický multiproteínový komplex, ktorý vzniká po rozpoznaní molekúl ohrozenia (DAMP) vnútrobunkovými receptormi skupiny NLR (2). Každý inflamazóm je tvorený senzorovým proteínom (zo skupiny NLR alebo nonNLR) a efektorovým proteínom (kaspáza 1 tiež známa ako IL1 konvertujúci enzým) (2). V niektorých modeloch sú zahrnuté aj šaperóny (napr. proteíny teplotného šoku), ktoré stabilizujú proteínové interakcie. Väčšina inflamazómov obsahuje aj adaptorový proteín známy ako ASC (Apoptosis Associated Speck like Protein Containing a CARD). Ten vedie k rýchlej tvorbe helikálnych a vláknitých štruktúr, ktoré sú pozorovateľné mikroskopom vo vnútri cytoplazmy alebo aj v extracelulárnom priestore, z čoho vyplýva možnosť ich vplyvu na susediace bunky (2).

Po aktivácii sa inflamazóm viaže na prokaspázu 1 a spúšťa jej autokatalytické štiepenie na podjednotky (11). Aktivovaná kaspáza okrem iného štiepi tiež pro-IL1 β na IL1 β , pro-IL18 na IL18, ktorý indukuje sekréciu IFN γ (interferón γ) a aktiváciu NK (natural killer) buniek (12), štiepenie a inakti-

váciu IL33 (13), fragmentáciu DNA a tvorbu pórov v bunkovej membráne (14), inhibíciu glykolytických enzýmov (15), aktiváciu biosyntézy lipidov (16) a sekréciu mediátorov reparácie tkaniva. Aktivácia inflamazómu vedie tiež k typu bunkovej smrti, ktorá sa nazýva pyroptóza (17). Pri pyroptóze kaspáza 1 štiepi výkonný proteín Gasdermin D, ktorý je zodpovedný za tvorbu pórov v bunkovej membráne a uvoľnenie prozápalových cytoínov IL1 β a IL18. Definitívnym výsledkom aktivácie inflamazómu je akútny zápal mediovaný potentnými cytokínmi IL1 β a IL18 a pyroptotická smrť bunky, ktorá tiež prispieva k lokálnemu zápalu v tkanive (18).

Každá DAMP molekula spúšťa tvorbu inflamazómu iného zloženia. NLRP1 spôsobuje citlivosť makrofágov voči toxínu antraxu. Aktivácia oligomerizácie NLRP3 môže byť spustená veľkým počtom podnetov – nízkou koncentráciou intracelulárneho draslíka (19), vírusom chrípky (20), gonokokom (21), bakteriálnymi toxínmi (22) a najmä kryštalickými endogénnymi molekulami (cholesterol, urát sodný) (23). Anorganické častice ako sú oxid titaničitý, oxid kremičitý a azbest tiež vyvolávajú odpoveď inflamazómu (24). Toxíny spôsobujúce perforáciu bunkovej membrány vedú k influxu kálie a toxínov do bunky a priamo aktivujú NLRP3 (25). NLRC4 je aktivovaný baktériami. Mimo rodiny NLR stojí inflamazóm AIM2 (Absent In Melanoma 2), ktorý rozpoznáva cudziu DNA (vírusová, bakteriálna, aberantná hostiteľova DNA).

Mutácie v génoch, ktoré kódujú komponenty inflamazómu, vedú ku hyperaktivácii alebo konštantnej aktivácii inflamazómu v neprítomnosti typických spúšťačov (2).

Monogénové ochorenia

Monogénové ochorenia spadajúce pod klasické periodické horúčky sú najdlhšie známe a najlepšie charakterizované z celej skupiny autoinflatných syndrómov. Prinášame krátku informáciu o jednotlivých ochoreniach.

Familiárna stredomorská horúčka

Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever – FMF) je autozómovo recesívne, event. pseudo-autozómovo dominantne dedičné ochorenie opísané v roku 1958 a patrí medzi najčastejšie periodické horúčky na svete. Jej vysoký výskyt je viazaný na etnický pôvod z oblasti Stredomoria (Arabi, Turci, aškenázski Židia, Arméni), ale opisuje sa aj u jedincov kaukazskej populácie alebo v akejkoľvek inej etnickej skupine (3). Prvé publikácie o pacientoch identifikovaných v Českej a Slovenskej republike pochádzajú od prof. Šedivej a doc. Dallosa z roku 2014 (26–28). Ochorenie je spôsobené mutáciou v géne MEFV, ktorý

Tab. 2. Tel Hashomer kritériá pre familiárnu stredomorskú horúčku

veľké kritériá	opakované horúčky sprevádzané peritonitídou, synovitídou alebo pleuritídou amyloidóza typu AA bez inej predisponujúcej príčiny priaznivá odpoveď na liečbu kolchicínom
malé kritériá	opakované horúčky erysipeloidný erytém FMF u príbuzného
Definitívna diagnóza = 2 veľké kritériá alebo 1 veľké a 2 malé kritériá	
Pravdepodobná diagnóza = 1 veľké a 1 malé kritérium	

bol objavený v roku 1997. Gén MEFV je lokalizovaný na 16. chromozóme a kóduje bielkovinu nazývanú pyrín.marenostrín, ktorá je exprimovaná najmä v neutrofiloch, eozinofiloch, monocytoch a dendritových bunkách. Typickými prejavmi FMF sú opakujúce sa ataky febrilit a sérozitíd. Jeden atak trvá od niekoľkých hodín do niekoľkých dní a medzi atakmi je pacient asymptomatický. Väčšina pacientov máva bolesti brucha, ktoré sú spôsobené sterilnou peritonitídou a patria medzi kľúčové príznaky FMF. Druhým typickým prejavom je bolesť na hrudníku viazaná na jednostrannú pleuritídu alebo perikarditídu (3). Vyskytuje sa aj zápalové postihnutie kĺbov a exantém na koži (pripomínajúci erysipelas a lokalizovaný na dolných končatinách, obvykle perimaleolárne). Akútny atak sa spája so vzostupom koncentrácie reaktantov akútneho zápalu, pričom aj medzi atakmi môže pretrvávajúť subklinický zápal s nadprodukciou amyloidu A (29). Pred vznikom ataku sa objavujú prodrómy zahŕňajúce diskomfort v neskôr postihnutej časti tela, zvýšenú iritabilitu, závrate, zmeny chuti do jedla, zmeny zmyslového vnímania a akcentáciu celotelovej únavy. Historicky diagnózu pomáhali potvrdiť tzv. Tel Hashomer kritériá, uvedené v tab. 2 (30). Pre krajiny Európy s nízkym výskytom FMF nie sú však tieto kritériá dostatočne senzitivne a praktickejšie sa javia byť kritériá EuroFever registra (Tab. 3). Najväčšie ohrozenie pre pacienta, najmä neliečeného, predstavuje rozvoj amyloidózy. Liekom prvej voľby je kolchicín v dávke 1–2,4 mg denne. Pri rezistencii na kolchicín alebo jeho nedostatočnej účinnosti je ďalším terapeutickým krokom blokáda IL1 β (napr. kanakinumab – monoklonová protilátka proti IL1 β , anakinra – antagonist receptoru pre IL1, riloncept – fúzny receptorový proteín proti IL1 β). Prehľad charakteristík biologík proti IL1 β je uvedený v Tab. 4 (31). Zo všetkých uvedených molekúl má len kanakinumab v SPC uvádzanú indikáciu na liečbu FMF.

TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome)

Periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS) sa pôvodne označoval ako Familial Hibernian Fever. Môže sa prejavovať v ktoromkoľvek veku, ale väčšina pacientov má príznaky od detstva. Ataky sú v porovnaní s FMF dlhšie a dlhšie býva aj bezpríznakové obdobie medzi nimi – môže trvať aj niekoľko mesiacov. Typický atak sa prejavuje horúčkou, sťahovavým erytémom, opuchmi a zápalom kĺbov a svalov. Pridružujú sa sérozitídy (bolesti brucha), konjunktivitída a uveitída. Diagnóza sa stanovuje na základe typického klinického obrazu a môže sa doplniť dôkazom mutácie v TNFSR1A géne (12. chromozóm). Dedičnosť je autozómovo dominantná. Laboratórne nachádzame nešpecifické známky zápalovej reakcie – zvýšený C-reaktívny proteín, zrýchlenú sedimentáciu erytrocytov, miernu aktiváciu komplementu. Ataky TRAPS väčšinou dobre reagujú na kortikoidy podávané v dávke 1 mg/kg s rýchlou retrakciou počas ataku, kolchicín je neúčinný. Skúša sa blokáda IL1 β a IL6. Zaujímavé je, že u niektorých pacientov s TRAPS prišlo po podaní infliximabu (monoklonová protilátka proti TNF) paradoxne k exacerbácii prejavov zápalu. Z uvedeného dôvodu sa infliximab v tejto indikácii nemá používať (3). Najzávažnejšou komplikáciou je opäť rozvoj amyloidózy, ktorá sa vyskytuje až u 10 % pacientov (32).

Hyper IgD syndróm, deficiencia mevalonátkinázy

Hyper IgD syndróm (HIDS) je autozómovo recesívne ochorenie. Opísaný bol v roku 1984 u 6 pacientov s holandským pôvodom, ktorí mali opakované ataky horúčky neznámeho pôvodu a vysokú koncentráciu IgD. Preto ochorenie dostalo názov hyper IgD syndróm alebo Holandská horúčka (3). Gén MVK (mevalonátkináza) bol objavený v roku 1999. Mutácia uvedeného génu, ktorý je lokalizovaný na 12. chromozóme, je zodpovedná

Tab. 3. Eurofever klinické diagnostické/klasifikačné kritériá*

FMF		HIDS.MKD		CAPS		TRAPS	
prítomné	S	prítomné	S	prítomné	S	prítomné	S
trvanie epizódy < 2 dni	9	vek pri vzniku ochorenia < 2 roky	10	urtikariálny výsev	25	periorbitálny edém	27
bolesť na hrudníku	13	aftózna stomatitída	11	senzori-neurálna strata sluchu	25	trvanie epizódy > 6 dní	19
bolesť brucha	9	generalizovaná LAP alebo splenomegália	8	konjunktivitída	10	migrujúci raš***	18
východostredomorská etnicita**	22	bolestivosť LU	13			myalgie	6
severostredomorská etnicita**	7	hnačka (občas, často)	20			postihnutie príbuzných	7
		hnačka (vždy)	37				
chýba		chýba		chýba		chýba	
aftózna stomatitída	9	bolesť na hrudníku	11	exsudatívna faryngitída	25	vracanie	14
urtikariálny raš	15			bolesť brucha	15	aftózna stomatitída	15
zväčšenie krčných LU	10						
trvanie epizódy > 6 dní	13						
cut-off	≥ 60	cut-off	≥ 42	cut-off	≥ 52	cut-off	≥ 43

CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, FMF – Familial Mediterranean Fever, HIDS – Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome, LAP – lymfadenopatia, LU – lymfatická uzlina, MKD – Mevalonate Kinase Deficiency, S – skóre, TRAPS – TNF-Receptor Associated Periodic Syndrome

*klinické príznaky hodnotiť počas typického ataku (vylúčiť interkurentnú infekciu a iné komorbidity)

**východné Stredomorie: Turci, Arméni, non-aškenázski Židia, severné Stredomorie: Taliani, Španieli, Gréci

***centrifúžna migrácia

aj za mevalónovú aminoacidúriu. Základom klinického obrazu sú periodické horúčky s kratším trvaním a odstupom niekoľko týždňov. Prejavy vznikajú obvykle v 1. roku života. V ataku sa objavuje lymfadenopatia – predovšetkým krčná, ale aj axilárna a vnútrobrušná – a niekedy exantém a afty. Typické sú intenzívne bolesti brucha sprevádzané vracaním a hnačkou, bolesti svalov, kĺbov a artritídy. Atak môže byť spustený očkovaním alebo bežnou vírusovou infekciou. Ochorenie je sprevádzané zvýšenou koncentráciou imunoglobulínu D v sére a obvykle vysoko zvýšenou koncentráciou IgA. V ataku sa zvyšuje vylučovanie mevalonátu a jeho metabolitu mevalonolaktónu močom. Stanovenie týchto parametrov spoľahlivo odráža zníženú aktivitu MVK (29). Diagnóza sa potvrdzuje genetickou analýzou génu MVK. Liečba je nešpecifická, podávajú sa nesteroidové antireumatiká a kortikoidy v krátkych pulzoch, ktoré majú výborný efekt (3). Kolchicín býva neúčinný, niektorí pacienti reagujú na blokádu TNF alebo IL1 β . Ochorenie je celoživotné, i keď v dospelosti býva klinický obraz miernejší.

Kryopyrinopatie

Pojmom kryopyrinopatie označujeme tri ochorenia, ktoré spája mutácia v jednom géne nazývanom CIAS1 (Cold Induced Autoinflammatory Syndrome), podľa novšieho názvoslovia NLRP3, ktorý kóduje kryopyrín. Kryopyrín je kľúčová molekula inflamazómu. Signálmi pre aktiváciu kryopyrínu sú viaceré PAMP (muramyl dipeptid, bakteriálna alebo vírusová RNA) a DAMP (kryštály kyseliny močovej, ATP, nízka intracelulárna hladina draslíka, kožné iritanty, ultrafialové žiarenie B a zrejme aj hliník, bežne používaný ako adjuvans vo vakcínach) (33). Ku klinickým jednotkám zaraďujeme familiárnu chladovú urtikáriu (Familial Cold Urticaria. Autoinflammatory Syndrome – FCU alebo FCAS), Muckle-Wellsov syndróm (MWS) a syndróm multisystémovej zápalovej choroby so začiatkom v novorodeneckom veku s neurologickými, kožnými a kĺbovými prejavmi (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome – NOMID/CINCA). Medzi jednotlivými formami ochorenia neexistujú ostré hranice a pacienti môžu mať črty viac ako jednej choroby alebo nemusí byť možné ich ku niektorej forme jasne zatriediť (33). Pri FCU, ktorá je najľahšou formou kryopyrinopatie, je typickým prejavom urtikária manifestujúca sa do 8 hod po celkovej expozícii chladu (klimatizovaná miestnosť). Lokalizované pôsobenie chladu väčšinou príznaky nevyvolá. Niekedy môže byť prvým prejavom vystavenie novorodenca chladu v pôrodníckom boxe. Väčšina pacientov má aj artralgie a myalgie, konjunktivitídu, potenie, bolesti hlavy a nauzeu. Ataky môžu byť aj denné a trvajú do 24 hod, sú sprevádzané leukocytózou. Bolesti hlavy, svalov a únava sa môžu vyskytovať aj bez expozícii chladu a to najmä v podvečerných hodinách (33). Muckle-Wellsov syndróm sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu detstva, ale aj v adolescencii alebo dospelosti. Typické trias príznakov zahŕňa opakované horúčky (spojené s urtikariálnym výsevom, bolesťou hlavy, artritídou alebo artralgiou), senzorneurálnu hluchotu a amyloidózu. Pridružujú sa aj bolesti brucha, konjunktivitída a uveitída, únava a afty. Ataky vznikajú nepravidelne, trvajú 12–36 hod a spontánne odoznievajú (33). NOMID/CINCA je najzávažnejšou formou ochorenia a postihuje novorodencov. Na koži sa vyskytujú urtikariálne a vaskulitické lézie, prítomné je neurologické a osteoarti-

kulárne postihnutie. Typický je vzhľad novorodenca, ktorý má poruchu rastu a abnormálnu tvár s prominujúcim čelom, protrúziou očných bulbov a sedlovitým nosom (33). Neurologické príznaky sú spôsobené aseptickou meningitídou. Okrem toho býva prítomná senzorneurálna hluchota a strata vízu v dôsledku edému papily, atrofie optického nervu alebo uveitídy. Postihnutie kĺbov vedie k deformitám a predčasnej epifyzálnej osifikácii. NOMID/CINCA má významnú úmrtnosť už v detskom veku a vedie k sekundárnej amyloidóze. Pri všetkých formách ochorenia je v akútnom ataku prítomná vysoká zápalová aktivita. Diagnózu potvrdí mutácia v géne NLRP3. Niektorí pacienti sú pri konvenčnom testovaní negatívni, ale pri sekvenovaní celého exómu sa u nich nájde somatický mozaicizmus (33). Liekom voľby kryopyrinopatií je blokáda IL1 (anakinra, riloncept, kanakinumab).

PAPA (Pyogenic Arthritis-Pyoderma Gangrenosum-Acne) syndróm

Ide o raritnú formu autoinflatívneho ochorenia vyvolanú autozómovo dominantnou mutáciou v géne PSTPIP1/CD2BP1, hoci existujú aj prípady bez potvrdenej mutácie, ale s jasným klinickým fenotypom. Pôvodne bol tento syndróm označovaný ako familiárna rekurentná artritída. Ochorenie je charakteristické sterilnou erozívnu artritídou, ktorá začína v útlom detstve. V puberte sa pridružuje cystické akné, ktoré zvykne perzistovať až do dospelosti a artritické prejavy ustupujú. Pyoderma gangrenosum postihuje kožu celého tela, ale predovšetkým končatín. Menej častou manifestáciou je inzulín dependentný diabetes mellitus vznikajúci v dospelosti a proteinúria. V liečbe majú uplatnenie anakinra a infliximab. Epizódy artritídy dobre reagujú na kortikoidy. Kožné prejavy (pyoderma gangrenosum) si často vyžadujú podávanie imunosupresív (3).

Deficiencia antagonistu receptora pre IL1 (Deficiency of IL-1-Receptor Antagonist – DIRA)

Deficiencia antagonistu receptora pre IL1 je autozómovo recesívne ochorenie, pri ktorom absencia antagonistu receptora pre IL1 vedie ku nadmernej aktivite IL1 (3). Ochorenie začína v novorodeneckom veku sterilnou multifokálnou osteomyelitídou, periostitídou a neutrofilnou pustulózou. K ďalším príznakom patrí periartikulárny opuch spôsobený nadmerným epifyzálnym rastom, ústne slizničné lézie a vaskulitída. Neliečení pacienti zomierajú na orgánové zlyhanie. Horúčka prítomná nebýva, ale sedimentácia erytrocytov je zrýchlená a C-reaktívny proteín zvýšený. Diagnózu potvrdí testovanie na mutácie IL1RN. Pacienti profitujú z liečby anakinrou. Glukokortikoidy a nesteroidné antireumatiká majú iba čiastočný efekt (33).

Majeedov syndróm

Bol opísaný v roku 1989 Majeedom et al u 3 arabských detí. Prejavuje sa chronickou rekurentnou multifokálnou osteomyelitídou, neutrofilnou dermatózou (spektrum od palmoplantárnej pustulózy po psoriázu), poruchou rastu a kongenitálnou dyserythropoetiniémiou (34).

Blauov syndróm

Blauov syndróm alebo familiárnu juvenilnú systémovú granulomatózu charakterizuje nekažeifikujúci granulomatózny zápal postihujúci kĺby, kožu

a oči. Prejavy sú pozorované väčšinou v priebehu 1. roka života. Typickým prejavom je asymetrická polyartikulárna artritída, uveitída alebo panuveitída komplikovaná glaukómom alebo kataraktou. Na koži je ichthyiformný raš. Predpokladá sa, že mutácia NOD2 vedie k „gain-of-function“ a tým pádom k trvalému prozápalovému stavu. Pacienti sú liečení orálnymi kortikoidmi a imunosupresívami (metotrexát, cyklosporín) (3).

Multifaktoriálne autoinflatčné ochorenia

K multifaktoriálnym autoinflatčným ochoreniam zaraďujeme PFAPA syndróm, Behçetovu chorobu, systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu a Stillovu chorobu dospelých, Crohnovu chorobu, Schnitzlerovej syndróm, Sweetov syndróm, CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) a SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis). Z tejto veľkej skupiny sa zmienim iba o syndróme PFAPA, ktorý patrí k najčastejším periodickým horúčkam u detí.

Syndróm periodickej horúčky, aftóznej stomatitídy, faryngitídy a lymfadenitídy (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphae – PFAPA)

Syndróm periodickej horúčky, aftóznej stomatitídy, faryngitídy a lymfadenitídy (PFAPA) je najčastejším syndrómom periodickej horúčky v detskom veku. Predpokladá sa multigénová podmienenosť, hoci nedávno bola opísaná mutácia v géne CARD8 ako možná príčina tohto syndrómu (35). Postihuje batolata alebo deti v predškolskom veku, pričom príznaky obvykle začínajú medzi 2.–4. rokom života. Ataky febrilit sprevádzané tonzilofaryngitídou (s negatívnym kultivačným nálezom), krčnou lymfadenopatiou a aftóznou stomatitídou sa opakujú pravidelne, trvajú 3–6 dní a majú väčšinou u každého jedinca uniformný priebeh. Vyskytujú sa aj nešpecifické príznaky zápalu ako je únava, bolesť brucha, vracanie, hnačka a bolesti kĺbov. V období medzi atakmi sú deti asymptomatické a dobre prospievajú. V ataku sa zvyšujú koncentrácie zápalových markerov, ktoré sa spontánne normalizujú po jeho odznení. Diagnóza sa stanovuje na základe klinického priebehu ochorenia a diagnostických Marshallových kritérií a po vylúčení iných možných príčin febrilit (Tab. 5) (36–38). Dôležitým diagnostickým kritériom je aj pozitívna odpoveď na podanie prednizónu počas ataku teploty. Antibiotiká priebeh ataku neovplyvnia a efektívne býva jednorazové podanie prednizónu v dávke 0,5–2 mg/kg hmotnosti. V prípade vysokej frekvencie záchvatov je možné zvážiť tonzilektómiu. PFAPA syndróm je benigne, tzv. self-limiting ochorenie, ktoré obyčajne spontánne odznieva so zvyšujúcim sa vekom pacientov a bez zanechania následkov. Väčšina detí z ochorenia „vyrastie“ do dosiahnutia školského veku. Vzatie PFAPA syndrómu do diferenciálno-diagnostických rozvah febrilných stavov môže znížiť neindikovanú preskripciu antibiotík (39).

Prístup k pacientovi s podozrením na AID

Pre ľahšiu orientáciu v problematike prof. Hoffman uvádza pre klinikov 5 kľúčových príznakov autoinflatácie. Pri prítomnosti 2 a viacerých kritérií je potrebné myslieť na autoinflatčné ochorenie (Tab. 6) (2). Autoinflatčné ochorenia sa prezentujú horúčkou, kožným rašom, sérozitídou (pleuritída, peritonitída), artritídou, meningitídou a uveitídou. Môže sa objavovať aj splenomegália a lymfadenopatia. Dlhotrvajúce ochorenia sa komplikujú

Tab. 4. Prehľad dostupných biologík zameraných na interleukín-1 a ich indikácie v liečbe autoinflatčných chorôb (voľne podľa Moll et al., 2013 a Ozdogan et al., 2017)

molekula	anakinra	riloncept	kanakinumab
firemný názov	Kineret	Arcalyst	Ilaris
charakteristika	Homológ antagonistu receptora pre IL1	Fúzny proteín: extracelulárna doména IL1R, adaptorový proteín IL1RAcP, humánnny IgG	monoklonová humánna protilátka proti IL1β
cieľová molekula	IL1α, IL1β	IL1α, IL1β, IL1Ra	IL1β
biologický polčas	4–6 hod	6,3–8,6 dní	21–28 dní
indikácia použitia	CAPS, SJIA, SD, dna	CAPS	CAPS, FMF, MKD, TRAPS, SJIA, dna
použitie od veku	bez obmedzenia	≥ 12 rokov	bez obmedzenia

CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, FMF – Familial Mediterranean Fever, HIDS – Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome, IL1 – interleukín 1, IL1R – receptor pre interleukín 1, IL1Ra – antagonistu proti receptoru pre IL1, MKD – Mevalonate Kinase Deficiency, SD – Stillova choroba, SJIS – systémová juvenilná idiopatická artritída, TRAPS – TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome

Tab. 5. Modifikované Marshallove kritériá pre PFAPA syndróm

pravidelne sa opakujúce horúčky s nástupom pred 5. rokom života
symptómy s absenciou infekcie horných dýchacích ciest. Prítomnosť minimálne jedného z nasledovných príznakov:
- aftózna stomatitída
- krčná lymfadenopatia
- faryngitída
vylúčená cyklická neutropénia
kompletne asymptomatický interval medzi epizódami horúčok
normálny rast a vývoj dieťaťa
vylúčené monogénové syndrómy periodických horúčok – hlavne u pacientov s gastrointestinálnymi príznakmi a rašom
PFAPA – Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphae

Tab. 6. 5 príznakov autoinflatácie

rekurentné nevysvetliteľné neinfekčné epizódy (viac ako 3) horúčky (vyššej ako 38 °C)
každá epizóda má typický uniformný priebeh
epizódy sú charakteristické špecifickými symptómami ako je nesvrbivý raš, bolesť končatín, kĺbov, intenzívna bolesť brucha, bolesť na hrudníku, a alebo konjunktivitída a neprítomnosť príznakov z horného respiračného traktu
epizódy môžu byť spustené špecifickým stimulom (expozícia chladu, vakcíny, po fyzickej námahe)
rodinná anamnéza autoinflatčného ochorenia alebo amyloidózy

sekundárnou amyloidózou. Väčšina pacientov má príznaky od detstva, ale miernejšie a atypické formy ochorení sa bežne môžu objaviť aj u dospelého pacienta. Typické sú zvýšené koncentrácie zápalových reaktantov ako je C-reaktívny proteín a sérový amyloid A, zrýchľuje sa sedimentácia erytrocytov a býva prítomná leukocytóza s neutrofilou. Zvýšené parametre sa mimo akútneho flaru väčšinou normalizujú, ale môžu byť aj trvalo zvýšené. Dôležitým znakom je izolované zvýšenie sérového amyloidu A bez sprievodného zvýšenia CRP. Podozrenie na autoinflatčné ochorenie vyslovíme väčšinou po niekoľkých typických epizódach vzplanutia zápalu. Diagnostické úsilie v 1. kroku vedie k vylúčeniu infekčných (vrátane netypických a oportúnnych patogénov) a nádorových príčin. Pozitívne titre autoprotílátok nebudujú zachytené. Pri starostlivom sledovaní pacienta (podrobná anamnéza, fyzikálne a pomocné vyšetrenia) sa často dopátrame k určitému „vzorcu

správania sa“ ochorenia a uniformite jednotlivých záchvatov. Stanovenie diagnózy nám uľahčuje použitie validovaných klinických kritérií pre jednotlivé ochorenia – diagnostické kritériá najčastejších ochorení podľa Eurofever sú uvedené v Tab. 3 (40). Nápomocné môže byť aj terapeutické použitie glukokortikoidov, kolchicínu alebo blokády IL1 (väčšinou anakinra pre krátky biologický polčas) počas akútneho vzplanutia. Genetické testovanie slúži na potvrdenie suponovanej diagnózy alebo pre prípad diagnostických rozpakov. Interpretácia výsledkov genetickej analýzy však môže byť niekedy problematická. Nasmerovať k podozreniu na autoinflamačné ochorenie by nás mala periodicita a trvanie horúčok, etnický pôvod pacienta alebo jeho rodinných príslušníkov, výskyt podobných symptómov alebo ochorenia v rodine a súčasne prítomnosť typických klinických črt ochorenia. Výskyt FMF a PFAPA je relatívne častý, ostatné ochorenia radíme k raritným. Napr. prevalencia CAPS bola vo Francúzsku vypočítaná na 1 : 360000 (41). Naproti tomu nosičstvo mutácií asociovaných s FMF v populácii Arménov, Turkov a aškenázskych Židov prevyšuje 10 % populácie. V roku 2010 boli publikové dáta o výskyte autoinflamačných ochorení v regióne strednej a východnej Európy u pediatrických pacientov pochádzajúcich zo 16 krajín daného regiónu. Najčastejšie sa vyskytujúcim autoinflamačným ochorením bola Stredomorská horúčka s výskytom 1.465.000 detí vo veku 0–19 rokov (42). Z hľadiska prognózy pacienta je potrebné čo najčasnšie stanovenie diagnózy. Aj keď v ostatných rokoch, kedy sa poznatky a povedomie o tejto skupine ochorení výrazne zlepšili, sa skraca aj doba stanovenia diagnózy, stále je priemerná doba od prvých príznakov ku stanoveniu diagnózy 1–2 roky (43). V krajinách s nízkym výskytom FMF je však diagnostický posun oveľa vyšší. Sekundárna amyloidóza postihuje predovšetkým obličky. Fibrily AA amyloidu sa vytvárajú z proteínu akútnej fázy – sérového amyloidu A. Ten je syntetizovaný pečťou pod regulačným vplyvom IL1 β , IL6 a TNF α . V priebehu zápalu jeho koncentrácie môžu stúpnuť tisícnásobne. Amyloidóza orgánov sa vyvíja väčšinou po viac ako 20 rokov trvania autoinflamačného procesu. Pred zavedením kolchicínu do liečby až 60 % pacientov s FMF zomieralo na zlyhanie obličiek spôsobené amyloidózou.

Autoinflamačné ochorenie v praxi – prezentácia kazuistického prípadu

Na záver uvádzame kazuistiku pacientky z Imunologicko-alerologickej ambulancie V. internej kliniky LF UK a UN Bratislava. V čase prvého vyšetrenia išlo o 38-ročnú pacientku bez interného predchordia, ktorá bola pôvodne vyšetrovaná na internej klinike pre bolesti brucha vznikajúce bez jednoznačného spúšťača a bez jednoznačných súvislostí. Súčasne sa jej na koži celého tela tvorili žihľavky. Bolesti brucha trvali vždy niekoľko hodín a výsev žihľaviek zmizol do 12 hod. Zvýšenú teplotu nemávala. Rozborom anamnézy sme zistili, že v úvode mala aj bolesti chrbta, pre ktoré navštívila neurológa s negatívnym nálezom a že žihľavky niekedy vznikali v súvislosti s pôsobením tlaku (úzke nohavice, masáž, nesenie tašky na ramene). Pacientka absolvovala kompletnú diferenciálnu diagnostiku – podstúpila široké spektrum zobrazovacích, endoskopických a laboratórnych vyšetrení, avšak jednoznačné stanovisko k diagnóze nebolo možné zaujať, príčina žihľavky zostala neobjasnená. Prechodne bola supponovaná diagnóza chronickej spontánnej urtikárie v kombinácii s CINDU (tlak). Pri ďalšom sledovaní sa ataky bolesti brucha opakovali v zhruba 10-30-dňových intervaloch. Pri jednom ataku bola v dutine brušnej zachytená voľná tekutina (CT, USG), niektoré ataky boli

spojené s miernym zvýšením CRP a leukocytózou. Najvyššia zaznamenaná hodnota CRP bola 16,26 mg/l a leukocytóza nepresiahla $14 \times 10^9/l$. Pri treťom ataku potiaži sme vyslovili podozrenie na autoinflamačné ochorenie. Periodicita príznakov nebola úplne jednoznačná, zápalová aktivita v sére nie vždy sprevádzala vzplanutie ochorenia a doplnená analýza najčastejších mutácií v géne MEFV bola negatívna. Postupom času sa začali objavovať bolesti kĺbov s vonkajšími znakmi artritídy (kolená, členky, lakte, zápästia). Prejavy peritonitídy s opakovane verifikovanou prítomnosťou voľnej tekutiny v dutine brušnej sa objavovali v intervale 4–12 týždňov, bolesti brucha trvali asi 4 dni, vyžadovali si podávanie infúznej spazmoanalgetickej liečby. Väčšinou do týždňa prišlo k spontánnej resorpcii tekutiny z dutiny brušnej. Horúčku nemala nikdy, subfebrilita občas pri vzplanutí. Napriek tomu, že genetická analýza mutácií v MEFV bola negatívna, klinický fenotyp umožňoval vysloviť podozrenie na stredomorskú horúčku a preto sme iniciovali liečbu kolchicínom. Ten však nevedel ku kontrole symptómov a pacientka ho zle tolerovala. S odstupom času sme obdržali výsledok analýzy génu NLRP3, pri ktorej sa zachytil variant c.598G>A (p. Val200Met) v heterozygotnom stave. Interpretácia tohto výsledku bola rozporuplná – podľa Shinara et al (2012) (44) ide o variant s nejasným klinickým efektom, podľa prediktívneho algoritmu Mutation tester je to potenciálne kauzálna mutácia a podľa prediktívneho algoritmu Polyphen2 benígny polymorfizmus. Pre intoleranciu kolchicínu (denné bolesti hlavy nereagujúce na analgetiká) sme tento vysadili a začali sme podávať anakinru. Liečba bola iniciovaná počas akútneho ataku peritonitídy a výrazne skrátila jej trvanie aj intenzitu príznakov. Po 11 dňoch dennej aplikácie sa však v miestach všetkých predošlých podaní anakinry začali objavovať lokálne reakcie – opuch, svrbenie, začervenanie. Nežiadúce reakcie boli zvládnuté lokálnou liečbou kortikoidmi a celkovo podávanými antihistaminikami. Vo februári roku 2018 sme pacientke podali prvú injekciu kanakinumabu. Pri titrovaní dávky sme sa riadili SPC a odporúčaniami pre liečbu CAPS, ktorý sa spája s mutáciami v NLRP3 géne. Pri dávke 300 mg kanakinumabu podávaného každých 8 týždňov je aktuálne pacientka 8 mesiacov bez ataku peritonitídy, bez artritídy a bez kožných prejavov. Vymizli dokonca aj prejavy tlakom podmienenej žihľavky. Prekonala jednu infekciu horných dýchacích ciest, ktorú však zvládla bez potreby antibiotík len režimovými opatreniami a jednu sinusitídu liečenú empiricky perorálnym klaritromycínom. Liečbu zatiaľ toleruje bez nežiadúcich účinkov. Svoju kvalitu života hodnotí ako výrazne zlepšenú, začala sa zapájať do bežných aktivít, športuje, zvýšila sa hmotnosť. Pretrvávajúca zvýšená unaviteľnosť a zvýšená potreba spánku.

Išlo o jedného z prvých pacientov s autoinflamačným ochorením na našej ambulancii. Na diagnózu sme mysleli relatívne skoro, avšak kontrolu nad ochorením sme dosiahli až asi 3 roky po prvých príznakoch a to aplikáciou kanakinumabu. Z hľadiska stanovenia presnej diagnózy stále uvažujeme nad FMF bez potvrdenej mutácie a tzv. variantným typom CAPS (konzultácia so zahraničným pracoviskom – prof. Hoffman). K diagnóze CAPS sa prikláňame aj po zhodnutí Eurofever kritérií. Rovnako nie je vylúčené, že ide o formu „prekryvného syndrómu“. V každom prípade sa blokáda IL1 β ukázala ako mimoriadne účinná terapeutická modalita.

Záver

Na autoinflamačné ochorenie je potrebné myslieť u pacienta, ktorý má rekurentné epizódy zápalovej reakcie (často trvajúce mesiace

až roky) s alebo bez sprievodnej horúčky, ktorú nemožno vysvetliť inými príčinami ako je infekcia alebo nádorový proces. K prejavom autoinflamačných ochorení patria horúčka, kožný raš, sérozitída (pleuritída, peritonitída), artritída, meningitída a uveitída. Vyskytuje sa lymfadenopatia a splenomegália. Najzávažnejšou komplikáciou je sekundárna amyloidóza. Počas epizódy zápalovej reakcie sa zvyšujú hladiny zápalových markerov (sedimentácia erytrocytov, C-reaktívny proteín, sérový amyloid A, fibrinogén), v bezpríznakovom období môžu byť normálne alebo mierne zvýšené (SAA). Typicky chýbajú vysoké titry autoprotilátok ako tomu býva u autoimunitných ochorení. V diferenciálno-diagnostickom prístupe k takémuto pacientovi je v prvom rade nutné vylúčiť infekčné a nádorové ochorenie. Dôsledným rozborom anamnézy (periodicita a dĺžka trvania atakov, etnický pôvod, klinické prejavy, často začiatok v detstve) sa snažíme zistiť „vzorec“ správania sa ochorenia. Nápomocné je pátranie po rodinnom výskyte. Mimoriadne účinnou liečbou je blokáda zapojených cytokínov a to najmä IL1 β , pričom pozitívna odpoveď na blokádu IL1 β je tiež cenným diagnostickým znakom.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia, s. r. o. SK1902963538.

Zoznam použitých skratiek

- AID – autoinflamačné ochorenie, Autoinflammatory Diseases
- AIM2 – Absent in Melanoma 2
- ASC – Apoptosis Associated Speck like Protein Containing a CARD
- ATP – adenozintrifosfát
- CAPS – Periodický syndróm asociovaný s kryopyrínom, Cryopyrin Associated Periodic Syndrome
- CINDU – chronická indukovateľná žihľavka, Chronic Inducible Urticaria
- CRMO – Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis
- CRP – C-reaktívny proteín
- CT – počítačová tomografia
- DAMP – molekulárne vzorce ohrozenia, Damage Associated Molecular Patterns
- DIRA – Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist
- DNA – deoxyribonukleová kyselina
- FCU – syndróm familiárnej chladovej žihľavky, Familial Cold Urticaria
- FCAS – familiárny chladový autoinflamačný syndróm, Familial Autoinflammatory Syndrome
- FMF – stredomorská horúčka, Familial Mediterranean Fever
- HIDS – syndróm hyperimmunoglobulinémie D, Hyperimmunoglobulinemia D with Periodic Fever Syndrome
- IDC – kontinuum imunologických ochorení, Immunological Disease Continuum
- IgA – imunoglobulín A
- IgD – imunoglobulín D
- IgE – imunoglobulín E
- IFN γ – interferón γ
- IMAD – Interferénom mediované autoinflamačné ochorenia, IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases
- IL1 β – interleukín 1 β
- IL18 – interleukín 18
- IL33 – interleukín 33
- IPEX – syndróm imunitnej dysregulácie, polyendokrinopatie a enteropatie viazanej na chromozóm X, Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked
- MVK – mevalonátkináza
- MWS – Muckle-Wellsov syndróm
- NK – prirodzené zabijáče, natural killer
- NLRC4 – NOD like receptor C4
- NOMID/CINCA – syndróm multisystémovej zápalovej choroby so začiatkom v novorodeneckom veku s neurologickými, kožnými a kĺbovými prejavmi, Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Chronic Infantile Neurolog Cutaneous and Articular Syndrome
- PAMP – molekulárne vzorce patogenosti mikroorganizmov, Pathogen Associated Molecular Patterns
- PAPA – Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne
- PFAPA – Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis syndrome
- PRAAS/CANDLE – Proteasome-associated Autoinflammatory Syndrome/Chronic Atypical Neutrophilic Dermatoses with Lipodystrophy and Elevated Temperature
- SAA – sérový amyloid A
- SAPHO – Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis
- TLR – receptory podobné Toll, Toll Like Receptors
- TNF – faktor nekrotizujúci tumory, Tumor Necrosis Factor
- TRAPS – periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom, TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
- USG – ultrasonografia

LITERATÚRA

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited auto-inflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133–144.
2. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with auto-inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 3–14.
3. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An Update on Autoinflammatory Diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2011; 21: 261–269.
4. Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad. Sci USA* 2000; 908: 244–254.
5. Ridker PM, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Eng J Med* 2017; 377: 1119–1131.
6. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet* 2014; 46: 1135–1139.
7. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: e297.
8. Savic S, Dickie LJ, Battellino M, et al. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 103–112.
9. Freed D, Stevens EL, Pevsner J. Somatic mosaicism in the human genome. *Genes (Basel)* 2014; 5: 1064–1094.
10. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3625–3632.
11. Yamin TT, Ayala JM, Miller DK. Activation of the native 45-kDa precursor form of interleukin-1 converting enzyme. *J Biol Chem* 1996; 271: 13273–13282.
12. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science* 1997; 275: 206–209.

13. Caryl C, Girard JP. The IL-1 like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 9021–9026.
14. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1812–1825.
15. Shao W, Yeretssian G, Doiron K et al. The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock. *J Biol Chem* 2007; 282: 36321–36329.
16. Gurcel L, Abrami L, Girardin S, et al. Caspase-1 activation of lipid metabolic pathway in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell* 2006; 126: 1135–1145.
17. Bergsbaken T, et al. Pyroptosis: Host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 99–109.
18. Miao EA, et al. Caspase-1-induced pyroptosis in an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol* 2010; 11: 1136–1142.
19. Pétrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Nature* 2007; 14: 1583–1589.
20. Thomas PG, Dash P, Aldridge JR, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009; 30: 566–575.
21. Duncan JA, Gao X, Huang MT, et al. *Neisseria gonorrhoeae* activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome. *J Immunol* 2009; 182: 6460–6469.
22. Mariathasan S, Newton K, Monack D et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004; 430: 213–218.
23. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237–241.
24. Yazdi AS, Guarda G, Riteau N, et al. Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrps3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 α and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 19449–19454.
25. Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest* 2009; 119: 3502–3511.
26. Šedivá A, Horváth R, Maňásek V, et al. Cluster of patients with Familial Mediterranean fever and heterozygous carriers of mutations in MEFV gene in the Czech Republic. *Clin Genet* 2014; 86: 564–569.
27. Dallos T, Gálová LL, Macejková E, et al. Familial Mediterranean Fever – first experiences in Slovakia. *Vnitř Lék* 2014; 60: 80–85.
28. Dallos T, Ilenčíková D, Kovács L. Familial Mediterranean Fever – clinical picture, diagnosis and treatment. *Vnitř Lék* 2014; 60: 30–37.
29. Król P, Doležalová P. Recidivující febrilie u dětí. *Pediatr Praxi* 2013; 14: 221–224.
30. Sari I, Birlík M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean Fever – An updated review. *Eur J Rheum* 2014; 1: 21–33.
31. Jeseňák M, Hrubíšková K, Kapustová L, et al. Canakinumab as monotherapy for treatment of familial Mediterranean fever - first report in Central and Eastern Europe region. *Bratisl Med J* 2018; 119: 198–200.
32. Drewe E, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor superfamily 1 B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* 2003; 42: 235–239.
33. Nigrovic PA. Cryopyrin-Associated periodic syndromes and related disorders. www.uptodate.com, 2016
34. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr* 1989; 115: 730–734.
35. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, et al. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol* 2017; 198: 2063–2069.
36. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658–659.
37. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15–21.
38. Hofer M, Cochard M, Anton J, et al. PFAPA (periodic fever, oral aphthae, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome: a new consensus on diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: (Suppl. 3): 705.
39. Jeseňák M, Kapustová L, Škereňová M, et al. PFAPA syndróm a klinický imunológ. *Klinická imunológia a alergológia* 2016; 3: 11–15.
40. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799.
41. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 495.
42. Toplak N, Doležalová P, Constantin T, et al. Periodic Fever syndromes in Eastern and Central European countries: result of a pediatric multinational survey. *Pediatric Rheumatology* 2010; 8: 29.
43. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1177–1182.
44. Shinar, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1599–1605.

Postižení srdce při hypereozinofilii

Lenka Roblová, Petr Kuchynka, Jan Kuchař, Tomáš Paleček

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

Postižení srdce spojené s hypereozinofilii je řazeno mezi vzácná onemocnění a vzniká nejčastěji v souvislosti s hypersenzitivní, resp. alergickou reakcí, dále v důsledku infekce, nádorového onemocnění, vaskulitidy či v rámci tzv. hypereozinofilních syndromů. Obvykle jsou popisována 3 stadia srdečního postižení, kdy v úvodní fázi dochází k zánětlivému postižení myokardu, které může dále pokračovat stadiem trombotickým a nakonec může dojít k progresi až do posledního ireverzibilního stadia fibrotického označovaného jako endomyokardiální fibróza, jež představuje jednu ze získaných forem restriktivní kardiomyopatie. U většiny nemocných nacházíme v diferenciálním rozpočtu leukocytů zvýšenou hladinu eozinofilů, nicméně ve zcela iniciálních fázích onemocnění nemusí být tato přítomna. Ze zobrazovacích metod je využívána kromě echokardiografie též magnetická rezonance a vyšetření pozitronovou emisní tomografií kombinované s CT. Endomyokardiální biopsie může být indikována k definitivnímu průkazu eozinofilní myokarditidy. Klíčové je zjištění kauzální příčiny hypereozinofilie, od čehož se následně odvíjí i specifická léčba.

Klíčová slova: endomyokardiální fibróza, eozinofilní myokarditida, hypereozinofilie, restriktivní kardiomyopatie.

Cardiac involvement in hypereosinophilia

Cardiac abnormalities associated with hypereosinophilia represent rare diseases and occurs most commonly due to hypersensitivity or allergic reactions, other possible etiologies cover infections, malignancy, vasculitis or hypereosinophilic syndromes. Three stages of cardiac involvement are usually described. Initially, myocardial inflammation occurs, that can continue with a thrombotic stage and eventually progress to the last irreversible stage called endomyocardial fibrosis, which represents one of the acquired forms of restrictive cardiomyopathy. In most patients, increased levels of eosinophils in the blood differential test; however, it may not be present in the initial stages of the disease. Of the imaging methods, magnetic resonance imaging and positron emission tomography combined with CT PET-CT are used in addition to echocardiography. Endomyocardial biopsy may be indicated for definitive evidence of eosinophilic myocarditis. The clarification of the cause of hypereosinophilia is necessary for specific treatment of this disorder.

Key words: endomyocardial fibrosis, eosinophilic myocarditis, hypereosinophilia, restrictive cardiomyopathy.

Úvod

Zvýšený počet eozinofilů provází řadu různých chorob, na druhou stranu kardiální postižení spojené s eozinofilii se vyskytuje relativně zřídka. Každý nález eozinofilie v kombinaci se srdečním postižením vyžaduje pečlivé vyšetření a pokud možno včasné rozpoznání patologického podkladu eozinofilie, na jejímž základě je pak zahájena odpovídající léčba. Etiologie eozinofilie je rozmanitá, nejčastěji se jedná o reakce na zevní alergeny nebo na parazitární infekci, avšak možných potenciálních příčin je mnoho a diferenciální diagnostika může být složitá. Onemocnění zpravidla probíhá ve 3 stadiích, jež se manifestují pod odlišným klinickým obrazem a vyžadují rozdílnou léčbu. V krevním řečišti je většinou přítomna hypereozinofilie,

nicméně v časných fázích onemocnění, kdy dochází k migraci eozinofilů do tkání, může být hladina eozinofilů v normálním rozmezí. V neinvazivní diagnostice se uplatňuje zejména echokardiografie jako základní zobrazovací metoda, ovšem zlatým standardem se stává magnetická rezonance, a to zejména díky excelentnímu tkáňovému rozlišení. K definitivnímu průkazu akutní eozinofilní myokarditidy je často nezbytné provedení endomyokardiální biopsie. Ohledně terapie je vzhledem k toxickému účinku eozinofilů zásadní rychlé snížení počtu eozinofilů již v úvodních fázích choroby, čehož dosahujeme imunosupresí, a to zpravidla prostřednictvím kortikoterapie. Následná specifická léčba pak vychází ze znalosti vyvolávající příčiny hypereozinofilního stavu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., tpalec@lf.cuni.cz
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e22–e27
Článek přijat redakcí: 26. 11. 2018
Článek přijat k publikaci: 12. 12. 2018

Definice hypereozinofilie

Jako horní limit absolutního počtu eozinofilů v periferní krvi je udávána hodnota 350–500/mm³, čemuž odpovídá 3–5 % z celkového počtu leukocytů v diferenciálním rozpočtu. Tíže hypereozinofilie je arbitrárně rozdělena na 3 stupně: lehkou s počtem eozinofilů < 1 500/mm³, střední (1 500–5 000 eozinofilů/mm³) a těžkou eozinofilii, kdy počet eozinofilů přesahuje 5 000/mm³ (1).

Epidemiologie

Jak již bylo uvedeno, postižení srdce při hypereozinofilii patří mezi vzácná onemocnění. Eozinofilní myokarditida (EM) byla prokázána v 0,5 % neselektovaných autopsií (2, 3), jiné práce uvádějí výskyt této jednotky u 0,1 % pacientů biotovaných pro suspektní myokarditidu (4). U jedinců podstupujících srdeční transplantaci pak byla zaznamenána ve 3–7 % případů (5, 6). Prevalence pokročilejších stadií hypereozinofilního postižení srdce není přesně známa. EMF se vyskytuje především v endemických oblastech, jako je subsaharská Afrika, Jižní Amerika a pobřežní oblasti Indie. V těchto regionech je EMF příčinou 20 % hospitalizací a až 25 % úmrtí pro srdeční selhání (5). Je nutno poznamenat, že EMF je celosvětově jednou z nejčastějších příčin restriktivní kardiomyopatie, a to zejména na africkém kontinentu, kde se vyskytuje především v Ugandě, Nigérii, na Pobřeží slonoviny či v Mosambiku, mezi další oblasti výskytu patří Brazílie nebo v Asii např. Kerala, což je jeden z indických států (7). V našich zeměpisných šířkách se toto onemocnění objevuje sporadicky.

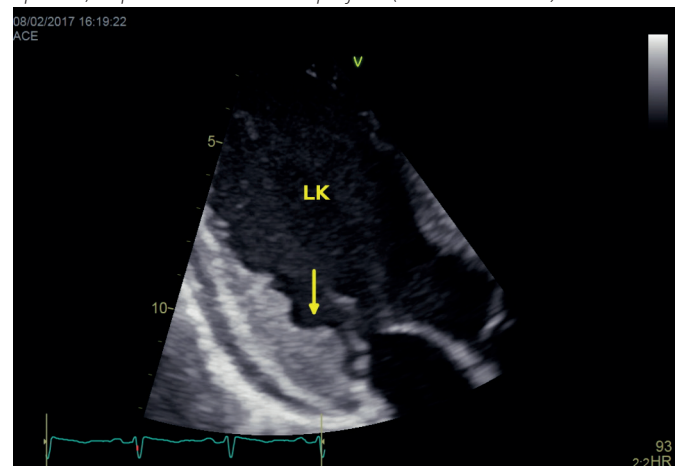
Patofyziologie

Asociace mezi kardiálním postižením a krevní hypereozinofilii je známá již od roku 1936, kdy švýcarský lékař Wilhelm Löffler popsal tzv. endocarditis parietalis fibroplastica (2). Postižení srdce v souvislosti s hypereozinofilii představuje heterogenní skupinu onemocnění, v rámci níž může docházet k postižení endokardu, myokardu či perikardu. K samotnému poškození srdce dochází nejen v důsledku tkáňové infiltrace eozinofily, ale také působením toxických proteinů uvolněných z jejich granul. Jedná se zejména o hlavní bazický protein (MBP), eozinofilní kationický protein (ECP), eozinofilní derivovaný neurotoxin (EDN) a eozinofilní peroxidázu (EPO). Tyto proteiny vedou k produkci volných radikálů a indukují buněčnou apoptózu (3, 11). Tíže postižení závisí jak na vyvolávajícím stimulu, tak na délce trvání a stupni eozinofilie, kdy k těžšímu poškození dochází zejména při hladině eozinofilů nad 5 000/mm³. Kardiální postižení probíhá většinou ve třech fázích. Iničiální nekrotické stadium známé jako eozinofilní myokarditida je charakterizované infiltrací myokardu eozinofily, které prostřednictvím degranulace toxických proteinů indukují nekrózu myocytů. Při endomyokardiální biopsii (EMB) provedené v této fázi onemocnění je tak možné speciálními technikami detekovat depozita ECP, MBP a EPO v myokardu (9). V případě perzistující aktivace eozinofilů následuje stadium druhé, trombotické, asociované s hyperkoagulačním stavem, k němuž dochází především v důsledku zvýšené hladiny cirkulujícího trombinu, což je dominantně podmíněné poruchou formace trombin-trombomodulinového komplexu při vazbě kationických proteinů eozinofilů na trombomodulin (10). Poslední, 3. fáze, je označovaná jako EMF, je charakterizována rozsáhlou fibrotizací

Tab. 1. Hlavní příčiny hypereozinofilie

Sekundární (reaktivní) eozinofilie	
Poléková	Antibiotika Nesteroidní antirevmatika Antikonvulziva Antipsychotika Antihypertenziva Inotropika
Infekce	Parazitární infekce HIV TBC
Systémové choroby	Systémové choroby pojiva a chronické idiopatické střešní záněty Vaskulitidy
Solidní nádory	Grawitzův tumor Kolorektální karcinom Nádory plic
Endokrinopatie	Endokrinopatie
Primární (neoplastická)	
Akutní myeloidní leukemie	
Myeloproliferace širokého spektra – myeloproliferativní neoplazma	Chronická myeloidní leukemie, neutrofilní leukemie Polycytemie vera Primární myelofibróza Esenciální trombocytémie Chronická eozinofilní leukemie blíže nespecifikovaná Myelodysplastický syndrom Mastocytóza Myeloidní/lymfoidní neoplazma asociovaná s eozinofilii
Hypereozinofilní syndrom	

Obř. 1. Echokardiografický obraz murálního trombotického postižení endokardu bazální části spodní stěny levé komory (šipka), v blízkosti mitrálního aparátu, v apikální dvoudutinové projekci (LK – levá komora)

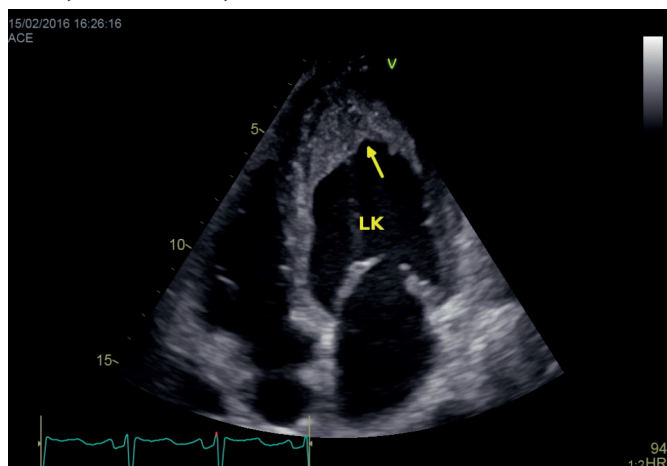


endokardu a přilehlého myokardu. Příčinou fibrotizace je zvýšená citlivost buněk k působení toxických proteinů, především ECP a MBP. Eozinofily navíc prostřednictvím sekrece růstových faktorů potencují proliferaci fibroblastů a produkci extracelulární matrix (11, 12).

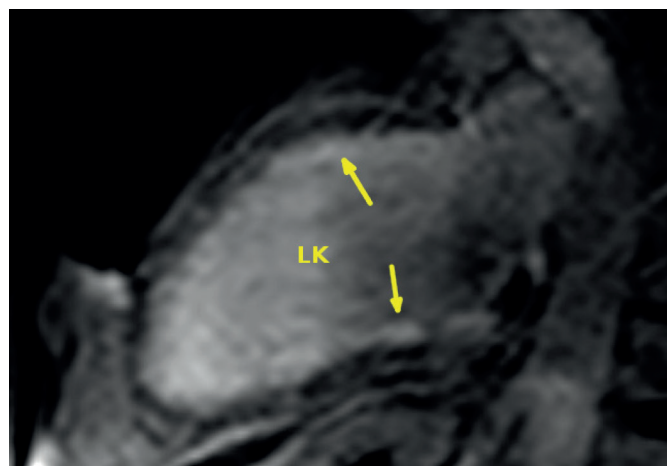
Etiologie

Etiologie onemocnění je velice různorodá a shrnuje ji Tab. 1. Zvýšený počet eozinofilů provází široké spektrum chorob a stavů s nejednotnou patogenezi. Jedná se jak o řadu sekundárních, reaktivních forem hypereozinofilie, tak o primární hypereozinofilní stavy asociované s různými formami neoplazií. V naší geografické oblasti se nejčastěji setkáváme

Obr. 2. Echokardiografický obraz endomyokardiální fibrózy v apikální čtyřdutinové projekci: šipka ukazuje na částečnou obliteraci hrotu levé komory trombofibrinotickým materiálem (LK – levá komora)



Obr. 3. Obraz eozinofilní myokarditidy při vyšetření magnetickou rezonancí v horizontální dlouhé ose: šipky označují hypersignální lem difuzního sub-endokardiálního pozdního syčení kontrastní látkou v oblasti levé komory (LK – levá komora)



s reaktivní formou eozinofilie v důsledku alergické reakce, mezi hlavní spouštěče lékové alergie řadíme antibiotika, antipsychotika, nesteroidní antirevmatika, ale též diuretika, ACE inhibitory či inotropika (zejména prolongované intravenózní podání dobutaminu) (14). Jako další příčinu hypereozinofilie můžeme uvést tzv. hypereozinofilní syndrom (HES) (13), který se řadí mezi vzácná hematologická onemocnění a je definován jako nevysvětlitelná hypereozinofilie v periferní krvi $> 1\,500$ eozinofilů. mm^3 , jež je asociovaná s orgánovým poškozením (12). U HES nejčastěji dochází k postižení kůže (69 %), méně obvyklá je plicní (44 %) či gastrointestinální manifestace (38 %); srdce bývá postiženo přibližně u 20 % pacientů (15). Mezi vzácné příčiny hypereozinofilie patří familiární eozinofilie nebo tzv. Omennův syndrom, což je autozomálně recesivní forma těžké kombinované imunodeficiency (SCID) charakterizované erytdermií, deskvamací kůže, alopecií, lymfadenopatií a hepatosplenomegalií (19).

Manifestace

Klinické projevy postižení srdce při hypereozinofilii zahrnují řadu manifestací, od asymptomatického průběhu až po život ohrožující

stavy, jako je kardiogenní šok či náhlá srdeční smrt v důsledku maligní arytmie. Na základě analýzy dosud největšího publikovaného souboru 179 nemocných s histologicky verifikovanou EM je nejčastější manifestací dušnost (v 59 % případů), dále bolest na hrudi (43 %), horečka (36 %), nespecifické obtíže, jako nauzea, únava či bolesti svalů (22 %), synkopa či palpitace (5 %) (16). Samotné kardiální manifestaci často předcházejí nespecifické „virózní“ příznaky, až u třetiny pacientů pak lze v předchorobí pozorovat alergické projevy, jako astma bronchiale, rinitida či urtika, vznikající přibližně 1 měsíc před kardiálními příznaky. V 2. fázi, charakterizované formací trombů v levé a/nebo pravé komoře, může docházet k tromboembolickým příhodám jak v systémovém, tak plicním řečišti dle lokalizace trombu. Kardiembolické komplikace se vyskytují u 4–29 % pacientů s idiopatickou hypereozinofilii (15). V poslední fázi onemocnění dochází s rozvojem EMF, tj. restriktivní kardiomyopatie, k objevení se typických známek městnavého srdečního selhávání. Specifické příznaky můžeme pozorovat u pacientů s diagnózou eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA), kdy se v iniciální fázi krom obvyklých alergických projevů a astma bronchiale, objevuje také nosní polypóza či sinusitida, ve druhé fázi dochází v důsledku infiltrace tkání eozinofily k zánětlivému postižení s rozvojem myokarditidy, poslední fáze poté probíhá pod obrazem systémové vaskulitidy s projevy poškození jednotlivých orgánů (24).

Diagnostika

V rámci nově zjištěného postižení srdce při hypereozinofilii je nutno provést komplexní diferenciální diagnostiku tohoto stavu. Ta zahrnuje podrobnou anamnézu cílenou na možnost alergické reakce, užívání léků, epidemiologickou a cestovatelskou anamnézu, dále pečlivé fyzikální vyšetření a provedení laboratorních vyšetření zaměřených zejména na vyloučení parazitárních infekcí, hematologických onemocnění a malignit. V následující části se vzhledem k tématu tohoto přehledového sdělení budeme věnovat pouze diagnostice postižení srdce při hypereozinofilii.

Laboratorní diagnostika

V diferenciálním rozpočtu leukocytů je v převážné většině případů detekovatelná hypereozinofilie v periferní krvi. Je však nutné zdůraznit, že zvýšená hladina eozinofilů nemusí být přítomna vždy, obzvláště v časných stadiích onemocnění nemusí být přítomna. V tomto období totiž probíhá migrace eozinofilů do tkání a jejich hladina v periferní krvi je v pásmu normy (3, 16). Krevní obraz je tedy u nemocných nutno nabírat opakovaně. Dále mohou být zvýšeny zánětlivé parametry, markery myokardiálního poškození, zejména troponiny, a další biomarkery, např. natriuretické peptidy (17).

EKG

EKG obraz je velmi variabilní a nacházíme jen poměrně málo charakteristických znaků, na druhou stranu normální EKG křivka je u hypereozinofilního postižení srdce výjimečným nálezem. Většinou jsou přítomny nespecifické změny ST úseku a T vln, relativně častá je pak sinusová tachykardie, event. supraventrikulární tachykardie (17). Rozšíření QRS komplexu na vstupním EKG je asociovaná s horší prognózou (17).

V případě rozvoje EMF můžeme na EKG zaznamenat poruchy atrioventrikulárního vedení v důsledku fibrotického postižení převodního srdečního systému, častým nálezem jsou ovšem také komorové arytmie, ke kterým dochází v důsledku živění myokardu.

Echokardiografie

Echokardiografie představuje základní zobrazovací metodu v diagnostice postižení srdce při hypereozinofilním stavu. Echokardiografický obraz v úvodní, zánětlivé fázi onemocnění bývá obdobný jako u ostatních typů akutních myokarditid, kdy u většiny nemocných nacházíme regionální či difuzní poruchu kinetiky nevětšené levé komory, která může mít v důsledku edému myokardu zesílené stěny; průměrná ejekční frakce levé komory v době manifestace se dle literárních údajů pohybuje kolem 35 % (16). U déle trvajících zánětlivého postižení pak můžeme nacházet obraz odpovídající dilatační kardiomyopatii. Vzácností není ani perikardiální výpotek, který je ale většinou malého rozsahu (18). Ve druhém, trombotickém stadiu je nález již poměrně charakteristický, přítomny jsou intraventrikulární trombotické formace, nejčastěji v oblasti hrotu jedné či obou komor. Dle studie Ommena et al, která zahrnovala 51 pacientů s idiopatickým HES, byl trombus v hrotu levé komory přítomen ve 24 % případů, v hrotu pravé komory pak u 20 % jedinců (19). K trombotickému postižení může dále docházet i na chlopních, respektive jejich závěsném aparátu či murálním endokardu mimo apikální části komor (Obr. 1) (20). V těchto případech je akumulace trombofibrotického materiálu typicky detekovatelná mezi nástěnným endokardem levé komory a zadním cípem mitrální chlopně, což může podmiňovat restriktivní postavení tohoto cípu a mitrální nedomykavost (20). Typický echokardiografický nález ve finálním stadiu EMF stadiu zahrnuje ztluštění endokardu při globální endokardiální fibróze, častá je také obliterace jedné či obou komor trombotickým materiálem (Obr. 2). Progredující obliterace komory trombofibrotickými hmotami následně vede k poruše její poddajnosti a podmiňuje restriktivní kardiomyopatii, která se echokardiograficky prezentuje jako těžká diastolická dysfunkce levé komory, jejíž velikost je normální, ba menší, naopak síně bývají v důsledku restrikce plnění komor a navýšení intraatriálních tlaků výrazně dilatovány.

Magnetická rezonance srdce

Magnetická rezonance (MRI) poskytuje široké spektrum informací o morfologii srdce a přesněji než echokardiografie stanoví objemy i systolickou funkci levé komory. Její hlavní výhodou je možnost tkáňové charakteristiky pomocí pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (anglicky late gadolinium enhancement – LGE). U nemocných s eozinofilní myokarditidou nacházíme typicky nález difuzního, globálního subendokardiálního LGE nerespektujícího koronární povodí (Obr. 3) (3, 22). Jedná se o poměrně specifický obraz, neboť se liší od MRI nálezu u jiných typů akutní myokarditidy, pro které jsou typická lokalizovaná ložiska LGE subepikardiálně či midmyokardiálně (21). V druhém stadiu postižení srdce v rámci hypereozinofilního stavu je MRI přínosná především v detekci intrakardiální trombózy, zejména u jedinců obtížně echokardiograficky vyšetřitelných. Ve fázi EMF pak MRI hraje klíčovou roli, kdy pomocí LGE lze

Obr. 4. *Obraz endomyokardiální fibrózy při vyšetření magnetickou rezonancí v horizontální dlouhé ose: plná šipka označuje silný hypersignální lem pozdního syčení kontrastní látkou odpovídající na endokard nasedající fibrotické obliteraci hrotu levé komory, šrafovaná šipka pak označuje hypsignální trombotické jádro v jejím nitru (LK – levá komora)*



přesně popsat fibrotické oblasti nasedající na endokard komor a odlišit v jejím nitru čerstvá, „trombotická“ jádra (Obr. 4).

Zobrazení koronárních tepen

U pacientů s eozinofilní myokarditidou, kteří se manifestují anginózní bolestí na hrudi, je nezbytné vyloučení koronární nemoci, a to zpravidla provedením selektivní koronarografie (SKG). U pacientů méně rizikových stran ischemické choroby srdeční, tj. s nízkou až střední předtestovou pravděpodobností, lze jako alternativu využít i neinvazivní CT zobrazení koronárních tepen.

Pozitronová emisní tomografie

V současné době představuje vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s CT (PET-CT) rutinní součást diagnostického procesu u nemocných s hypereozinofilními stavy, a to nejen v rámci detekce kardiálního postižení a jeho aktivity, ale též jako zásadní modalita v diferenciální diagnostice příčiny eozinofilie, a to především ve smyslu vyloučení malignity, vaskulitidy či infekčních onemocnění. Jako radiofarmakum se obvykle používá fluoro-deoxy-glukóza (FDG), která se zvýšeně akumuluje v místě intramyokardiálních zánětlivých ložisek, zatímco v oblasti nasedající fibrózy k akumulaci FDG nedochází. PET-CT tak přináší klíčovou informaci týkající se rozlišení mezi aktivním zánětem srdečního svalu a pozdějšími stadii kardiálního postižení charakterizovanými progredující fibrotizací (23).

Endomyokardiální biopsie

Endomyokardiální biopsie (EMB) je v dnešní době stále jedinou metodou, kterou je možné definitivně potvrdit diagnózu eozinofilní myokarditidy (3). V trombotickém a fibrotickém stadiu hypereozinofilního postižení srdce není biopsie vyšetření pro stanovení diagnózy nutná,

navíc zde existuje nezanedbatelné riziko embolizace do systémového či plicního řečiště při přítomnosti intrakardiálních patologických hmot.

Léčba

Z hlediska režimových opatření je obecně doporučena striktní restrikce fyzické zátěže během akutní fáze onemocnění a vyloučení sportovní aktivity po dobu následujících 6 měsíců, podobně jako u jiných typů akutní myokarditidy (3, 17). Zásadním terapeutickým cílem u hypereozinofilie jakékoliv etiologie je rychlé snížení hladiny eozinofilů a potlačení zánětlivé aktivity. Za tímto účelem je v počáteční zánětlivé fázi převážně většině pacientů po vyloučení akutní infekce podávána imunosupresivní terapie. Nejčastěji jde o léčbu kortikoidy, ačkoliv evidence jejich účinnosti je v této indikaci poměrně slabá, a navíc není ani jasně definována dávka kortikoidů, jež by měla být používána (3, 15). Jiná situace nastává u pacientů s prokázanou EGPA, u nichž je kortikoterapie základním léčebným opatřením a kortikoidy jsou zde při zahájení podávání doporučeny v útočné dávce (prednison 1 mg.kg.den) s postupnou pozvolnou redukcí na dávku udržovací 5–10 mg prednisonu denně. V pokročilejších fázích onemocnění je indikována kombinovaná imunosuprese kortikoidy s cyklofosfamidem či azatioprinem (24).

Specifická terapie vychází ze znalosti vyvolávající příčiny hypereozinofilního stavu. V případě suspektní hypersenzitivní nebo alergické reakce je nezbytné vyloučení možných vyvolávajících faktorů. Pokud je identifikována infekční příčina, je pochopitelně klíčové nasazení cílené antimikrobiální léčby. U chronické eozinofilní leukemie, která patří do skupiny myeloproliferativních chorob, je přítomna genová fúze FIP1L1, PDGFR α , tj. translokace genu tyrozinové kinázy, což vede k její trvalé aktivaci. Zde představuje léčebnou metodu volby inhibitor tyrozinokinázy imatinib, při jehož podávání prokazatelně dochází u většiny pacientů k efektivní supresi patologického buněčného klonu (25). U pacientů s EGPA nebo HES lze podávat také mepolizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka inhibující vazbu interleukinu 5 (IL5) na receptory exprimované na povrchu eozinofilů. Dosavadní zkušenosti prokazují jeho bezpečnost i dobrou snášenlivost, významnou předností tohoto přípravku je absence známých četných nežádoucích účinků kortikoidů (26).

LITERATURA

1. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology* 2014; 89: 325–337.
2. Löffler W. Endokarditis parietalis fibroplastica mit bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz Med Wochenschr* 1936; 66: 817–820.
3. Kuchynka P, Paleček T, Mašek M, et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Biomed Res Int* 2016; Article ID 2829583.
4. Al Ali AM, Straatman LP, Allard LF, et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; 22: 1233–1237.
5. Marijon E. Aspects of a neglected tropical cardiomyopathy: endomyocardial fibrosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 801–802.
6. Takkenberg JJM, Czer L, Fishbein M, et al. Eosinophilic myocarditis in patients awaiting heart transplantation. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 714–721.
7. Ball JK, Williams AW, Davies JN. Endomyocardial fibrosis. *Lancet* 1954; 266: 1049–1054.
8. Yoshizawa S, Kato T, Mancini D, et al. Characteristics of patients with advanced heart failure having eosinophilic infiltration of the myocardium in the recent era: investigation of explanted hearts for transplantation. *International Heart Journal* 2013; 54: 146–148.
9. Oakley C, Olsen E. Eosinophilia and heart disease. *British Heart Journal* 1977; 39: 233–237.

V trombotickém i fibrotickém stadiu onemocnění je indikována účinná antikoagulační léčba v rámci prevence kardioembolizačních příhod (27).

Základ léčby srdečního selhání u restriktivní kardiomyopatie ve stadiu EMF tvoří diuretika a spironolakton. Při poklesu systolické funkce levé komory v rámci akutní eozinofilní myokarditidy či následné dilatační kardiomyopatie podáváme standardní farmakoterapii srdečního selhání, tedy ACE inhibitory s betablokátory, a v případě známek městnání přidáváme diuretika a spironolakton. Nefarmakologická léčba pacientů, jež se manifestují srdečním selháním či arytmiemi, se řídí současnými doporučeními a indikace k resynchronizační léčbě, resp. k implantaci kardiostimulátoru či ICD se neliší od obecných indikačních kritérií (17).

V případě rozvoje refrakterního srdečního selhání u EMF lze uvažovat o provedení endokardiální dekortikace. Tato metoda je však nejčastěji prováděna v oblastech endemického výskytu onemocnění, kde jsou farmakologické i nefarmakologické možnosti omezeně dostupné. Literární data z těchto regionů ukazují, že výše uvedená kardiokirurgická léčba může zlepšit prognózu pacientů (26) a vést k symptomatické úlevě (29). V případě významné mitrální regurgitace podmíněné alterací aparátu chlopně progredující nástěnnou fibrotizací je obvykle indikována náhrada chlopně, preferenčně bioprotézou vzhledem k riziku trombotických komplikací při použití mechanické náhrady (30).

V poslední době jsou navrhovány stále nové terapeutické možnosti onemocnění asociovaných s hypereozinofilii. Nadějnou se zdá léčba cílená na specifické eozinofilní receptory (konkrétně receptor α pro IL5, receptor pro chemokin CCR3 a lectin 8), zejména pak benralizumab, což je humanizovaná protilátka inhibující vazbu IL5 na eozinofilní receptory, jehož podávání dle několika randomizovaných studií prokazatelně snižuje hladinu eozinofilů v krvi i ve tkáních, nicméně prozatím bohužel nemáme k dispozici data, která by hodnotila efekt této léčby právě u pacientů s hypereozinofilii a kardiálním postižením (31).

Závěr

Hypereozinofilie představuje heterogenní skupinu onemocnění vzácně asociovaných s postižením srdce. Klíčové pro osud nemocných je včasné stanovení správné diagnózy a zahájení cílené léčby dle vyvolávajícího faktoru.

10. Cugno M, Marzano A, Lorini M, et al. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis. *PLoS ONE* 2014; 9: Article ID e111862.
11. Seguea P, Iriart S, Acar P, et al. Eosinophilic cardiac disease: molecular, clinical and imaging aspects. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2015; 108: 258–268.
12. Akuthota P, Weller P. Spectrum of eosinophilic endorgan manifestations. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2015; 35: 403–411.
13. Chusid MD, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1–27.
14. Spear G. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: hypersensitivity to dobutamine infusion. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995; 14: 755–760.
15. Ogbogu P, Bochner B, Butterfield J, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 1319.e3–1325.e3.
16. Brambatti M, Matassini MV, Adler E, et al. Eosinophilic myocarditis. *JACC* 2017; 70: 2363–2675.
17. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European

Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal 2013; 34: 2636–2648.

18. Kim N, Kim C, Kim J, et al. A hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement from thrombotic stage to fibrotic stage, Journal of Cardiovascular Ultrasound 2015; 23: 100–102.

19. Ommen S, Seward J, Tajik A. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. American Journal of Cardiology 2000; 86: 110–113.

20. Dedieu N, Giardini A, Khambadkone A, et al. Eosinophilic heart disease in a paediatric patient. Eur J Echocardiogr 2011; 12: E3.

21. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. Journal of the American College of Cardiology 2009; 53: 1475–1487.

22. Petersen S, Kardos A, Neubauer S. Subendocardial and papillary muscle involvement in a patient with Churg-Strauss syndrome, detected by contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance. Heart 2005; 91: article e9.

23. James OG, Christensen JD, Wong TZ, et al. Utility of FDG PET/CT in inflammatory cardiovascular disease. Radiographics 2011; 31: 1271–1286.

24. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome, Autoimmunity Reviews 2015; 14: 341–348.

25. Rezaizadeh H, Sanchez-Ross M, Kaluski E, et al. Acute eosinophilic myocarditis: Diagnosis and treatment. Acute cardiac care 2010; 12: 31–36.

26. Rothenberg M, Klion D, Roufousse F, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. The New England Journal of Medicine 2008; 358: 1215–1228.

27. Lofego C, Ferlito M, Rocchi G, et al. Ventricular remodeling in Loeffler endokarditis: implications for therapeutic decision making. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1023–1026.

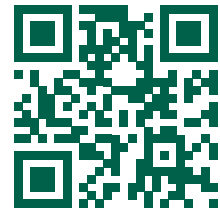
28. Lepley Jr D, Aris A, Korn ME, et al. Endomyocardial fibrosis. A surgical approach. Ann Thorac Surg 1974; 18: 626–633.

29. Metras D, Coulbaly AO, Quattara K. The surgical treatment of endomyocardial fibrosis: results in 55 patients. Circulation 1985; 72: 11274–11279.

30. Tang A, Karski J, Butany J, et al. Severe mitral regurgitation in acute eosinophilic endomyocarditis: repair or replacement? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2004; 3: 406–408.

31. Legrand F, Klion A. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2015; 3: 167–174.

Navštivte nový web časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína



www.aimjournal.cz

- ▶ **veškeré informace o časopisu přehledně a pohromadě** (včetně informací o předplatném a pokynů pro autory)
- ▶ **archiv článků**
- ▶ **rejstřík autorů s přehledem všech prací publikovaných v časopise**
- ▶ **přístup do redakčního systému pro autory, recenzenty, redakční radu**



K aktuálním článkům v pdf se jako předplatitelé dostanete vždy pomocí přihlašovacích údajů:

JMÉNO: předplatitel | HESLO: aimjournal

Přehled psychických problémů, které mohou vzniknout při anebo po diagnóze a léčbě maligní choroby

Jeroným Klimeš¹, Zdeněk Adam², Zdeněk Boleloucký³, Luděk Pour²

¹Soukromá psychologická ambulance – PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., Praha 9 – Újezd nad Lesy

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Oddělení psychiatrie a psychoterapie Svitavské nemocnice, Svitavy

Prodlužování celkového přežití onkologických pacientů a zvyšování jejich prevalence v populaci zvyšuje zájem o případné psychické problémy, přítomné ať již v průběhu léčby, nebo po ukončení léčby. Mezi nejčastější psychické problémy onkologických nemocných patří strach a úzkost, deprese, patologická únava a posttraumatická stresová porucha. Několik klinických studií prokázalo, že neléčená deprese je spojena s četnějšími somatickými komplikacemi a s horší prognózou základní nemoci než u nemocných se stejnou nemocí, ale bez deprese. K rozvoji deprese napomáhá nenaplnění „nově vzniklých potřeb nemocných“. Psychické poruchy se mohou objevit i po ukončené léčbě. Starší psychiatři měli pro tuto situaci termín deprese z odbřemenění, dnes se tato situace nazývá posttraumatická stresová porucha. Deprese může indukovat různé bolesti, nejčastěji bolesti břicha, ale málo je známo že deprese může navodit i psychogenní horečku a psychogenní noční pocení. Někdy může být onkologické onemocnění provázeno těžkou depresí s psychotickými rysy, dřívejším termínem involuční melancholie. Problémem je také patologická únava, která v době léčby postihuje téměř všechny nemocné, ale u 30–40 % nemocných může přetrvávat i po ukončení léčby. Fyzické cvičení dle posledních poznatků má příznivý vliv jak na depresi, tak i na patologickou únavu. Z uvedených poznatků vyplývá doporučení pro hematology a onkology – včas tyto psychické komplikace odhalit a včas odeslat tyto nemocné do odpovídající psychologické či psychiatrické léčby.

Klíčová slova: anxieta, deprese, patologická únava (fatigue), posttraumatická stresová porucha.

Overview of psychological problems accompanying cancer

In recent years, dramatic advances in early detection and treatment options have increased the overall survival rates in patients of all ages with cancer and malignant hematologic diseases. At the same time, these improved treatment options are also associated with substantial long-term side effects, such as fatigue, pain, anxiety, and depression and posttraumatic stress disorder, that interfere with patients' ability to perform daily activities. Furthermore, patients with cancer may have preexisting psychologic or psychiatric conditions that affect their ability to cope with cancer. Survivors of cancer are about twice as likely to report medication use for anxiety and depression as adults who do not have a personal history of cancer. Depression is also common in all cancer diseases and is often associated with a poor prognosis. The inspiration for this text was the recent version of Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, which emphasizes the needs to implement the integration of psychosocial care into clinical cancer care. Based on this recommendation all psychical consequences of cancer are described in this text. And it depends on the oncologists or haematologists, if he can help patients to solve his psychical problems, or if he refers the patient to psychologist or psychiatrist.

Key words: cancer, anxiety, depression, fatigue, posttraumatic stress disorder, unmet needs.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Adam.Zdenek@fnbrno.cz

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

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e28–e37

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2020

Úvod

Prodlužování délky přežití zvyšuje i počet osob, které trpí psychickými důsledky maligní choroby

V dnešní onkologické literatuře se odráží euforie z nových léčebných postupů. V každé oblasti je exploze nových léků a to vede k dramatickému zlepšování léčebných výsledků. Časnější diagnostika a zlepšená léčba v posledních letech vedly k tomu, že 2/3 pacientů s invazivní rakovinou dnes žije déle než 5 let, a proto se v populaci zvyšuje počet osob, které žijí dlouho po stanovení diagnózy maligní nemoci, anglickým termínem „long-term cancer survivors“. Tento vývoj vede odbornou veřejnost ke zvyšujícímu se zájmu o jejich mentální zdraví. Prožití všech útrap a následků spojených s léčbou maligní nemoci přináší do jejich života nové problémy. U části osob, které prodělaly onkologickou léčbu, se popisující pocity úzkosti, deprese, vznik nových potřeb, které nejsou naplňovány. Tyto psychické problémy mohou interferovat s návratem k jejich původnímu stylu života, být stresem, který oslabuje jejich odolnost a potencuje návrat nemoci. Mnoho osob po ukončení léčby rakoviny udává, že se cítí osamocení, ačkoliv v době léčby jim byla poskytována intenzivní podpora. Život nemocných po ukončení léčbě (cancer survivors) často provází obavy, úzkosti, hypervigilantní stavy, obzvláště před termíny kontrolních vyšetření. Tyto strachy, obavy a úzkosti, anglickým termínem „fear of recurrence“, mohou mít charakter posttraumatické stresové poruchy, neklidu, vyhýbání se všemu, co připomíná léčbu maligní nemoci. Mnoho osob po ukončení léčbě prožívá emoční stres, který sice nenaplnuje kritéria úzkostné poruchy nebo těžší deprese, ale nemocné vážně zatěžuje a interferuje s plnohodnotným návratem do původního života.

Doporučení Americké onkologické společnosti pro skríníng psychických poruch u onkologických nemocných

Americká onkologická společnost (NCCN) v roce 2009 začala vydávat edici nazvanou cancer survivorship. V jednotlivých letech pak vycházela doporučení pro různé oblasti problémů, které navazují na ukončenou protinádorovou léčbu. Přehled těchto doporučení lze najít v databázi Medline Pubmed po zadání hesla „surivorship and NCCN“ a tyto publikace jsou volně dostupné (free full text).

V roce 2016 Americká onkologická společnost vydala doporučení NCCN (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN) Distress Guideline. Autoři tohoto doporučení uvádějí, že anxiety a deprese postihuje až 29 % osob po ukončení onkologické léčbě (survivors), z nichž 1–19 % splňuje kritéria posttraumatické stresové poruchy za poruchy (Tato závažnější nepřesnost 1–19 % je dána rozdílnými operacionálními definicemi, které používají autoři jednotlivých studií při své diagnostice.) V NCCN doporučení je popsán stres související s nádorovou chorobou jako široká paleta negativních emocí, počínajících pocitem zranitelnosti, smutkem, obavami z recidivy až po těžkou depresi, traumatizující úzkost, panické poruchy a existenciální krizi. Mnoho osob po ukončení léčbě má psychické problémy, které ale nejsou tak výrazné, že by vedly ke klinické diagnóze anxiety, deprese, nebo posttraumatické stresové poruchy, ale přesto mohou mít negativní dopad na kvalitu života.

Osoby po ukončené protinádorové léčbě (survivors) s nekontrolovatelným emočním stresem hůře dodržují doporučená kontrolní vyšetření. Mimoto méně často dodržují zdravý životní styl a méně často provozují zdraví podporující aktivity, jako je cvičení či nekouření. Někdy tito lidé po léčbě rakoviny začnou přemýšlet o dobrovolném odchodu ze světa. Incidence dokonaných sebevražd mezi osobami spadajícími do kategorie „cancer survivors“ je v USA přibližně 2x vyšší než v průměrné populaci. Tato fakta vedla Americkou onkologickou společností pro formulování doporučení pro klinické onkology případně hematology pro časný záchyt (skríníng) těchto psychických poruch, které se objevují po ukončené protinádorové léčbě. Cílem tohoto doporučení je definovat symptomy, při jejichž naplnění je vhodné poslat nemocného ke specializované psychologické či psychiatrické léčbě (1, 2). V doporučeních NCCN se jako nejčastější porucha uvádí úzkost, následně deprese. V případech posttraumatické stresové poruchy píší, že onkologičtí pacienti jen vzácně splňují všechna kritéria této poruchy a tak vytvořili termín posttraumatic stress disorders-related symptoms, volně přeloženo „symptomy příbuzné s posttraumatickou stresovou poruchou“.

Naši němečtí sousedé se těmto poruchám věnují v četných publikacích, z nichž citujeme pouze analýzu autorů z Hamburku, která hodnotila 3370 osob po ukončené léčbě maligních nemocí ve věku 25–55 let. Z tohoto počtu celkem 39 % osob udávalo střední až vysokou úzkost odpovídající hraniční či klinicky relevantní úzkostné poruše. Výskyt úzkosti zůstával stejný v podskupinách lišících se intervalem od ukončené léčby, do 2 let, 3–4 roky, 5–6 let a více než 6 let. Úzkost tedy s prodlužujícím časovým intervalem od ukončení léčby neklesala. Výskyt depresivních poruch byl o něco nižší, jen 19 % osob dříve léčených pro maligní choroby uvedlo střední či silnou depresi, odpovídající hraniční, či klinicky relevantní depresivní poruše. Míru depresivity zvyšovala nedostatečná rodinná podpora, nezaměstnanost, nízká sociální podpora. Autoři taktéž zdůrazňují nutnost skríníngu těchto poruch při průběžných kontrolách a včasné odesílání ke specializované léčbě (3).

A jak je to v případech, když se soubor zúží na hematologické pacienty? Zde můžeme citovat práci z Austrálie, jejíž autoři se zaměřili na 2 nejčastější krevní nemoci, mnohočetný myelom (791 nemocných) a difúzní velkobuněčný B lymfom (983 nemocných). Z těchto pacientů 15 % uvedlo pocity zvýšené úzkosti a 18 % příznaky odpovídající depresi. Dále byli tito lidé dotazováni, zda mají nějaké nenaplněné potřeby v oblasti psychické a emocionální anglickým termínem unmet needs. Pozitivně odpovědělo 30 % dotázaných (4).

Při všech těchto výzkumech musíme pamatovat na fakt, že životní prevalence depresivních poruch je v populaci poměrně vysoká (cca 10 % mužů a 15 % žen). Podobně 14 % obecné populace udává, že jsou ve svém životě převážně nespokojeni. U přeživších rakovinu tedy sledujeme, o kolik přesahují toto populační pozadí. Každopádně i tak pozorujeme u nemocných zřetelný nárůst.

A tak skríníng psychických problémů po ukončené protinádorové léčbě a léčebné intervence u osob trpících některou z poruch nabývá na důležitosti s lepšícími se výsledky protinádorové léčby (5). Tento vývoj v odborné literatuře nás stimuloval k tomu, abychom ve spolupráci s psychologem a psychiatrem předložili stručnou charakteristiku těchto poruch pro klinické lékaře.

Přehled psychických komplikací, které mohou být asociovány s maligním onemocněním

Úzkost

Termíny strach či fobie vyjadřujeme obavu z něčeho konkrétního, na co reaguje tělo stresem – přípravou na obranu útokem nebo útekem. Slovy úzkost či anxiety vyjadřujeme pocit vnitřní sevřenosti, který je sice podobný strachu, ale naše mysl není schopna odpovědi na otázku: „Čeho se vlastně bojíte? Co vás zúzkostňuje?“ Navíc projevy úzkosti se v mnohém podobají příznakům fyziologického stresu – jako by se organismus připravoval na boj a útok, ale bez přítomnosti vnějšího stresoru.

Úzkost je z lékařského (psychiatrického) pohledu složitá kombinace emocí, zahrnující strach, zlé předtuchy a obavy. Často je doprovázena vegetativními příznaky, jako je bušení srdce, pocit nevolnosti, bolest na hrudi, zkrácené dýchání, chvění rukou. Úzkost je nepříjemný emoční stav, jehož příčinu není možné definovat. Strach je určitou odpovědí na konkrétní nebezpečí. Úzkost může být akutní, trvat krátce, nebo dlouhodobá. Intenzita úzkosti je různá, od lehkého neklidu až po stav paniky. Úzkost má následující složky:

- Kognitivní – zahrnuje očekávání neurčitěho nebezpečí.
- Somatickou – tělo se připravuje na únik z nebezpečí: zvýší se krevní tlak, pulz, vylučování potu. Někdy se dostaví nevolnost. Krev se vlévá do hlavních svalových skupin a funkce imunity a trávicího systému jsou potlačeny. Navenek se úzkost projevuje bledostí pokožky, pocením, chvěním a rozšířením zornic, suchem v ústech.
- Emocionální – týká se pocitu strachu nebo paniky (6).

Přiměřená úzkost je běžná emoce stejně jako strach, vztek, smutek nebo štěstí a je důležitá pro přežití, ale dlouhodobější úzkostný stav má destruktivní vliv na člověka.

V rozhovorech o psychice obecně je složité se domluvit na slovníku, zejména u zážitků, které lékař třeba nikdy nezažil, nebo naopak které pacient důvěrně zná, říká jim „divné pocity“, ale netuší, že je to úzkost a že o tom jsou napsány tuny knih. Důležité je počítat s tím, že mnoho lidí si nedokáže spojit slovo úzkost s odpovídajícím svým prožitkem. Tedy, když se jich lékař zeptá, zda netrpí úzkostmi, v podstatě nevědí, o čem lékař hovoří. Pokud se lékař chce zeptat, zda nemocný necítí úzkost, je lépe mu předložit výčet příznaků úzkosti a zeptat se: „Kolik z těchto příznaků občas zažíváte? Jak je to intenzivní?“ Pokud s tím častěji pracujete, pak se vyplácí mít vytištěné příznaky úzkosti na cedulce a pouze je pacientovi předložit:

- neklidnost, pocit napjatosti, napruženosti
- lehká unavitelnost
- problém se soustředit nebo mysl je prázdná
- podrážděnost
- svalové napětí rizikového typu
 - bolesti na hrudi (tendence dávat si ruku na hrud)
 - pocity dušení
 - sevřený žaludek (tlak v epigastriu)
 - knedlík v krku
- problém usnout, neklidný, neuspokojivý spánek
- palpitace (bušení srdce)

- pocení, návaly horka
- sucho v ústech (xerostomie, potřeba neustále popíjet)
- závratě a pocit neskutečnosti (depersonalizace nebo derealizace), pocit, že svět je záclonou, že moje tělo není moje
- zesílené vnímání každého detailu, neschopnost zasnít se (hypervigilance)
- doprovodné divoké fantazie a temné předtuchy: že zešílím, že se blížím něco stane
- příznaky společné s migrénní aurou:
 - světloplachost (světlo bodá do očí)
 - třes, brnění prstů (bývá též příznak migrénní aury)

Problém tohoto kvalitativního výčtu je, že nemůže určit míru. Slouží jen k tomu, aby lékař a pacient mluvili stejným jazykem, aby se shodli na tom, jak vypadají příznaky úzkosti. Proto míru závažnosti musí lékař odhadnout z následujícího rozhovoru – může to být banální, ale mohou tam být nepojmenované panické ataky, migrény, psychotické příznaky (halucinace, bludy) a podobně. Pokud se lékař ptá jen na pocit sucha v ústech, tak tu má opět jen zlomek úzkostných pacientů.

Poruchy spánku jsou jiné u úzkosti a jiné u depresí. Úzkost je spojená se špatným usínáním. Při depresi poruchy spánku spočívají v předčasném probouzení a neschopností dospát.

Hypervigilance

Hypervigilance je stav zvýšené senzorické senzitivity, detekující vše kolem. Zvýšená bdělost je to, čemu se říká v lidově mluvě ostrážitost – zesílená citlivost na stimuly, neustále sledování situace kolem sebe. Ta je adekvátní v případě akutního nebezpečí typu přechodu nebezpečnou soutěskou. Ale po opuštění soutěsky by měla přirozená hypervigilance sama vymizet. Patologický, dlouhotrvající stav hypervigilance bez vnějšího nebezpečí může vyvolat posttraumatická stresová porucha či úzkostné poruchy.

U pacientů s nějakou smrtelnou chorobou se objevuje v prvních třech fázích dle Kübler-Rossové. Zde sice se nejedná o vnějšího nepřítele, ale pocit ohrožení generuje právě hrozba smrti. Na rozdíl od strachu v soutěsce, u pacientů tento stav může trvat celé týdny a oni ho často popisují jako změněný pohled na svět, hodnoty: „Najednou jsem nechápal, proč ti lidé pořád někam spěchají. Najednou jsem si zesíleně uvědomoval všechny detaily – každý list stromu či stéblo trávy. Každý okamžik mi byl vzácný.“

Dlouhodobý stav hypervigilance je považován za škodlivý, protože může dovést člověka k vyčerpání, konec konců jako každý dlouhodobý stres. Provází ho často úzkosti, obsesivní chování či problémy v sociálních interakcích. Ale pacienti hypervigilanci paradoxně často popisují jako příjemnou, obohacující, nebo jako jakési duchovní prozření. Jinými slovy jedná se eustres (příjemně prožívaný stres) (6).

Strach

Strach je emoce vznikající jako reakce na hrozící nebezpečí. Doprovázejí ho neurovegetativní projevy, zpravidla zblednutí, chvění, zrychlené dýchání, bušení srdce, zvýšení krevního tlaku, někdy husí kůže. Jde o normální reakci na skutečné nebezpečí nebo ohrožení, která má jedině připravit na útek, únik nebo obranu. Strach motivuje k vyhnutí se nebezpečí nebo k úteku před ním. Pocity strachu se často dostaví po

sdělení velmi negativní zprávy člověku, třeba že má nádorové onemocnění. To je čistý strach, protože je zde jasný objekt strachu, bojím se nemoci/smrti/umírání. Ten tento strach ale může přerůst v „úzkostnou poruchu“. Pokud úzkostná porucha trvá delší dobu, vyžaduje již léčbu (6).

Deprese

Charakteristika deprese

Deprese není typická v prvních fázích po oznámení závažné choroby – první 3 fáze totiž charakterizuje spíše šok, stres, úzkost. Teprve po vyčerpání svých možností, sil a často i po ztrátě nadějí nastupuje 4. fáze – deprese.

Deprese je termín často používaný v dnešní psychiatrii, ale také v široké laické veřejnosti. A ne vždy mají nezdravotníci správnou představu, co se pod tímto pojmem ukrývá. Od našich pacientů víme, že si často představují smutek, zármutek, pláč a říkají, že když jim není do pláče, nepotřebují antidepresiva. To není správná představa. Termín deprese lze přeložit jako snížení duševních sil člověka pod jeho obvyklou normu, neschopnost se radovat a plánovat aktivity přinášející radost (6). A míra, jak moc tato duševní energie poklesne, je individuální, od mírné deprese, sluchitelné s normálním pracovním nasazením, až po závažnou depresi, vyžadující hospitalizaci.

Podezření na depresi můžeme získat, pokud nám pacient odpoví negativně na tyto otázky: „Prožil jste něco pěkného minulý týden, z čeho byste měl radost? Těšíte se na něco?“ Pokud na obě otázky odpoví pacient negativně, musíme mít podezření na depresi.

Dnes se již deprese dle předpokládané etiologie neklasifikuje, ale přesto považujeme za smysluplné uvést původní klasifikace, protože při pohledu na tuto klasifikaci je evidentní, že maligní nemoc může být příčinou reaktivní deprese. Dříve se rozlišovala:

- **deprese endogenní** – příčina je v poruše „chemie“ mozku (často v nervovém přenašeči – dopaminu). Jinými slovy špatný psychický stav pacienta, který nevysvětluje události v jeho životě, ani jeho zdravotní stav. Někdy přicházejí periodicky, např. sezónní deprese v zimním období.
- **deprese reaktivní** – vcelku pochopitelná depresivní reakce na nějakou stresovou událost, například úmrtí blízké osoby. Příbuzné pojmy:
 - deprese organická – při organickém poškození mozku (např. úrazy, nádory), krvácení, endokrinní poruchy, poruchy jater či slinivky břišní (např. cukrovka)
 - deprese farmakologická – způsobená některými léky či přípravky, případně hormony

Zde lze zdůraznit, že reaktivní deprese (F43.2) většinou odeznívá samovolně do 6 měsíců. Pokud přetrvává déle než 2 roky, kóduje se novým kódem (F62.8 Přetrvávající změny osobnosti, které nelze přisoudit poškození nebo nemoci mozku).

Někdy komplikovaná rodinná situace, která sama o sobě opravňuje k diagnóze reaktivní deprese, může maskovat problémy se štítnou žlázou, které též vyvolávají obraz depresivního pacienta. Jenže podpůrná psychoterapie štítnou žlázu nevyлéčí. Zde je třeba velkou citlivost a zkušenost při odhadu, co je „normální reakce“ na problémy člověka a co už je nepřiměřená reakce.

K tomu jsou velké vizity, kdy se jede podle pravidla „více hlav více ví“. Lékař – ne psychiatr – by měl v nejasných případech vyžádat konziliární

posouzení. Obecně ale každé oddělení, které pracuje se se smrtelnými chorobami, aby mělo mít nasmlouvaného psychiatra na půl den či den v týdnu, aby s ním probralo psychické problémy pacientů, které jsou u těchto nemocí spíš pravidlem než výjimkou.

Depresi lze charakterizovat následujícími body:

- trvalá smutná či anxiózní nálada
- pesimismus, pocity beznaděje, negativní vize vlastní perspektivy
- pocit viny, pocit bezcennosti a nemohoucnosti (popř. úporné bludy – svou močí otravuji svět)
- ztráta zájmu o aktivity, které dříve přinášely radost, ztráta zájmu o sex,
- snížená energie, pocit chronické patologické únavy (fatigue), pocit zpomalení
- poruchy koncentrace, poruchy paměti, problémy s rozhodováním se
- insomnie, nemocní se probouzejí brzy ráno, alespoň 2 hod. dříve než před nástupem deprese, poruchy spánku jsou známkou narušeného 24hodinového chronobiologického cyklu, někdy naopak zvýšená spavost (15 % pacientů)
- poruchy příjmu jídla, nechut' k jídlu a úbytek hmotnosti, nebo naopak zvýšená chuť k jídlu, přejídání a přírůstek hmotnosti (lehčí formy deprese)
- myšlenka na smrt, či na ukončení života sebevraždou (realizována ale bývá paradoxně až na konci depresivní periody)
- neklid nebo podrážděnost, snížení tolerance stresu (astenické stavy)
- ústup z profesionálních pozic, ztráta ambicí, předčasný důchod

Lidé trpící depresí si stěžují na snížení své energie a aktivity. Mají sníženou schopnost koncentrace, zhoršení paměti, pozornosti, schopnosti učit se. Zpomaluje se duševní tempo a s ním i exekutivní funkce, schopnosti naplánovat nějakou činnost a úspěšně ji provést a dokončit. To sekundárně vede někdy k odsouvání plnění úkolů, k prokrastinaci. V emoční rovině deprese snižuje či zcela zamezuje schopnost pociťovat a prožívat radost, snižuje zájem o dění kolem sebe. Již po malé námaze pociťují nekončící únavu, každý pohyb je stojí nekonečnou energii a musí jen odpočívat. I sebevědomí se propadá, zvýšeně se obviňují a sebevědomí klesá. Mají poruchy spánku a budí se několik hodin před obvyklou dobou vstávání. Mají pocit, že ráno vstanou a jsou unaveni, aniž by věděli po čem. I do uvaření ranní kávy se musejí nutit, ač jim to dříve dělalo radost. Navíc jim ani nechutná, stejně jako z jídla a pití nemají užitek (anhedonie). A jak energie člověka začne slábnout, začne se ledabyle i oblékat a v práci se to projeví menší výkonností, ztrátou ambicí.

Dělení na dystymie, lehká, střední, těžká deprese se odhaduje především podle toho, jak jsou nebo naopak nejsou schopni fungovat v běžném životě. Uvědomme si, že mírné chronické formy se projevují rétorikou, že je život nebaví, že jen přežívají. Podle výzkumů wellbeing se jedná o 14 % lidí, tedy lékař v ambulanci uvidí za den 2–3 takové lidi.

Příčiny mohou být zcela endogenní, vlastní onemocněním mozku, ale příčinou může být také reakce na těžkou životní situaci, na dlouhodobý stres, nekompensovaný pozitivními emocemi (6, 7). Poměrně jasnou příčinou reaktivní deprese je zjištění závažné život ohrožující nemoci. Úzkosti a depresivní poruchy v různé intenzitě přetrvávají u velké části osob, které prodělaly léčbu rakoviny a krevních maligních chorob. Výjimečně jsou psychické změny tak intenzivní, že interferují

s návratem do původního stylu života (7). Tématu deprese u maligních chorob se věnují též velmi četné publikace v českých odborných časopisech, které lze najít v literární databázi medvik.cz (8, 9).

Světová psychiatrická společnost (World Psychiatric Association – WPA) vydala sérii sborníků zaměřených na komorbiditu deprese a somatických chorob, jako je diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění a další. Do sborníku o depresi a nádorech přispěli přední světoví odborníci v této oblasti celkem 9 publikacemi. Čtyři z nich vycházejí s předního světového psychoonkologického pracoviště, Oddělení psychiatrie a behaviorálních věd instituce Memorial Sloan-Kettering Center v New Yorku. Všichni autoři přináší zajímavé souhrnné informace z oblasti deprese a nádorů (10). Tuto knihu lze doporučit všem lékařům pečujícím o onkologicky nemocné. Její kapitoly popisují: prevalenci deprese u osob s maligní nemocí, psychologickou adaptaci na tuto nemoc, analyzují biologickou souvislost mezi zvýšenou hladinou jednotlivých cytokinů a depresí anebo patologickou únavou (fatigue). Dále se zabývají metodami diagnostiky, léčby a suicidální tendencemi osob s malignitami (10).

Neléčená deprese zvyšuje počet komplikací při léčbě maligních nemocí

Incidenci deprese u pacientů, kteří byli sledováni po ukončení první linie léčby mnohočetného myelomu, analyzovala Německá skupina pro studium mnohočetného myelomu. Příznaky deprese identifikovali u 25 % pacientů. Německá skupina pro studium mnohočetného myelomu iniciovala programy pro posilování schopnosti člověka zvládat psychickou zátěž. V psychologii existuje termín resilience, což je psychický proces zvládání nepříjemných podmínek (krizí). Jedná se o psychickou odolnost, houževnatost jedince „navzdory nepřízní osudu“, navzdory biologickým, psychologickým a psychosociálním vývojovým problémům a rizikům. Každý jedinec má svoji míru resilience, ale vhodnou podporou lze míru resilience navýšit (11). Podobný význam má i termín frustrační tolerance, čili schopnost jedince optimálně fungovat v neoptimálních podmínkách.

Kvalitu života, somatické a psychické následky mnohočetného myelomu sledovaly i další studie. Frekvenci úzkostné poruchy a deprese popisují u 28–30 % (12–14). Četné publikace upozorňují lékaře na to, že je zásadní s pomocí psychologů a psychiatrů zmenšit míru depresivity u pacientů s mnohočetným myelomem a jinými nemocemi, protože deprese vlivem na imunitní obranu může otevřít cestu dalším komplikacím.

Mols v roce 2013 uvádí, že deprese zvyšuje riziko mortality, což prokázali analýzou velkého souboru 3 080 pacientů (15).

Britští autoři ve svém článku analyzují ve velkém souboru pacientů s mnohočetným myelomem otázku, oč menší by byly náklady na somatickou léčbu různých komplikací, pokud by se podařilo odstranit psychologickou a psychiatrickou intervencí depresivní a úzkostné poruchy. U depresivních pacientů s mnohočetným myelomem vzniká podstatně více zdravotních komplikací než u pacientů s mnohočetným myelomem bez průvodní deprese (16). Také poukazují na nutnost uspokojení nových a pro nemocné zásadních potřeb, vzniklých s příchodem nemoci (unmet needs) pro snížení depresivity a tím i snížení počtu komplikací (16).

A uvedeme ještě jednu práci, v níž se autoři zaměřili na depresivní stav před provedením autologní či alogenní transplantace. Depresivní či úzkostnou poruchu diagnostikovali u 20 % nemocných ještě před provedením vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací. V obou skupinách srovnávali průměrnou délku celkového přežití a počet dní mimo nemocnici. Neshledali rozdíl v celkovém přežití, ale pacienti, kteří měli před transplantací diagnostikovanou depresi, měli menší počet dní strávených v průběhu dalšího života mimo nemocnici než pacienti, kteří do transplantační léčby šli bez deprese. Svoje pozorování autoři uzavírají slovy: pacienti, kteří mají depresivní poruchu před provedením vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací, představují vysoce rizikovou skupinu pro potransplantační komplikace a mohou mít prospěch z psychologické či psychiatrické intervence před provedením této léčby (17).

Poslední tři citované práce tedy nabádají lékaře, kteří pečují o nemocné s mnohočetným myelomem, ke spolupráci s psychiatry a psychology s cílem u podskupiny nemocných jevících známky deprese se jí pokusit psychologickou či psychiatrickou intervencí odstranit. To může přinést zmenšení počtu komplikací v průběhu léčby i po jejím ukončení. To samé doporučují autoři knihy vydané skupinou World Psychiatric Association titles on Depression, kteří v analýze všech dostupných prací konstatovali kratší přežití a vyšší počet komplikací, částečně spojených s nižší adhezí k léčbě, u osob s depresí při maligní nemoci ve srovnání s osobami s maligní chorobou, ale bez deprese. Konstatovali, že účinně vedená psychologická či psychiatrická intervence může snížit počet komplikací vznikajících u lidí s maligní chorobou provázenou depresí (10). Psychický stres je u pacientů s maligními chorobami přítomný od doby diagnózy, v průběhu léčby a trvá i po jejím ukončení, jak popisují v odborných publikacích Svěrák a další (18).

Nenaplnění nově vzniklých potřeb nemocného (unmet needs) pomáhá rozvoji deprese

Termín „nenaplněné nově vzniklé potřeby“ (anglickým termínem unmet needs) si dovolíme ilustrovat na příkladu z naší ambulance. Do ambulance přišla pacientka narozená roku 1954 s mnohočetným myelomem, nově diagnostikovaným před měsícem. Měla četné patologické fraktury páteře a stěžovala si, že bolesti jsou větší a větší, že opioidy nepomáhají, ani antidepressivum, které jí minule lékař předepsal. Pacientka dělala dojem úzkostné vyděšené osoby. Měla opravdu hodně poškozený skelet nemocí, ale na pocitu hrozných bolestí se podílela úzkost z toho, že bydlí sama doma, protože ovdověla. Vana jí je na nic – kdyby si do ní sedla, již z ní nevstane, a sprchový kout nemá. Když jí něco spadne na zem, sama si to nepodá, protože jí to neumožní četné kompresivní fraktury páteře. Potraviny jí přinese občas dcera. Takže vidíme úzkost z toho, že sama život nezvládne, že v bytě a okolí není nikdo, kdo by jí podal čaj a pomohl, když se něco zhorší. Nemocný člověk podstatně hůře zvládá samotou než člověk zdravý. A tato úzkost dále snižuje práh bolesti a zintenzivňuje její vnímání.

Vznik maligní nemoci je spojen se vznikem nových potřeb člověka. Neuspokojení těchto potřeb způsobuje psychický stres a může přispět k rozvoji úzkostné poruchy a deprese (14). Při zadání hesla unmet needs and multiple myeloma či unmet needs and cancer do literární databáze

Tab. 1. Časová osa s číslováním diagnóz

Oznámení choroby – šokové chování	F43.0 Akutní stresová reakce (fáze popření, fáze agrese dle Kübler-Rossově)
Psychické problémy z vlastní léčby a role pacienta	F43.2 Poruchy přizpůsobení (sem spadá i starší termín reaktivní deprese). Vzácně přímo klinická deprese (F32, F38) (fáze vyjednávání a deprese dle Kübler-Rossově)
Psychické problémy po ukončení léčby, např. zhoršení psychického stavu po ukončení léčby v remisi	F43.1 Posttraumatická stresová porucha (tu Kübler-Rossová nepopisuje v obvyklém průběhu, tzn. poměrně vzácná – procenta pacientů)
Trvalé a výrazné následky onemocnění na psychiku pacienta, které trvají i po dvou letech remise	F62.0 Přetrvávající změny osobnosti po katastrofické zkušenosti (vzácné případy, ale pro logickou úplnost nemůžeme opominout)

Medline Pubmed je vidět hodně publikací, které dokumentují, že naplnění základních potřeb nově vzniklých díky omezením, které nemoc přináší, je nejdůležitějším krokem proti vzniku deprese a úzkosti (19).

V přehledovém článku nazvaném Unmet care needs in people living with cancer shrnují autoři 23 klinických studií sledujících toto téma. Shrnují, že citované studie popisovaly unmet needs – nenaplněné potřeby v oblasti informací (30–55 %), oblasti psychologických potřeb (18–42 %), oblasti fyzické podpory (17–48 %) a oblasti funkční podpory (17–37 %) (20). Tento článek velmi edukačně přibližuje skutečnost, že nemoci vedou k novým potřebám nejen čistě léčebným a že pro optimální život je zapotřebí nejen předepsat tabletu od bolesti a antidepresivum, ale snažit pojmenovat a řešit i další nové potřeby, které dotyčná osoba před nemocí neměla (20, 21). V tomto popisovaném případě bychom našli nenaplněnou potřebu jistě ve všech citovaných oblastech.

Posttraumatická stresová porucha (F43.1)

Sigmund Freud jako první popsal fenomén zvaný „posttraumatická stresová porucha“ (posttraumatic stress disorders). Je to termín pro různé patologické projevy lidské psychiky, které nastupují po překonání velmi závažné, život ohrožující stresové životní etapy. Touto traumatickou životní etapou může být pobyt vojáka v Afganistánu (syndrom válečných veteránů), ale také onemocnění maligním onemocněním, ať již rakovinou nebo maligní krevní nemocí. V české odborné literatuře se tomuto tématu věnuje Látalová, Praško a Kamarádová (22). Posttraumatická stresová porucha (post-traumatic stress disorders) je spojená s úzkostí, s depresí a s poruchami spánku, ale i s dalšími psychologickými problémy (23). U onkologických pacientů se objevuje po ukončení léčby a dosažení remise, kdy okolí od nich očekává, že musejí být v klidu, když „už je přeci po všem“.

Pokud jsou tyto psychologické problémy přítomny v průběhu léčení, kdy je stále přítomen stresor z nemoci a z léčby, pak se klasifikují buď jako reakce na akutní stres (F43.0), nebo v průběhu léčby jako poruchy přizpůsobení (F43.2). Můžeme si to ukázat na časové ose, protože číslování diagnóz je poněkud nelogické (Tab. 1).

Důvod, proč existují tyto diagnózy, je prostý. Lékaři v praxi vidí všechny kombinace. Lidi s bouřlivou reakcí po oznámení, ale pak s poměrně klidným průběhem, nebo naopak lidi, které by mohli dávat na piedestal pro ostatní pacienty, jak se se má vzorně snášet smrtelná nemoc, kteří se jim ale nečekaně zhroutí, jak přijde oznámení: „Blahopřejeme, léčba úspěšně končí, nyní jste v rekonvalescenci.“ Ti pak říkají: „Celou dobu jsem se upínala na to, že to skončí. Když to skončilo, cítila jsem se stejně špatně. Žádný slastný pocit se nedostavil, nezačalo žádné šťastné období... Ta hrůza snad nikdy neskončí!“

Při pohledu do literatury na téma posttraumatická stresová porucha u osob s maligními nemocemi se dočteme, že při pečlivém sledování pacientů po ukončené onkologické léčbě se popisuje u všech závažných malignit. Četné publikace popisují výskyt posttraumatické stresové poruchy u relativně častých nádorů, jako je např. karcinom prostaty, ledviny, prsu, střev (24). O něco méně je publikací analyzujících posttraumatickou stresovou poruchu u pacientů s Hodgkinskými či neHodgkinskými lymfomy (25, 26), leukemií (27) a u pacientů s krevními maligními chorobami, kteří podstoupili transplantační léčbu (28). V databázi Medline Pubmed jsme nenašli žádnou publikaci, která by popisovala posttraumatickou stresovou poruchu u monoklonálních gamapatií či u mnohočetného myelomu, ale není důvodu, proč by tomu mělo být u této nemoci jinak než u ostatních maligních chorob, protože psychologické reakce na vědomí smrtelné choroby jsou univerzální bez ohledu na typ choroby (1).

Zde je třeba lékaře ne-psychiatry upozornit na velkou terminologickou nekázeň psychologické terminologie. Termín posttraumatická stresová porucha se často používá na místo přílehavější diagnózy poruchy přizpůsobení. Proto některé studie uvádějí procenta posttraumatické stresové poruchy až 30 %. To se možná týká poruch přizpůsobení, ale rozhodně ne psychologických problémů, které se manifestovaly či zviditelnily až po úspěšném zakončení léčby. Tento typ psychologických problémů jsme viděli opravdu jen u několika pacientů, kteří úspěšně prošli celou iniciální léčbou mnohočetného myelomu a dostali se do kompletní remise, tedy do stavu, kdy nebyly přítomny žádné známky aktivity mnohočetného myelomu, nebyla třeba žádná další léčba a pacienti byli normálně pohybliví. Tito pacienti by se mohli právem radovat z toho, že léčba byla úspěšně ukončena. A místo toho nastoupil útlum duševních sil, trvajících několik měsíců. Jejich organismus se vybičoval na překonání zátěže, kterou představovala iniciální léčba mnohočetného myelomu, a po úspěšném překonání této překážky padl do útlumového stavu (1, 2, 6). Psychiatr doc. Boleloucký uvádí, že dříve tento typ poruchy psychiatři nazývali deprese z „odbřemenění“, termínem starších německých psychiatrů pak Entlastungsdepression dle prof. Kielholze. Též je dobré znát termíny: rebound effect čili efekt zpětného rázu, které se občas používají pro stejný jev. Dnes se tyto pojmy nepoužívají a psychologická porucha, které je pozorována po ukončení velmi psychicky náročné životní etapy, se dnes nazývá posttraumatická stresová porucha. Pro psychologické problémy během léčby je na místě užívat diagnózu poruchy přizpůsobení, popř. jinou doprovodnou diagnózu, která je na místě (od deprese až po abúzus drog).

Proto při ambulantní kontrole po ukončení léčby, která je zaměřena na případnou recidivu nemoci, je vhodné si všimnout i případných psychologických problémů nemocných, které mohou vznikat i po ukončené

léčbě maligní nemoci. Po dosažení kompletní remise nemoci se mohou objevit méně závažné a málo nápadné, či více závažné a tedy i nápadné změny v psychice nemocných, odpovídající posttraumatické stresové poruše, vyžadující spolupráci s psychologem či psychiatrem. To se samozřejmě týká i případných změn osobnosti (F62.0), které výrazně trápí rodinu a blízké osoby pacienta (např. ustrnutí v roli pacienta, reaktivní hypochondrie).

Pro diagnostiku posttraumatické stresové poruchy se používá systém kritérií, které by pacienti trpící touto poruchou měli splnit alespoň v 5 bodech:

- Jedinec byl vystaven traumatické události (léčba onkologické nemoci).
- Traumatická událost je znovu prožívána ve formě úzkostných vzpomínek, flashbacků, myšlenek, snů, pocitů, halucinací nebo iluzí. Po vystavení pacienta podnětům připomínajícím trauma se objevují značné psychické potíže.
- Osoba se vyhýbá podnětům, myšlenkám, místům nebo činnostem připomínajícím událost. Obtížně si vybavuje některé momenty z období traumatu a někdy pociťuje odcizení od okolní společnosti.
- U pacienta pozorujeme zvýšenou dráždivost, která před traumatem nebyla přítomna. Jde např. o neklidný spánek či potíže s usínáním, zvýšenou úlekovou reaktivitu (při náhlém hluku, záblesku světla nebo dotyku). Dostávají se potíže s koncentrací, skrytá agrese s občasnými návaly hněvu.
- Veškeré symptomy trvají déle než 1 měsíc.
- Duševní porucha se promítá do pracovního, sociálního i rodinného života pacienta. Klesá zájem o koníčky a oblíbené činnosti a mohou se objevit poruchy sebehodnocení a emoční strnulost (6).

Posttraumatický stresový syndrom může být spojen i s jinými psychickými poruchami, jako jsou deprese, panická porucha, fobie a generalizovaná úzkostná porucha. Někdy lze zaměnit s těmito chorobami, diferenciální diagnostikou je však dokážeme navzájem odlišit.

Noční pocení – projev maligní nemoci nebo infekce či projev deprese?

Psychické problémy se mohou manifestovat velmi rozmanitými zdravotními poruchami, nejen výše uvedenými. V naší ambulanci jsme např. měli pacienta, který ve dvou zimních měsících dva roky po sobě trpěl nočními poty, tak intenzivními, že musel v noci jednou až dvakrát převlékat pyžamo a sušit je na radiátoru topení. Před více lety u něj noční pocení a zvýšené teploty ohlašovaly závažné zhoubné onemocnění, které bylo tehdy úspěšně vyléčeno, ale po letech, v roce 2016, byla nutná další léčba pozdní recidivy. Nyní jsme provedli kompletní přešetření tohoto pacienta včetně CT zobrazení. Naštěstí se žádná další recidiva nenašla a potíže, intenzivní noční pocení s jarním sluncem vymizelo. Po dvou letech sledování jsme uzavřeli, že zřejmě příčinou bylo prohloubení psychických problémů nemocného v zimních měsících, které pramenily z úmrtí jeho rodičů a dalších nevyřešených problémů. Touto příhodou jen ilustrujeme, že psychická podpora je po prodělání onkologického onemocnění velmi důležitá.

Noční pocení, buď bez teplot či se zvýšenými teplotami, je signálem zánětlivé reakce organismu, kterou může spustit nejen

infekce (např. tuberkulóza, osteomyelitida), ale také různá nádorová onemocnění (mnohočetný myelom, lymfomy, Hodgkinova choroba nebo např. tumor ledviny). To jsou však ty nejznámější příčiny. A jen zcela výjimečně je příčina nočního pocení psychická, úzkostná porucha a depresivní stavy (29–31). Je zde totiž souvislost mezi depresí, úzkostí se zvýšenou tvorbou některých prozánětlivých cytokinů, a tedy i se zánětlivou odpovědí organismu (10). Noční pocení musíme odlišit od pocení v průběhu pracovního dne při stresových situacích, kde to považujeme za běžný jev, když se lidé v průběhu stresu potí. Výše uvedený odstavec se týká jen nočního pocení v průběhu spánku, nepřerušovaného jakýkoliv buzením.

Psychogenní horečka – také možný projev deprese

Noční poty mohou být spojeny s „psychogenní horečkou“, kterou vyvolá akutní či chronický stres. Mechanismus této horečky je zcela odlišný od horečky indukované infekcí. Hlavní roli při vzestupu teploty má sympatický nervový systém. Medicínská literatura tento jev nazývá „stress induced hyperthermia“ nebo také „psychogenic fever“. Ke zvýšení teploty v tomto případně nedochází zvýšeným tonem svalů (třesavka), ale zvýšeným metabolismem v hnědé tukové tkáni. Mírný vzestup teploty byl prokázán u jinak zdravých studentů před zkouškou či jinou akutní zátěží, ale ne vyšší než o 1 °C. Cirkadiální teplotní abnormality byly prokázány u pacientů s těžkou depresí a poruchami spánku. U lidí s neurotickými poruchami, provázenými úzkostí, byly také pozorovány vyšší vzestupy teploty, indukované stresem. Psychogenní horečky jsou také pozorovány u pacientů s traumatickou událostí v raném věku, dále u pacientů s depresivní či bipolární poruchou. Psychogenní teplota může a nemusí být provázena dalšími problémy, jako jsou poruchy spánku, patologická únava (fatigue) bolest hlavy, nevolnost či bolest břicha (32, 33).

Prokázat, že se jedná o psychogenní horečku, je však velmi náročné. Vyžaduje to postupovat dle guidelines pro diagnostiku horečky nejasného původu (fever of unknown origin – FUO). Horečka nejasného původu je definována jako teplota nad 38 °C, nebo jen subfebrilie nad 37 °C a laboratorní známky zánětu, trvající déle než 3 týdny. Časový interval 3 týdnů odfiltruje nemoci, které samovolně odezní (self limiting disease). Příčinou FUO mohou být jak některé infekce (endokarditida, osteomyelitida apod.), tak autoimunitní či autoinflamatorní nemoci nebo maligní nemoci, které vyvolávají systémovou zánětlivou reakci. V rámci kompletnosti vyšetření je vhodné přidržovat se stávajících vodítek pro diagnostiku FUO a pouze při vyloučení naprosto všech příčin lze horečku klasifikovat jako psychogenní horečku.

Může deprese ohrozit život nemocného?

Ano může, ale naštěstí je to velmi vzácné. Hlavní rizikem, kterým deprese ohrožuje pacienta, je nebezpečí sebevraždy poté, co depresivní fáze začíná odeznívat, kdy už se paradoxně začíná pacientovi dařit dobře.

Ale není deprese jako deprese. Deprese mohou mít rozdílnou „hloubku“. Těm nejhlubším se dříve říkalo involuční melancholie, dnešním termínem „hluboká deprese s psychotickými rysy“ (F32.3, popř. F25.1). Pouze jeden z našich pacientů měl tak těžkou depresi, že chtěl být pořád jen

v posteli, i když bylo léčbou dosaženo remise nemoci. Šlo shodou okolností o staršího kamaráda jednoho z autorů. Tento muž, dříve střel mistr v uranových dolech, který měl pro strach uděláno, ochotně mnohočetným myelomem ve věku 62 let. Zvládl dobře iniciální léčbu zakončenou první vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací v roce 2009. Pak byl pět let v remisi a žil aktivním životem. Věnoval se svým koníčkům – sbírání nerostů, houbaření i rybaření. V roce 2014 nemoc znovu recidivovala. Ambulantní léčba tohoto prvního relapsu byla zakončena v pořadí druhou vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologní krvetvorné tkáně. V průběhu transplantační léčby měl pacient děsivé sny, tzv. noční můry (night mare). Uvedeme jednu z nich. Zdálo se mu, že jej omotávají a škrť oživlé infuzní hadičky. Možná to byly první známky závažného depresivního stavu, který nastoupil po propuštění domů. Pacient byl sice po léčbě slabý a musel mít čas na podpůrnou enterální výživu, ale doma se odmítl pohybovat, chtěl pouze ležet a ležet. Opakovaně navštívil i klinickou psychologku. Vysvětlil jí, že když nemůže vstát a jít opravit plot a střechu, tak neví, proč by opouštěl lůžko. Vyslechl slova o nutnosti kondiční rehabilitace, ale neřídil se jimi a svoje domácí lůžko neopouštěl. Nemoc byla další 2,5 roky po léčbě v remisi, až v roce 2017 nemoc znovu recidivovala. Ale díky odmítání pohybové aktivity svaly tak atrofovaly, že po roce svalová atrofie znemožňovala pohyb. V roce 2017 nemoc recidivovala a pacient doma zemřel na infekci při relapsu myelomu. Domníváme se, že to je nejtěžší forma deprese, jakou jsme u našeho pacienta viděli. Chronický stres a psychická alterace u onkologických pacientů může navodit velmi různé psychické či psychiatrické poruchy, které jsou popsány vyčerpávajícím způsobem v citované publikaci (10). A ty nejzávažnější mohou ohrozit ve svém důsledku i život nemocného.

V popsaném případě se kombinovalo závažné somatické poškození mnohočetným myelomem s těžkým depresivním stavem, který zablokoval zlepšení fyzické zdatnosti po ukončené léčbě. Případ střel mistra z uranových dolů zhodnotil psychiatr doc. Boleloucký jako obraz „involuční melancholie“ klasických psychiatrických učebnic. Doc. Boleloucký uvedl, že toto onemocnění mívalo dříve obvykle fatální průběh. Z hlediska dnešní psychiatrické klasifikace jde o obraz „těžké deprese s nebo bez psychotických příznaků“, jejíž terapie bývá většinou obtížná. Zmíněnému pacientovi chybělo něco jako chuť do života a síla do života, životní elán, chyběly vnitřní popudy k jakékoliv aktivitě. Typický je i fakt, že pacienti uvádějí, že větší strach mají před druhou sérií chemoterapie než před první léčbou. Jednak už vědí, do čeho jdou, a hlavně plně si uvědomují, že nemoc je silnější protivník, než se prve zdálo, i naděje na vyléčení jsou horší deprese zkrátka občas bývá i smrtelné onemocnění.

Chronická patologická únava (chronic fatigue)

Prožitek normální, fyziologické únavy, je obranný mechanismus, ochranný fenomén, který nám pomáhá udržet naši rovnováhu tím, že nás večer dostane do postele. Tento druh únavy po odpočinku mizí. U onkologických pacientů a u dalších chronických nemocí existuje chronická patologická únava, která se v angličtině označuje slovem fatigue. Termínem fatigue se označuje pocit extrémní vyčerpanosti, neobvyklé únavy, která provází závažné nemoci. Anglické slovo tiredness se používá pro únavu přiměřenou vynaložené námaze, čili

pro únavu fyziologickou. Čeština nemá slova, která by rozlišovala fatigue a tiredness, a proto používáme termínu „patologická únava“.

Existuje diagnóza astenie, která se projevuje svalovou slabostí, nikoliv patologickou únavou. Astenie je tedy trochu jiný druh psychosomatické obranné reakce na prožívané potíže, kdy dotyčný je schopen podvědomě ovlivnit svůj svalový tonus. Úkolem lékaře je vyloučit somatickou příčinu, např. hormonální dysfunkci. Je třeba konstatovat, že je to dost obtížné na pozadí chemoterapie či rekonvalescence z ní.

V anglické literatuře se setkáme s popisným termínem „chemobrain“. Tento termín se používá pro psychologickými testy potvrzené zhoršení kognitivních funkcí v průběhu medikamentózní léčby maligních chorob. Vliv chemoterapie na kognitivní funkce jsme nezkoumali, ale při naší ambulantní praxi jsme měli někdy pocit, že kognitivní funkce se u některého nemocného horšily rychleji, než by odpovídalo času.

Patologická únava se vyskytuje u pacientů s maligními chorobami někdy již před stanovením diagnózy, ale někdy až po stanovení diagnózy a zahájení léčby. Pokud citelný nárůst unavitelnosti nastal před chorobou, jedná se spíše o biologickou záležitost, ale pokud propad nálady způsobilo až oznámení diagnózy, jedná se spíše o psychickou záležitost. Dále v remisi nárůst neobvyklé unavitelnosti může signalizovat recidivu nemoci. Patologická únava (fatigue) je definována jako subjektivní stav nadměrného, trvalého vyčerpání a snížené kapacity k fyzické a duševní práci. Zásadním bodem je zjištění, že odpočinek nevede k odstranění této patologické únavy, a proto se předpokládá, že je způsobena jinými mechanismy než únava po námaze, kterou odpočinek bezpečně odstraňuje. Fatigue je subjektivní pocit únavy v následujících rovinách:

- fyzická rovina: pocit snížení energie k tělesné (fyzické) aktivitě,
- kognitivní rovina: snížená koncentrace a zhoršená paměť,
- afektivní rovina: snížená motivace (6, 10).

Únava, snadná unavitelnost a snížená kapacita udržet výkon se objevuje u nemocných s nádory bez předchozí námahy. Tento stav je nemocnými vnímán velmi nepříjemně jako nedostatek energie, apatie, snížení psychické aktivity, nebo naopak jako pocit vnitřního neklidu (člověk není „ve své kůži“) a vede k závažnému narušení kvality života.

Výrazná únava a vyčerpanost, nedostatek energie, jsou běžnými symptomy v průběhu onkologické léčby. Ve většině případů však patologická únava vymizí po ukončení léčby, ale ne u každého léčeného.

Patofyziologická podstata patologické únavy při maligní nemoci se vysvětluje zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů a systémovou zánětlivou reakcí, kterou způsobují maligní nemoci. Proto často progresse této patologické únavy ohlašuje progresi nemoci (10).

Uvádí se ale, že až 35 % osob, které ukončí léčbu vedoucí k vyléčení a kteří opravdu žijí bez přítomnosti nádoru, mají stále pocit únavy (34). Někteří pacienti, kteří ukončí úspěšně léčbu a jsou opravdu vyléčení, jsou nějaký čas bez patologické únavy, ale ta se k nim po čase vrátí, i když nemoc sama nerecidivuje (34). Patofyziologická příčina této patologické únavy je spatřována ve změnách neurotransmiterů, které nastartovalo maligní onemocnění (10).

Nicméně často můžeme být v rozpacích, jak charakterizovat stesky pacienta. Jde o patologickou únavu nebo o depresi? Příznaky jsou podobné, ale v případě patologické únavy se nepopisuje porucha

24hodinového chronobiologického rytmu s předčasným buzením, jak je tomu u deprese a vyjma únavy nejsou vyjádřené další příznaky deprese (34), jak je uvádí předchozí text.

Existují i rýze psychické příčiny patologické únavy, které vidíme v obdobích extrémního stresu, např. u partnerských rozchodů. V extrémním stresu lidé začnou být kontinuálně napnuti, mimořádně vybuzení, a tím vypnou přirozené střídání cyklu aktivita – odpočinek. Stav napjatosti postupně přejde do stavu naprostého vyčerpání. Tento druh patologické únavy musejí lékaři vzít v potaz v průběhu měsíce od oznámení maligní diagnózy. Diagnostickou výhodou je jasná spjatost tohoto stavu s oznámením. Jinými slovy bývá zřetelná fáze šoku dle Kübler-Rossově. Důležité pro lékaře je vědět, že návrat patologické únavy nebo její zhoršení však může signalizovat i recidivu nemoci nebo její progresi.

Léčebný vliv cvičení na depresi

U některých nemocných s mnohočetným myelomem, kteří se dostali do kompletní remise, jsme pozorovali, že fyzické aktivity (jízdy na kole, dlouhým mnohakilometrovým procházkám) věnovali více času než před onemocněním. Jako by si chtěli touto svojí fyzickou aktivitou pojistit trvání remise. Nedávno mi pacient, který je v remisi, popisoval při kontrole svůj 80 km dlouhý výlet na kole Moravským krasem, a to mu bylo již 69 let. Domníváme se, že tyto lidé si podvědomě uvědomují, že fyzická aktivita mírní depresivitu, odstraňuje patologickou únavu, související s prodělanou nemocí a léčbou, a přináší jim radost, případně pocit, že mají své zdraví pod svou kontrolou. A proto se jejich „stimulační drogou“ staly desítky kilometrů na kole denně či několikakilometrové procházky.

Upozorňujeme naše nemocné, že fyzické cvičení má léčebný efekt na depresi a úzkostnou poruchu, jak bylo prokázáno četnými studiemi. Lidem se snažíme vysvětlit, že termínem cvičení se myslí takové aktivity, při nichž se výrazně zvyšuje tepová a dechová frekvence, takže procházka není špatná, ale není to cvičení. V odborné literatuře se diskutuje se, zda větší vliv má vytrvalostní (aerobní) či silové (anaerobní) cvičení. Dle poslední metaanalýzy publikovaných studií má silové cvičení o něco větší efekt na léčbu deprese než vytrvalostní cvičení, i když přínosné jsou obě formy fyzické zátěže (35–37). Aby zlepšení depresivního stavu bylo znatelné, doporučuje se věnovat cvičení 45–60 min 2–3x týdně (37). Tělesné cvičení se také doporučuje lidem po ukončené onkologické léčbě jako prostředek k lepší fyzické zdatnosti a ke snížení míry depresivity, kterou sebou přináší setkání s onkologickou chorobou a její léčbou (37, 38). Pohyb jako způsob léčby deprese zmiňoval již dříve doc. Boleloucký. Fyzická aktivita může zmírnit hloubku deprese. Psycholog uvádí, že reaktivní deprese sama odeznívá a není možné ji výrazně zkrátit. Velké fyzické vypětí ji sice

krátkodobě zmírní, ale následně vyčerpání ji prohloubí a prodlouží. Tedy lidé s reaktivní depresí by se měli vyvarovat všech excesů, dát si zvýšený pozor na zdravou životosprávu:

- jíst, pít zdravě, i když nepocitují žízeň a hlad,
- dostatečně spát, i když moc nepocitují potřebu spánku,
- dbát, aby člověk měl několik hodin komunikace denně a nezačal se vyhýbat lidem,
- pokud to jde, zkusit provozovat ty aktivity, které před nástupem deprese přinášely radost. I když v době deprese tyto aktivity radost nepřinášejí, je naděje, že přece jenom se nakonec v nich podaří alespoň malá radost najít.
- provozování sportu (pokud lze) tak, aby nedocházelo k vysílení, ale jen k příjemné únavě.

Pokud naši nemocní s mnohočetným myelomem chtějí cvičit, posíláme je s popisem RTG snímků na rehabilitačních ambulancí, aby jim fyzioterapeuti řekli, jaké cviky jsou pro ně vhodné a jaké ne a případně je zařadili do kondiční rehabilitace.

Toto nadšení některých onkologických pacientů pro sport potvrzují i četné klinické studie, které se všechny shodují v tom, že aktivní pohyb (sport) má antidepresivní působení, zlepšuje tak imunitu a vede ke snížení patologické únavy. Některé z těchto studií dokonce došly k závěru, že u sportujících nemocných byl delší průměrný interval do recidivy nemoci než u nespportujících, ale jiné studie prodloužení intervalu do recidivy neprokázaly. Přehled těchto studií uvádí Janíková (39, 40). V České republice se hodnocení vlivu fyzické aktivity na průběh léčby pacientů s lymfomy věnuje doc. Janíková, která i přes metodickou a organizační obtížnost tohoto hodnocení popisuje přínos fyzické aktivity pro přežití a kvalitu života nemocných s lymfoproliferativním onemocněním v oblasti kardiopulmonální kondice (vytrvalost), v oblasti muskuloskeletální kondice (síla, flexibilita), v oblasti tělesného složení a také v oblasti vegetativní rovnováhy (rovnováha sympatiky a parasympatiky) (39, 40).

Závěr

Cílem tohoto textu bylo popsat nejčastější psychické problémy pacientů s maligními chorobami jakéhokoliv původu v rozsahu podobném, jak uvádí citované doporučení NCCN.

Depresivní porucha nejen že trápí nemocné, ale je spojena s četnějšími somatickými komplikacemi, a tedy i vyššími náklady na léčbu. Proto by kontroly somatického onemocnění měly obsahovat současně i skríninkovou kontrolu, zda není přítomna závažnější psychická porucha, a pokud je, tak by měl být pacient odeslán psychologům či psychiatrům k další specializované léčbě. Pokud se podaří psychologickou či psychiatrickou léčbou zmenšit hloubku deprese, zmenší se tak i četnost somatických komplikací.

LITERATURA

1. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 1.2016. JNCCN 2016; 14: 715–724.
2. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. Med Clin North Am 2017; 101: 1099–1113.
3. Inhestern L, Beierlein V, Bultmann JCh, et al. Anxiety and depression in working age cancer survivors. A regist-based study. BMC cancer 2017; 17: 347–355.
4. Oberoi DV, White VM, Seymour JF, et al. Distress and unmet needs during treatment and quality of life in early cancer survivorship: A longitudinal study of haematological cancer patients. Eur J Haematol 2017; 99: 423–430.
5. Girgis A, Smith AB, Durcinoska I. Screening for distress in survivorship. Curr Opin Support Palliat Care 2018; 12: 86–91.
6. Höschl C, Švestka J, Libiger J. Psychiatrie Praha: Tigis 2002, 895 s.
7. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. Med Clin North Am 2017; 101: 1099–1113.
8. Honzák R. Deprese u onkologických pacientů. Psychiatrie pro praxi 2012; 13: 35–37.
9. Reich M. Deprese a nádorová onemocnění. Nové údaje o klinických otázkách, výzkumných problémech a léčebných přístupech. Current opinion in Oncology 2008; 2: 73–79.

10. Kissane DW, Maj M, Sartorius N Depression and Cancer. Wiley Blackwell Oxford 2011; 300 s.
11. Maatouk I, He S, Becker N, et al. Association of resilience with health-related quality of life and depression in multiple myeloma and its precursors: results of a German cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 8: e021376.
12. Kieley F, Cran A, Finnerty D, et al. Self-Reported Quality of Life and Symptom Burden in Ambulatory Patients With Multiple Myeloma on Disease-Modifying Treatment. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 671–676.
13. Lamers J, Hartmann M, Goldschmidt H, et al. Psychosocial support in patients with multiple myeloma at time of diagnosis: who wants what? *Psychooncology* 2013; 22: 2313–2320.
14. Oberoi D, White V, Seymour J, et al. The course of anxiety, depression and unmet needs in survivors of diffuse large B cell lymphoma and multiple myeloma in the early survivorship period. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 329–338.
15. Mols F, Husson O, Roukema JA, et al. Depressive symptoms are a risk factor for all-cause mortality: results from a prospective population-based study among 3,080 cancer survivors from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 2013; 7: 484–492.
16. Niazi S, Frank RD, Sharma M, et al. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma. *Blood Adv* 2018; 2: 1120–1128.
17. El-Jawahri A, Chen YB, Brazauskas R, et al. Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2017; 123: 1828–1838.
18. Svěrák T, Skřivanová K, Anderková L, et al. Screening of psychological distress 4,5 years after diagnosis in breast cancer patients compared to healthy population *Klinická onkologie* 2016; 29: 210–215.
19. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, et al. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psychooncology* 2011; 20: 88–97.
20. Moghaddam N, Coxon H, Nabarro S, et al. Unmet care needs in people living with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3609–3622.
21. Bužgová R, Hajnová Fukasová E, Sikorová L et al. Association between unmet needs and quality of life in hospitalised cancer patients no longer receiving anti-cancer treatment. *Eur. J Cancer Care* 2014; 23: 685–694.
22. Látalová K, Praško J, Kamarádová D, et al. Posttraumatická stresová porucha. *Praktický lékař* 2014; 94: 172–176.
23. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M, et al. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 736–745.
24. Thekdi SM, Milbury K, Spelman A, et al. Posttraumatic Stress and Depressive Symptoms in Renal Cell Carcinoma: Association with Quality of Life and Utility of Single Item Distress Screening. *Psychooncology* 2015; 24: 1477–1484.
25. Geffen DB, Blaustein A. Post-traumatic stress disorder and quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in Israel. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1925–1929.
26. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, et al. Post-traumatic stress symptoms in long-term non-Hodgkin's lymphoma survivors: does time heal? *J Clin Oncol* 2011; 29: 4526–4533.
27. Rodin G, Yuen D, Mischitelle A, et al. Traumatic stress in acute leukemia. *Psychooncology* 2013; 22: 299–307.
28. Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2016; 122: 806–812.
29. Avery DH, Shah SH, Eder DN, et al. Nocturnal sweating and temperature in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 295–301.
30. Rietsema WJ. Post-traumatic stress disorder as a cause of night sweats. *Am Fam Physician* 2003; 68: 806–808.
31. Mold JW, Holtzclaw BJ, McCarthy L. Night sweats: a systematic review of the literature. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 878–893.
32. Oka T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)* 2015; 2: 368–378.
33. Takakazu O. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)* 2015; 2: 368–378.
34. Steen R, Dahl AA, Hess SL et al. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 630–635.
35. Nebiker L, Lichtenstein E, Minghetti A, et al. Moderating Effects of Exercise Duration and Intensity in Neuromuscular vs. Endurance Exercise Interventions for the Treatment of Depression: A Meta-Analytical Review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 305.
36. Rebar RA, Stanton R, Geard D, et al. A meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychology Review* 2015; 9: 366–378.
37. Werneck AO, Oyeyemi AL, Silva Dr. Physical activity and depression: is 150 min/week of moderate to vigorous physical activity a necessary threshold for decreasing risk of depression in adults? Different views from the same data. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018; 53: 323–324.
38. Marker RJ, Cox-Martin E, Jankowski CM, et al. Evaluation of the effects of a clinically implemented exercise program on physical fitness, fatigue, and depression in cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018; 26: 1861–1869.
39. Hadrabová M, Janíková A. Význam fyzické aktivity pro přežití a kvalitu života u pacientů s lymfoproliferativním onemocněním. *Transfuzie a Hematologie dnes* 2018; 3: 182–193.
40. Janíková A, Radvanský J, Vysoký R, et al. Význam fyzické aktivity u pacientů s hematologickými malignitami. *Transfuzie a hematologie dnes* 2012; 18: 31–38.

Význam dechových testů k hodnocení jaterních funkcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Nikola Mejzlíková¹, Karolína Krátká¹, Miluše Vejvodová¹,
Pavla Libicharová¹, Nikola Uzlová¹, Jana Vránová², Ivan Rychlík¹

¹I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. LF UK Praha

Dechové testy k hodnocení jaterních metabolických funkcí představují neinvazivní diagnostickou metodu s vysokou senzitivitou a specificitou. Problematika poškození jater u nemocných s těžší renální insuficiencí není dostatečně prostudovaná, i když může mít významné klinické následky. V následujícím článku jsou popsány principy dechových testů, zkušenosti s dechovými testy u pacientů s chronickou renální insuficiencí i výsledky naší pilotní studie s dechovým testem s methacetinem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a v pravidelném peritoneálně dialyzačním léčení.

Klíčová slova: dechový test s 13C-methacetinem, hepatorenální vztahy, chronické onemocnění ledvin, metabolické jaterní funkce.

Importance of breath tests for the evaluation liver function in patients with chronic kidney disease

Breath tests for the evaluation liver metabolic function are a non-invasive diagnostic method with high sensitivity and specificity. Up today, the issue of liver damage in patients with chronic kidney disease has not been investigated sufficiently, although it might have significant clinical consequences. The following article describes the principles of breath tests, experiences with breath tests in patients with chronic kidney disease (CKD) and the results of our pilot study with methacetin breath tests in patients with CKD and in regular peritoneal dialysis treatment.

Key words: 13C-methacetin breath test, chronic kidney disease, kidney-liver organ cross talk, metabolic liver function.

Úvod

Počet pacientů s chronickým onemocněním ledvin celosvětově narůstá. Při poklesu renálních funkcí dochází v organismu k výrazným celkovým metabolickým změnám, které ovlivňují funkci i dalších orgánů a systémů. Zatímco hepatorenální syndrom je dobře definovaná jednotka, tak opačné propojení mezi orgány je prozkoumané málo. Řada pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) má jistě různé typy hepatopatií, na které se u těchto nemocných běžně nepomýšlí nebo nejsou v popředí pozornosti, i když to může přinášet závažné klinické důsledky.

Jak se vyšetřují jaterní funkce

Jaterní funkce jsou velmi komplexní a odehrává se v nich velká část energetického a intermediárního metabolismu. Běžná biochemická

vyšetření (aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, gama-glutamyl-transferáza) a markery syntetické funkce jater (albumin, protrombinový čas) nejsou dostatečně senzitivní k hodnocení všech komplexních dějů, jež se v hepatocytech odehrávají. V současné době není k dispozici žádný test, který by odrážel celkové jaterní funkce a byl by měřítkem jaterního selhání. V hepatologii je tedy velká snaha nalézt metodu, která by přesněji kvantifikovala jaterní funkce. V minulosti bylo zavedeno několik kvantitativních testů s použitím různých substrátů pro přesné měření jaterní funkce, ale narážely na problém opakovaných odběrů krve, nízkou specificitu sledovaných parametrů i riziko alergických reakcí při použití klasických chromoexkrečních testů. Tyto problémy byly vyřešeny při použití dechových testů využívající substráty značené neradioaktivními izotopy uhlíku a hodnotící kinetiku látek a jejich exkreci ve vydechaném vzduchu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

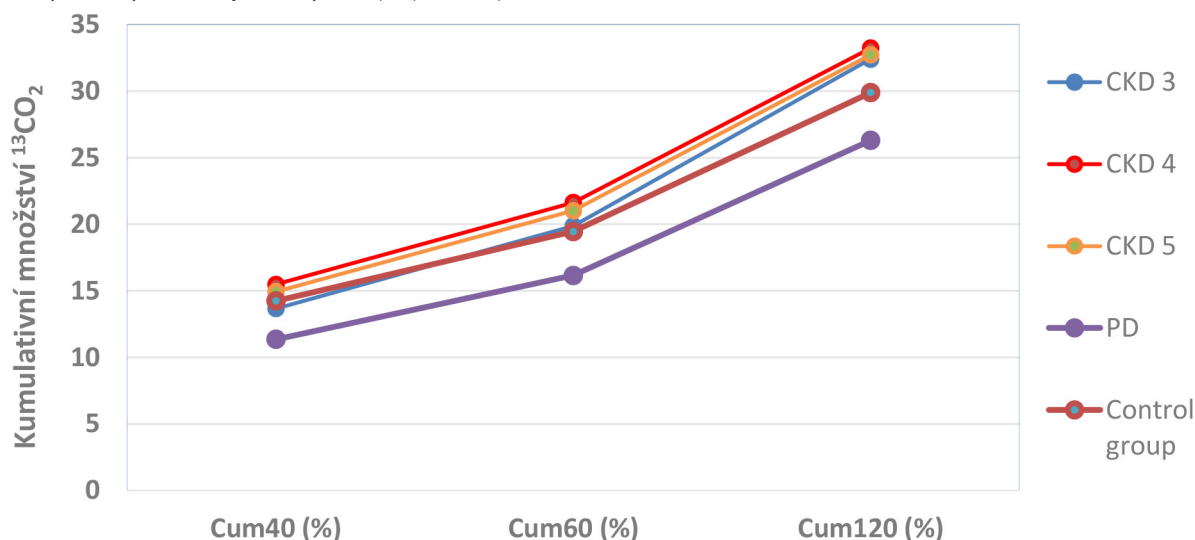
MUDr. Nikola Mejzlíková, mejzlikova.nikola@gmail.com

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e38–e40:

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

Graf 1. Výsledky dechových testů u jednotlivých skupin pacientů podle tíže CKD

CKD – chronic kidney disease, PD – peritoneální dialýza, Cum 40, 60, 120 – kumulativní množství vyprodukovaného ¹³CO₂ v 40., 60. a 120. min dechového testu

Dechové testy

Dechové testy patří mezi neinvazivní metody, představující vyšetření rychlé, jednoduché, snadno proveditelné v ambulantních podmínkách a také vykazující vysokou senzitivitu a specifitu. Principem dechových testů je perorální podání značeného substrátu izotopem uhlíku (¹³C), jeho následná metabolizace a detekce poměru značeného a neznačeného oxidu uhličitého (¹³CO₂ : ¹²CO₂) ve vydechaném vzduchu. Neradioaktivní stabilní izotop uhlíku ¹³C je netoxický a běžně se vyskytuje v přírodě. Oxid uhličitý, jako konečný produkt většiny metabolických pochodů, je rychle vstřebán, dostává se do systémové cirkulace a tím i do plic, kde je vylučován ve vydechaném vzduchu, ve kterém je následně stanoven. Vydechaný CO₂ je v tomto případě měřítkem rychlosti a efektivity metabolismu, resp. kapacity orgánových funkcí. Jeho detekce může být provedena hmotnostní spektrometrií, infračervenou spektroskopií nebo pomocí systému LARA (Laser Assisted Ratio Analyzer), který je založen na optogalvanických vlastnostech laserového paprsku.

Existuje mnoho substrátů pro dechové testy, které hodnotí různé jaterní funkce (1). K hodnocení mikrosomálních jaterních funkcí se využívá aminopyrin, fénacetin, kofein, erytromycin a methacetin. Testy s fenylationem a galaktózu hodnotí enzymatické aktivity cytosolu, methionin a kyselina ketoisokaproová se používají při hodnocení funkce mitochondrií.

Nevýhoda dechových testů představuje hlavně značná počáteční investice na nákup přístroje a také nutná spolupráce nemocného.

U nás je nejrozšířenější dechový test s použitím methacetinu. Jak bylo zmíněno výše, tento test kvantifikuje demetylační a oxidační funkce hepatocytů a je tedy používán k přesnému měření mikrosomálních jaterních funkcí (2). ¹³C-methacetin je podáván perorálně, po požití se vstřebává z trávicího traktu do krve a odtud se dostává portální žilou do jater. V endoplazmatickém retikulu hepatocytu dochází za účasti monooxygenázového systému cytochromu p450 k demetylaci a oxidaci a tvorbě acetaminofenu a ¹³CO₂. Ten je vydechován, pacientovi se odebírá finální část výdechu v určitých intervalech do speciálních sáčků a množství vydechaného ¹³CO₂, resp. poměru ¹³CO₂ : ¹²CO₂ je měřeno pomocí infračervené spektroskopie. Dechový test s methacetinem nemá

Tab. 1 Výsledky dechových testů u jednotlivých skupin pacientů podle tíže CKD

Skupina	Počet pac.	Cum40 (%)	Cum60 (%)	Cum120 (%)
CKD 3	8	13,66	19,87	32,40
CKD 4	8	15,48	21,63	33,22
CKD 5	5	14,94	21,02	32,72
PD	3	11,36	16,16	26,30
Kontroly	7	14,24	19,45	29,88

CKD – chronic kidney disease, PD – peritoneální dialýza

kontraindikace, poskytuje informaci o stupni funkčního poškození jater v celé škále jaterního onemocnění a lze ho použít i v graviditě či u dětí.

Zkušenosti s dechovými testy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Propojení mezi renální insuficiencí a sníženým jaterním metabolismem bylo pozorováno již u zvířecích modelů. V těchto experimentálních modelech renálního selhání bylo prokázáno snížení jaterní funkce i proteinová exprese enzymů cytochromu p450 (3–5).

Zatímco experimentálních studií se zvířaty existuje mnoho, pouze několik prací bylo dosud provedeno s pacienty in vivo. Ve studii z roku 2003 (6) autoři pomocí dechového testu s erytromycinem prokázali sníženou aktivitu jaterního cytochromu p450 3A4 (CYP3A4) u pacientů s chronickým renálním selháním v pravidelném hemodialyzačním léčeni v porovnání se zdravými osobami – hodnoty dechového testu byly sníženy o 28 %. Autoři se také vyjadřují, že je možné další snížení aktivity cytochromu CYP3A4 u pacientů, kteří nejsou adekvátně dialyzováni.

O 3 roky později jiná práce (7) hodnotila efekt hemodialýzy na aktivitu CYP3A4 in vivo také pomocí dechového testu s erytromycinem – 12 pacientů podstoupilo dechový test před a po hemodialýze. Bylo zjištěno, že aktivita CYP3A4 se po HD zvýšila o 27 % v porovnání před hemodialýzou. Hemodialýza podle těchto výsledků tedy krátkodobě zlepšuje změněnou aktivitu jaterního cytochromu CYP3A4 u uremie, ale nezajistí dlouhodobé zlepšení.

Podobné výsledky publikoval o 2 roky později Michaud et al (8) ve své studii in vitro – hepatocyty od potkanů inkubovali se sérem paci-

entů před a po hemodialýze. Také prokázali, že hemodialyzační léčba pouze dočasně zlepšuje uremii, ale inhibiční efekt séra získaném před dialýzou přetrvává i navzdory chronické hemodialyzační léčbě. V další práci stejní autoři publikovali, že inhibiční efekt séra mizí po normalizaci renálních funkcí po úspěšné transplantaci ledviny (9).

Další studie využívající dechový test s erytromycinem u 18 pacientů (12 nemocných s chronickou glomerulonefritidou a 6 nemocných s ne-glomerulárním renálním onemocněním) pochází z roku 2014 (10). Nebyl prokázán žádný statistický rozdíl v aktivitě CYP3A4 ani u jedné skupiny pacientů s chronickým renálním onemocněním. Je nutno však doplnit, že ve skupině pacientů s chronickou glomerulonefritidou byli zařazeni pacienti užívající kortikoidy nebo jinou imunosupresivní terapii, která mohla mít vliv na aktivitu cytochromu p450 a tím i vést ke zkeslení výsledků.

Důležitým rozdílem u dechových testů prováděných s použitím erytromycinu je nutnost jeho podání intravenózně, na rozdíl od perorálně aplikovaného methacetinu.

Hlavní hypotéza vysvětlující snížení aktivity cytochromu p450 je přítomnost endogenních inhibitorů v krvi, které se hromadí v krvi při renální insuficienci (5, 9). V jedné práci výše zmíněného autora Michauda (9) se pokusili o identifikaci těchto mediátorů v uremickém séru. Provedli jeho frakcionaci a zjistili, že inhibiční efekt séra se vztahuje k proteinům s molekulární hmotností mezi 10–15 kDa, což by mohly být prozánětlivé cytokiny a parathormon (PTH). V další navazující studii z roku 2006 (11) demonstrovali, že právě PTH je hlavní mediátor zapojený do down-regulace jaterního cytochromu p450 u experimentálního zvířecího modelu s CKD. Paratyreoidektomie u animálních modelů s CKD pak vedla k vymizení inhibičního účinku – jejich sérum nevykazovalo na cytochrom p450 žádný vliv.

Pilotní studie

Teoreticky je možné předpokládat, že při selhávání funkce ledvin játra do jisté míry přebírají jejich funkci ve smyslu metabolismu a exkrece látek běžně vylučovaných močí. Na druhou stranu endogenní intoxikace, kterou chronická renální insuficience představuje, může mít na aktivitu cytochromu P450 i inhibiční účinky.

LITERATURA

1. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1977–1996.
2. Matsumoto K, Suehiro M, Iio M, et al. ¹³C)methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 344–348.
3. Leblond F, Giroux L, Villeneuve JP, et al. Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1317–1320.
4. Leblond F, Guévin C, Demers C, et al. Downregulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 236–232.
5. Guévin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1039–1046.
6. Dowling TC, Briglia AE, Fink JC, et al. Characterization of hepatic cytochrome p4503A activity in patients with end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 427–434.
7. Nolin TD, Appiah K, Kendrick SA, et al. Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2363–2367.
8. Michaud J, Nolin TD, Naud J et al. Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 157–163.
9. Michaud J, Dubé P, Naud J, et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 1067–1077.
10. Joy MS, Frye RF, Nolin TD, et al. In vivo alterations in drug metabolism and transport pathways in patients with chronic kidney diseases. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 114–122.
11. Michaud J, Naud J, Chouinard J, et al. Role of parathyroid hormone in the downregulation of liver cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3041–3048.

Do pilotní studie byli zařazeni pacienti s pokročilým stupněm CKD ve stadiu G3a-5 (dle eGFR – estimated glomerular filtration rate, hodnocené podle formule CKD-EPI), a také pacienti v pravidelném peritoneálně dialyzačním léčení (PD). Pacienti neměli anamnesticky žádné onemocnění jater nebo žlučových cest, vyřazeni byli diabetici a pacienti užívající imunosupresivní medikaci či enzymatické induktory. Pacienti v kontrolní skupině měli navíc normální renální funkci. Dechovým testem byla hodnocena celková kapacita metabolických jaterních funkcí vyjádřená kumulativním množstvím vyprodukovaného ¹³CO₂ v 40., 60. a 120. min dechového testu.

Vyšetřeno bylo celkem 31 pacientů, jejichž průměrný věk činil 50,9 let (18–75 let), mužů bylo 61 %. Celková kapacita metabolických jaterních funkcí je zobrazena v tab. 1 a v grafu 1. Z výsledků vyplývá, že pacienti s CKD mají obecně vyšší hodnoty dechových testů oproti kontrolám, nejvyšší rozdíl byl zjištěn u skupiny CKD 4. Tento nálezy by podporoval stimulaci jaterního cytochromu P450 u těchto pacientů. Pacienti léčení PD mají naopak nižší hodnotu dechového testu vůči kontrolám. Vysvětlení není jasné, může jít o chybu malých čísel. Je jisté potřeba doplnění dalších dat k objasnění této problematiky, včetně pacientů v pravidelném HD léčení.

Závěr

Změny v aktivitě cytochromu p450 mohou vést u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) k významným klinickým následkům, jako je např. akumulace léčiv, přemrštěné farmakologické odpovědi, toxicitu a také přináší zvýšený výskyt nežádoucích účinků léčiv. Navíc pacienti s pokročilými stadii CKD běžně užívají i 10–15 různých léků denně a jsou tak ještě více náchylní k lékovým interakcím a nežádoucím účinkům. Je tedy nepochybně potřeba uspořádání dalších studií k objasnění vlivu CKD na jaterní funkce, které mohou přinést poznatky využitelné při dávkování léčiv u těchto pacientů. Použití dechových testů s využitím neradioaktivních izotopů uhlíku představuje jistě jednu z perspektivních metod ke kvantifikaci jaterních funkcí u pacientů s CKD.

Arteriální hypertenze a infekce COVID-19: Stručný komentář

Jiří Widimský

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Komentář diskutuje problematiku hypertenze/antihypertenzní léčby u nemocných s infekcí COVID-19.

Klíčová slova: hypertenze, antihypertenziva, COVID-19.

Arterial hypertension and COVID-19 infections: A brief commentary

The issue of hypertension/antihypertensive treatment in patients with COVID-19 infection is discussed in the commentary.

Key words: hypertension, antihypertensive drugs, COVID-19.

Arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak) je nejčastějším kardi-ovaskulárním onemocněním se zvyšující se prevalencí (výskytem) v závislosti na věku. V současnosti je odhadováno, že jen v České republice máme kolem 2 milionu osob trpících tímto onemocněním.

V souvislosti se současnou pandemií způsobenou koronavirovou infekcí (COVID-19) se v médiích objevují nejrůznější spekulace a dohady o zvýšeném riziku osob s hypertenzí a dokonce i o zvýšeném riziku některých typů antihypertenzní léčby ve vztahu ke koronavirové infekci. Tyto úvahy se odvíjejí od skutečnosti, že angiotenzin-konvertující enzym typu 2 (ACE2) je proteinovým receptorem, který facilituje vstup koronaviru do buněk. Celá situace je komplikována nedostatkem klinických dat a komplexností systému renin-angiotenzin.

Na základě dostupné nejrecentnější literatury (1, 2) včetně odborných stanovisek Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension, www.eshonline.org) a Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, www.escardio.org) se pokusím stručně zrekapitulovat problematiku, vyvrátit některé mýty a stručně formulovat nejdůležitější závěry pro praktickou potřebu naší veřejnosti. Tyto závěry jsou platné k datu uveřejnění a jistě se mohou měnit díky velmi rychlému vývoji výzkumu a vzniku nových poznatků v současné éře pandemie.

Co je angiotenzin-konvertující enzym typu 2 (ACE2)?

ACE2 je enzym karboxypeptidáza konvertující vlastní účinnou presorickou látku angiotenzin II na vazodilatační peptid angiotenzin

1–7 a angiotenzin 1–9, jehož účinky jsou málo známé. Experimentální data svědčí pro potenciální protektivní účinky zvýšené exprese ACE2 v plicích a KV systému.

Koronavirus a ACE2

Již v minulosti bylo prokázáno, že ACE2 je receptorem pro vstup koronaviru (SARS) do buněk (přehled viz (1)). Vazba na ACE2 vyžaduje přítomnost povrchového virového proteinu S1. Následný vstup koronaviru do buňky vyžaduje rovněž interakci s transmembránovou serine proteázou (TMPRSS2). Uvolnění membránově vázaného ACE2 interakcí s disintegrinem a metalloproteázou 17 (ADAM17) vede ke vzniku rozpustného ACE. Ten již neumožňuje vstup koronaviru do buněk a může být dokonce protektivní díky udržování navázaného koronaviru v cirkulující tekutině (přehledně viz Obr. 1).

Vstup koronaviru do buněk může být blokován protilátkami proti S1 proteinu či inhibitory TMPRSS2. ACE2 je exprimován v plicní tkáni v pneumocytech a makrofázích. Plicní exprese ACE2 je však nízká ve srovnání s dalšími orgány, jako jsou tenké střevo, srdce či ledviny.

Antihypertenziva a ACE2

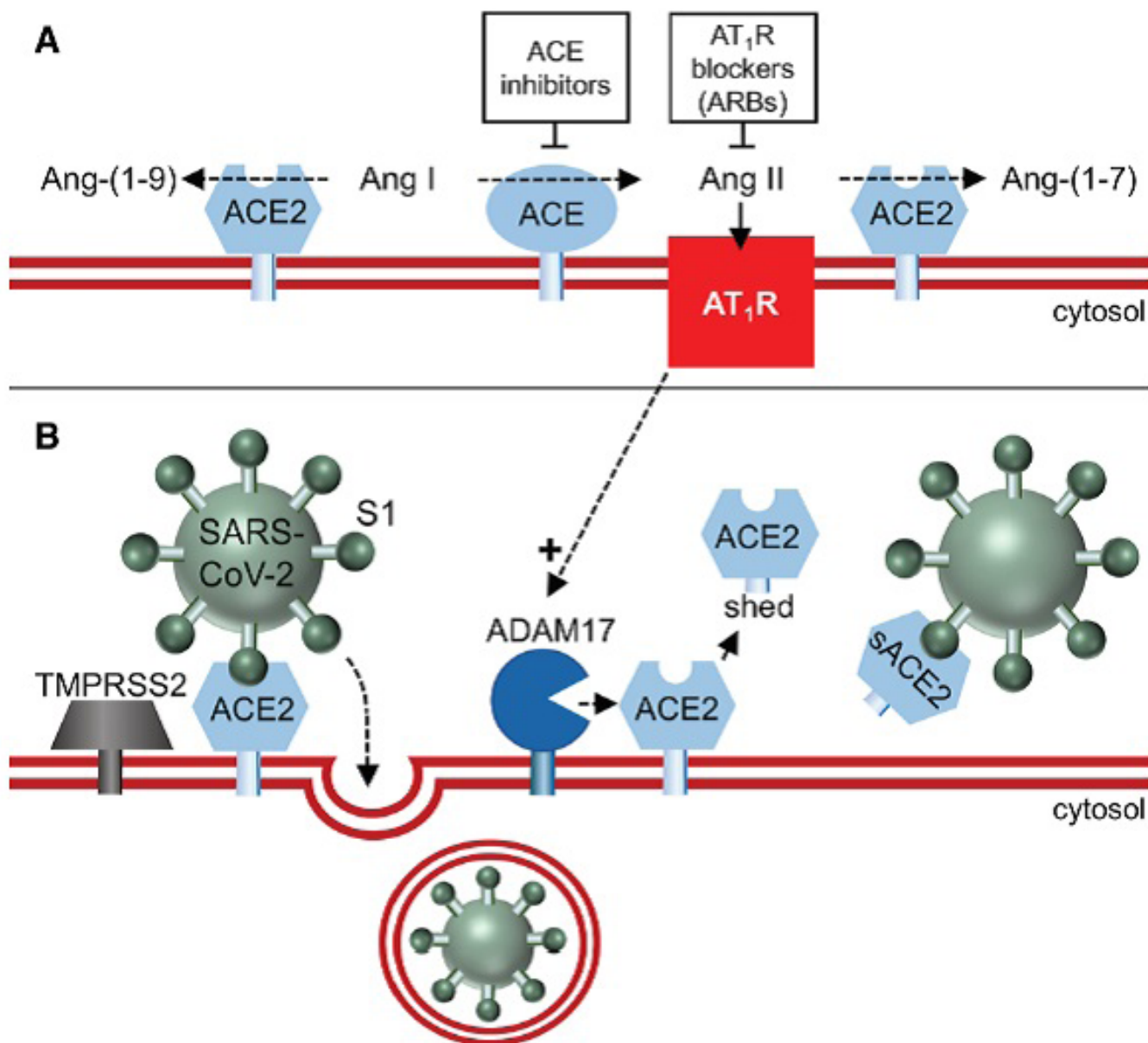
Bohužel klinických studií v tomto kontextu existuje velmi málo a současná evidence se často opírá jen o experimentální pozorování (stručný přehled viz (2)). Zdá se, že AT1-blokátory zvyšují expresi ACE2 v experimentu (3) na rozdíl od beta-blokátorů. Navýšení ACE2 díky podávání AT1 blokátorů se však může lišit mezi jednotlivými orgány. Není navíc jasné, zdali toto navýšení lokálních koncentrací ACE2 může opravdu usnadňovat vstup koronaviru do lidských buněk.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika VFN, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e41–e43

Obr. 1. Schéma působení ACE2 (A) a vazby ACE2 na SARS-koronavirus (B) (dle (1))

Není zcela jasné, zdali i ACE-inhibitory mohou zvyšovat expresi ACE2. Diuretika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů sice zvyšují hladiny angiotenzinu II, a tedy mohou navyšovat expresi ACE2, vedou však současně i ke zvýšené natriuríze potenciálně naopak snižující koncentrace ACE2.

Jaké lze vyvodit závěry pro klinickou praxi:

V současné době neexistuje přesvědčivá evidence, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval zvýšené riziko infekce COVID-19. S přibývajícím věkem však samozřejmě stoupá riziko vzniku hypertenze a dalších koincidujících onemocnění. Pacienti s arteriální hypertenzí by měli nadále při současné pandemii dodržovat základní pravidla preventivních opatření.

Antihypertenzní farmakologická léčba včetně podávání ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů (sartanů) by měla být u pacientů ve stabilizovaném stavu s potvrzenou infekcí COVID-19 nebo zvýše-

ným rizikem této infekce vedena dle současných mezinárodních či národních doporučení (citace níže).

Současná data nepodporují rozdílné přístupy k podávání ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů u pacientů s infekcí COVID-19. Není přesvědčivě doloženo, že by podávání některých z těchto látek zhoršovalo průběh infekce COVID-19. Naopak vysazení antihypertenzní medikace RAS-blokátory může zvyšovat kardiovaskulární riziko!

Pochopitelně – v případech velmi těžkých klinických projevů u nemocných s hypertenzí a probíhající infekcí COVID-19 je vhodné individuálně posoudit další podávání či vysazení antihypertenzních léků včetně ACE-inhibitorů či AT₁-blokátorů na základě aktuálních hodnot TK a celkového klinického stavu.

Toto stanovisko zohledňuje dostupná data k 15. 4. 2020

Distanční léčba diabetu: Co mohou pacient, lékař a sestra zvládnout na dálku?

František Saudek, Klára Picková

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Současná epidemie nového koronavirového onemocnění COVID-19 vyžaduje dočasné omezení přímých společenských kontaktů. Týká se to do velké míry ambulantního zdravotnictví, které představuje potenciální bránu pro oboustranný přenos infekce mezi pacienty a zdravotníky. Před ostatními medicínskými obory má diabetologie určitý náskok, protože různé formy digitální komunikace, dálkového vyhodnocování glykemických záznamů a funkce technologických prostředků pro podávání inzulínu jsou již dostupné. V praxi ale tyto efektivní metody používají pacienti i lékaři mnohem méně, než by mohli. Zde podáváme přehled možností, které bez dalších investic a složitějšího učení mohou být používány ve většině diabetologických ambulancí. Návody jsou vhodné pro různé typy pacientů podle charakteru jejich léčby a podle individuálních schopností.

Klíčová slova: COVID-19, diabetes, distanční péče, telemedicína, e-health.

Distant diabetes care: what can the patient, nurse and patient do

Due to the spread of new coronavirus disease, COVID-19, social interactions between people have been significantly reduced. In healthcare, outpatient care is a high-risk frontline of infection transmission in both patients and healthcare professionals. The presence of routine digital communication, remote data management and the availability of glucose monitoring and insulin delivery devices have given diabetology a certain advantage in this situation. However, the potential of these modalities has not been fully utilized so far. We provide an overview of practical methods of distance patient management, which can be used in most diabetes outpatient clinics without any difficult adjustments or additional investments. This approach can be used in different patients according to their treatment strategies and individual abilities.

Key words: COVID-19, diabetes, distant patient care, telemedicine, e-health.

Tváří v tvář současné virové epidemii jsme nuceni si uvědomit, jaká omezení má klasické „analogové“ pojetí lékařské péče a jaký potenciál pro boj s touto krizí přináší „digitální revoluce“ ve zdravotnictví. Říká se, že náhoda přeje připraveným, a právě v diabetologii máme určitý náskok. Nyní se nám to může hodit.

Diabetolog je pro pacienta jen partner. Většinu opatření musí člověk žijící s diabetem rozhodnout a provést sám. Lékař se sestrou jej motivují a učí, jak se den ode dne vyrovnávat s diabetickou poruchou. To se ale nemusí odehrávat jen v ambulanci. Rádi bychom zde podali přehled, jak v době epidemie předcházet u pacientů s diabetem zbytečným kontaktům se zdravotnickým pracovištěm a přitom neslevit v požadované kvalitě léčby. Elektronická forma komunikace a moderní technologické prostředky nám to dnes totiž umožňují. Nebudeme se ale upínat na budoucí vize či nové koncepty. Rádi bychom naopak upozornili na prostředky široce dostupné, které lékaři a pacienti buď již používají, nebo

je bez složitějšího zacvičování a nových investic mohou začít používat. Užitečné mohou být praktické edukační odkazy a návody vypracované pro lékaře a pacienty v Centru diabetologie IKEM.

Co je to COVID-19

V polovině dubna 2020 onemocněli ve světě téměř 2 miliony lidí nemocí COVID-19, které získalo svoje označení podle nového typu koronaviru (SARS-CoV-2), který byl zjištěn v roce 2019 (1). Virus byl izolován z epitelálních buněk dýchacích cest pacientů, kteří onemocněli zápallem plic v čínském Wu-Chanu v okolí tržiště syrového masa, včetně masa netopýrů a luskounů. SARS-CoV-2 je již 7. známým typem koronaviru, který přechází ze zvířat na člověka a způsobuje onemocnění. Dva z předchozích typů byly zodpovědné za epidemie SARS a MERS v letech 2002 a 2012.

SARS-CoV-2 napadá buňky na povrchu dýchacích cest a plicních sklípků, dostává se do hlenu a následně působí zápal plic. Nemoc se

projevuje zejména zvýšenou teplotou, kašlem, dušností a únavou. Těžké plicní postižení může vést k akutnímu respiračnímu distress syndromu, který dále může způsobit septický šok. COVID-19 je sice nemoc velmi snadno přenosná, ale jenom v malém procentu případů se vyvine do závažného stadia. Těžký a velmi těžký průběh se udává v méně než 15 %, respektive méně než 3 % případů. V současné době je potřeba předcházet infekci zejména u osob, které mají k těžkému průběhu predispozici. Mezi ně patří i osoby s diabetem.

Podle zatím nejrozsáhlejší čínské studie publikované v časopise JAMA, do které bylo zařazeno více než 72 000 případů, byl průběh klinického onemocnění hodnocen jako kritický s projevy respiračního selhání, septického šoku a multiorgánové dysfunkce v 14,8 % případů. 1 023 (2,3 %) sledovaných zemřelo (2). Procento zemřelých bylo výrazně vyšší u starších osob a mezi pacienty se známým kardiovaskulárním onemocněním (10,5 %), diabetem (7,3 %), respiračním onemocněním (6,3 %), hypertenzí (6 %) a s rakovinou (5,6 %). Na větší riziko pro pacienty s diabetem upozornily rovněž dvě méně rozsáhlé čínské práce a zkušenosti z italské Padovy (3–5). Zkušenosti z jiných pracovišť však nejsou dosud zhodnocené.

V publikovaných studiích autoři nerozlišovali pacienty podle typu diabetu a pravděpodobně se jednalo o typ 2. Kromě toho byl diabetes často hlášen spolu s dalšími rizikovými faktory, jako jsou chronická obstruktivní choroba bronchopulmonální, hypertenze a onemocnění srdce (6). Lze pouze odhadnout, že přítomnost diabetu zvyšuje riziko těžkého průběhu či úmrtí proti ostatním osobám asi 2–3x.

Jaká jsou rizika pro pacienty s diabetem

Zatím nejsou žádné doklady o tom, že by samotné onemocnění diabetem zhoršovalo průběh Covid-19. V populaci je ale diabetes určitým obecným ukazatelem celkového zdraví. Stejně jako v průběhu jiných infekčních chorob bude záležet jak na současném, tak i na dlouhodobém vyrovnání diabetu. Udržovat diabetes dobře vyrovnaný v průběhu interkurentní nemoci je nepochybně obtížné nejen pro pacienta samotného, ale i pro profesionální tým, pokud je nutná hospitalizace. Chronické komplikace diabetu, jako jsou zejména diabetické onemocnění ledvin, polyneuropatie a často přidružené kardiovaskulární onemocnění, se mohou v průběhu těžké infekce zhoršit či vést až k orgánovému selhání. Negativní vliv mají rovněž obezita a kouření.

Pacient v diabetologické ordinaci

Lékař či edukační sestra potřebují o pacientovi získat řadu objektivních informací a znát jeho subjektivní potíže. Lze je rozdělit do několika kategorií:

- hodnoty reflektující metabolismus glukózy (glykemie z glukometru, hodnoty z glukózového senzoru, glykovaný hemoglobin)
- informace o současné medikaci (perorální antidiabetika, dávkování inzulinu, ostatní léčiva)
- biometrické údaje (tělesná hmotnost, obvod pasu, krevní tlak, stav dolních končetin)
- údaje o životním stylu, stravě a fyzické aktivitě
- subjektivní údaje pacienta týkající se jeho obtíží, výskytu hypoglykemií a spokojenosti s léčbou diabetu; je potřeba také ověřit zda je pacient vybaven potřebnými léky, pomůckami a spotřebním materiálem

Výsledkem analýzy těchto dat by mělo být srozumitelné doporučení ve formě rozhovoru a také písemné zprávy, spolu s odpovídajícím předpisem léků a pomůček. V souladu se současnými standardy České diabetologické společnosti (7) by měl diabetolog také 1x ročně zajistit oční vyšetření a zajistit 1–4x ročně stanovení glykovaného hemoglobinu a 1x ročně vypočtené glomerulární filtrace (eGFR), albuminurie a krevních lipidů.

Dálková či tzv. virtuální kontrola

I když nezpochybňujeme význam přímého osobního kontaktu zejména pro udržení potřebné důvěry, většina uvedených opatření může být provedena také formou tzv. virtuálních diabetologické kontroly. Tu nám umožňují „technologické vymoženosti“, které v současné době již používáme. Odpadne tak často náročné cestování a z hlediska možnosti oboustranného přenosu infekce také styk s jinými pacienty a zdravotnickým personálem. Způsob elektronické komunikace a dálkového vyhodnocení výsledku se ale mohou lišit u různých skupin pacientů.

V první skupině budou pacienti „technologicky zdatní“. Většinou mají diabetes 1. typu, používají inzulinovou pumpu s kontinuálním senzorem nebo aspoň okamžitý monitor glykemie, a jsou schopni doma samostatně stahovat data ze svých přístrojů a posílat je lékaři.

Druhou skupinu představuje většina ostatních pacientů léčených inzulinovými pery či případně i pumpou, kteří data doma samostatně nestahují a používají standardní glukometr.

Ve 3. skupině jsou především pacienti s diabetem 2. typu, kteří jsou léčení pouze perorálními antidiabetiky, jednou dávkou inzulinu nebo kombinací bazálního inzulinu spolu s perorálními antidiabetiky. Tito pacienti většinou technologické pomůcky k léčbě diabetu nepoužívají.

Hodnocení glykemií

Nejběžnější pomůckou je osobní glukometr. Jeho údaje však doma do počítače stahuje jen velmi málo pacientů, i když i většina ostatních by to provádět mohla. Potřeba je stahovací kabel kompatibilní s daným glukometrem a stahovací software, v praxi nejčastěji program Diasend. Kromě toho se v ČR distribuují nejméně 3 glukometry, které umí stahovat data do chytrého telefonu automaticky: Contour Plus (firma Ascencia), Accu-Chek Instant (firma Roche) a Glucocard S Onyx (firma Medista). Spáruje-li pacient takový glukometr se svým telefonem, každá změřená hodnota se automaticky stahuje do mobilní aplikace. Ta potom dokáže vytvořit souhrnnou zprávu obsahující deníček naměřených hodnot i glykemickou statistiku. Zprávu lze rovnou z aplikace zaslat ve formě PDF e-mailem lékaři. Kromě počítače lékař tedy nepotřebuje žádné speciální vybavení a data může uložit v papírové či elektronické formě do pacientovy dokumentace. Návodů pro stažení dat z glukometrů i pro zaslání dat z programu Diasend jsou dostupné na stránkách Centra diabetologie IKEM (8).

Glukometry s již zabudovanou aplikací pro stahování dat do „chytrého“ telefonu jsou vhodné i pro pacienty staršího věku. Mobilní data či Wi-Fi totiž v ČR pravidelně používá 53 % osob ve věkové skupině 55–64 let a 14 % ve věkové skupině nad 65 let (9).

Pro pacienty, kteří nejsou schopni stáhnout glukometr doma či „chytrý“ telefon nemají, je nejlepší klasický papírový deníček, ať již ve formě předtiskněného (např. od Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí či od farmaceutických firem) nebo vyrobený vlastnoručně.

Doporučení pro strukturovaný selfmonitoring glukometrem se liší dle typu diabetu a způsobu léčby. U pacientů s diabetem 1. typu vyžadujeme každý den 4 hodnoty glykemie, tzv. malý profil: ráno nalačno, před obědem, před večeří a před spaním. Jednou za 2 týdny je vhodné proměřit i tzv. velký profil obsahující navíc hodnoty glykemie 2 hodiny po snídani, po obědě a jedno měření v noci (nejčastěji v 1 h ráno).

U pacientů s diabetem 2. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem stačí v případě vyrovnaného diabetu 3 měření denně: ráno nalačno, 2 hodiny po obědě a hodnota před spaním. Při dekompenzaci a kolísání glykemií je však vhodné selfmonitoring glykemie zintenzivnit tak, jak to obvykle požadujeme u diabetu 1. typu.

Pacienti léčení bazálním inzulínem by si měli pravidelně měřit hladinu glykemie nalačno a jednou za 2 týdny změřit i hodnotu 2 hodiny po obědě a před spaním. U pacientů s diabetem léčeným perorálními antidiabetiky většinou požadujeme měření tří 3–4bodových glykemických profilů obsahujících glykemie nalačno i po jídle za poslední 2 týdny před ambulantní kontrolou. Můžeme pak posoudit efektivitu farmakoterapie i diety.

Kontinuální senzory glykemie

Pacienti využívající kontinuální či okamžité sensorové technologie by měli rutinně zvládat samostatné stahování dat. U senzorů propojených s mobilními telefony (Dexcom G5 a G6, Guardian Connect, ev. zahraniční aplikace LibreLink) jsou data automaticky stahována na cloudové úložiště: Dexcom Clarity (firma Dexcom), Carelink (firma Medtronic) či LibreView (firma Abbott). Odtud je možné data získat ve formě PDF a zaslat lékaři e-mailem. Pacienty učíme, aby zaslali data za poslední měsíc ve standardizované formě, která usnadňuje orientaci ve zprávách bez ohledu na typ použitého senzoru. Hranice cílových hodnot můžeme nastavit individuálně, ale nejčastěji doporučujeme rozmezí glukózy 3,9–10 mmol/l.

Data ze senzorů, které nejsou spojeny s mobilním telefonem, je nutné stahovat ručně. To je případ senzoru Freestyle Libre, přijímače Dexcom G4 a všech senzorů spojených s inzulínovými pumpami. Senzor Freestyle Libre se stahuje do počítačového programu Freestyle Libre s pomocí žlutého microUSB kabelu, který dostane každý pacient spolu se čtečkou Freestyle Libre. Kabel zároveň slouží k nabíjení čtečky.

Senzory spojené s inzulínovými pumpami se stahují společně s pumpami do programů Diasend (pumpa Tandem + senzor Dexcom) či Carelink (pumpy Minimed VEO a Minimed 640G se senzory Enlite či Guardian 3). Pacienti, kteří využívají tzv. necertifikované aplikace pro zobrazení dat ze senzoru či pumpy (např. AndroidAPS, xDrip apod.) data stahují nejčastěji cestou webové aplikace Nightscout a zasílají lékaři buď formou PDF zprávy či odkazu na webovou stránku, která data přímo zobrazuje. Návodů pro stažení a zaslání dat ze všech typů technologií jsou dostupné na stránkách Centra diabetologie IKEM (8). V případě potíží se stahováním dat mohou pacienti kontaktovat zákaznický servis firmy pro získání vzdálené technické pomoci.

V ojedinělých případech je možné u senzorů spojených s mobilním telefonem využít tzv. vzdálené sledování. Vzdálené sledování povoluje pacient ve své aplikaci na zobrazení hodnot ze senzoru a druhá osoba, zdravotník, v podobné aplikaci vidí v reálném čase pacientovu senzorem křivku. Vzdálené sledování je možné například u senzorů Dexcom s použitím aplikace Dexcom Share. Tento způsob zobrazení dat jistě

není pro rutinní péči. Může však být přínosný například u gravidních pacientek, kde se často mění potřeba inzulínu a léčbu může být třeba konzultovat i na týdenní bázi.

I pro pacienty, kteří data ze senzoru stáhnout nedokáží nebo ani nemají počítač, máme radu. Grafy a statistiku, kterou ukazuje čtečka senzoru (v případě Freestyle Libre) či displej inzulínové pumpy, je možné alespoň vyfotit anebo nadiktovat.

Glykovaný hemoglobin

Pořídít hodnotu glykovaného hemoglobinu distančně je obtížné. V krajním případě jej může nahradit počítaný parametr GMI – glucose management indicator, kterému se říkávalo dříve „odhadovaný glykovaný hemoglobin“ (10). GMI se počítá z dat z kontinuálního monitoru glykemie či glukometru z průměrné glykemie. Rovnice pro stanovení je následující:

$$\text{GMI (mmol/mol)} = 12.71 + 4.70587 \times (\text{průměrná glukóza mmol/l})$$

U sensorových technologií tento parametr obvykle kalkulují samy stahovací programy. Pro ruční spočítání (například z dat z glukometru) je možné využít zahraniční on-line kalkulačky (10).

Index informuje o tom, jaký by byl přibližný glykovaný hemoglobin na základě znalosti průměrné glykemie ze získaných glykemických měření. GMI je v porovnání s glykovaným hemoglobinem citlivější na krátkodobé změny kompenzace (př. nemoc). Jeho validita je však limitována kvalitou vstupních dat. Pro validní posouzení potřebujeme min. 10 dní kompletních či 14 dní nekompletních dat z kontinuálního senzoru. Alternativou je získat min. 1 měsíc dat z glukometru (při průměrném měření 4x denně). GMI je sice teoreticky možné spočítat i z menšího množství dat, jeho výpovědní hodnota však bude nižší.

Hodnocení GMI se v klinické diabetologické praxi teprve cíluje. Zatím byl tento ukazatel používán nikoliv jako zástupce, ale jako doplněk HbA_{1c} . Je-li například GMI konzistentně nižší než HbA_{1c} , ukazuje to na možnou přítomnost hypoglykemií a místo tlačení pacienta k plošnému snížení glykemických hodnot by měl lékař nejprve pátrat po tom, kde se vyskytují hypoglykemie a jak je odstranit. Naopak GMI výrazně vyšší než HbA_{1c} může upozornit na sníženou validitu hodnoty HbA_{1c} , například při hemoglobinopatiích či renální insuficienci. Cílové hodnoty GMI jsou analogické s doporučeními pro cílový HbA_{1c} . Při interpretaci GMI si však vždy musíme uvědomit, že reprezentuje pacientovy skutečně změřené hodnoty, ať se jedná o kontinuální data (ze senzoru) či diskontinuální data (z glukometru).

Mohou nastat situace, kdy potřebujeme znát skutečnou hodnotu glykovaného hemoglobinu – nejčastěji v případě indikace antidiabetik vázaných na vstupní hodnotu HbA_{1c} . Není-li možné pacientovi zajistit odběr v primární péči v místě bydliště, může dobře posloužit testovací souprava A1cNOW® v ČR distribuovaná firmou Medista. Pacient, který dobře zvládá monitoring glykemií pomocí glukometru, by měl provedení testu dobře zvládnout. Souprava A1cNOW je příkladem tzv. POCT (point of care technology), která dovoluje provádět přímo v místě pacienta kvalifikované laboratorní testy, jež se jinak dělají v centralizované laboratoři. Cena jednoho HbA_{1c} testu se pohybuje okolo 100 Kč.

Inzulín a perorální léčba

Kontrola správného užívání perorálních antidiabetik a inzulínu pomocí inzulínových per naráží při distančním sledování na stejné

problémy, jako v reálné ambulanci. Někteří pacienti si zapisují aplikované dávky inzulínu do diabetického deníčku či do mobilních aplikací, např. těch senzorových. U pacientů, kteří využívají bolusové kalkulátory v mobilu (certifikované aplikace MyLife, MySugr či Diabetes:M), je možné data přímo z aplikace zaslat ve formě PDF e-mailem lékaři.

U pacientů na inzulínových pumpách jsou údaje o dávkování inzulínu a nastavení pumpy zcela esenciální pro zhodnocení a další doporučení. Pacienti léčení pumpou mají možnost přístroj samostatně stahovat doma, do programů Diasend (více typů pump), Carelink (firma Medtronic) či jiných programů zobrazujících data z inzulínové pumpy. Pracovníci zákaznické linky distributorů inzulínových pump jsou obvykle schopni pacientovi na dálku asistovat a provázet jej na dálku při prvním stahování dat v těchto programech. Návody na stahování dat z mobilních aplikací i inzulínových pump jsou dostupné ke stažení na stránkách Centra diabetologie IKEM (8).

Posuzování compliance s farmakoterapií na dálku je obtížné. Určitou informaci získáme z počtu vyžádaných receptů. Někteří pacienti využívají mobilní aplikace, jež je upomínají na pravidelnost léčby. Příkladem je aplikace My Therapy.

Strava

U pacientů pravidelně využívajících bolusové kalkulátory má lékař informaci o zkonsumovaných sacharidech v analýze dat z kalkulace bolusů. Po ostatních pacientech je možné vyžadovat např. 3denní zápis jídelníčku. Validita je ovšem sporná. Dobře motivovaný pacient by např. mohl zaslat výsledky strukturovaného focení jídel po dobu 3 dnů, jež by potom mohl vyhodnotit spolu s lékařem či nutričním terapeutem.

Velmi užitečná je volně stažitelná mobilní aplikace Kalorické tabulky. My ji běžně doporučujeme k odhadu spotřebovaných sacharidů a celkových kalorií. Je zde též možnost ukládání dat vytvoření nutričního deníčku. I tato data může pacient ve formě PDF odesílat lékaři či nutričnímu terapeutovi.

Fyzická aktivita

Nejsnazším zdrojem dat o pohybu pacienta je chytrý telefon – většina těchto zařízení automaticky počítá kroky, nosí-li pacient telefon běžně při sobě. Monitoringu fyzické aktivity lze využít jak v situaci, kdy chceme, aby se pacient hýbal a případně hubnul, tak v situaci, kdy pohyb cíleně omezuje (např. pacient se syndromem diabetické nohy). Pacient si může počet kroků denně zapisovat či zaslat vyfocenou obrazovku mobilního telefonu lékaři e-mailem. Výhodné jsou i sportovní náramky, které kromě počtu kroků odhadují rovněž spálené kalorie, změní tepovou frekvenci a některé (např. Apple Watch) dokáží upozornit i na nejčastější srdeční arytmie či zavolat pomoc při pádu.

Nañížená sociální izolace či karanténa vede snadno k omezení fyzické aktivity a prohloubení lenošivých návyků. Hrozí obezita, inzulínová rezistence a zvyšování dávek inzulínu. I na dálku bychom měli pacienta povzbuzovat, aby pravidelně cvičil, preferoval chůzi před hromadnou dopravou a případně využíval televizních či internetových videonávodů. Neměly by chybět procházky v přírodě s dodržáním odstupů od ostatních lidí. Zachování pravidelné fyzické aktivity je mimořádně důležité k udržení dobrých glykemií a prevenci obezity během současné epidemie.

Subjektivní stav

Kromě objektivního posouzení biometrických informací je důležité zjistit, jak se pacientovi daří, jaké subjektivní obtíže jej trápí a jaký je jeho vlastní náhled na kompenzaci diabetu a celkový zdravotní stav. To je nejčastěji prováděno formou telefonické či e-mailové konzultace, někdy formou textových zpráv (např. přes platformu WhatsApp, která umožňuje i zaslání fotek a obrázků).

Podiatrie aneb kde má distanční terapie svoje meze

Chtělo by se říci, že Achillova pata diabetologie začíná pod Achillovou patou. Distančně je sice možné pacienta edukovat o prevenci vzniku syndromu diabetické nohy, případně na základě zasláných fotografií jej poučit, jakým způsobem by měl ošetřovat otlaky, volit vhodnou obuv a podobně. Nově vzniklý či zhoršující se defekt však rozhodně vyžaduje přímou kontrolu specialistou v oboru. Frekvenci návštěv lze potom redukovat konzultačními pohovory, případně poradou s pracovníky agentur domácí péče. Tzv. virtuální podiatrické kontroly by i do budoucna mohly pacientům ušetřit náročné a někdy i riskantní cestování. Komplexní péče syndromu diabetické nohy ale zahrnuje pravidelné čištění rány, odlehčení končetiny, zhodnocení možností revascularizace a často léčbu antibiotiky na základě mikrobiologického vyšetření. Jen zkušený diabetolog nebo podiatr může rozhodnout, zda je vyšetření ve skutečné ambulanci možné odložit.

Co s administrativou?

Elektronická komunikace nám dnes umožňuje např. vystavení neschopenky (tzv. e-neschopenka) a předepisování receptů (tzv. e-recept zasílaný e-mailem či SMS zprávou). Bohužel zatím nelze elektronicky vystavovat poukazy na zdravotní pomůcky (glukometry + proužky, kontinuální senzory, materiál k pumpě, jehličky do inzulínového pera apod.). Je však možné domluvit zaslání poukazu z diabetologické ambulance do prodejny zdravotních potřeb, kde si pacient pomůcky vyzvedne, případně zaslání pomůcek zdravotními potřebami pacientovi poštou. Ambulantní zpráva či doporučení se pacientovi zasílá e-mailem či poštou. V případě zásadní změny léčby je vhodné pacientovi doručit nový plán léčby písemně, přehledně a srozumitelně, a to i v případě, že informaci již obdržel při konzultaci po telefonu.

Záznam o řádně provedené telefonické kontrole dnes hodnotí zdravotní pojišťovny stejně jako běžnou ambulantní kontrolu či edukaci.

V současné době nic nenasvědčuje tomu, že by v ČR hrozil nedostatek potřebných léků či pomůcek pro léčbu diabetu. Z praxe však víme, že mnozí pacienti nebyvají dostatečně pořádní a s žádostí o nové recepty se naléhavě hlásí na poslední chvíli. Doporučujeme proto, aby se lékař při každé distanční kontrole ujistil, že je pacient vybaven na následující 2–3 měsíce.

(Tele)Edukace

Ne, nebojte se, nebudeme na závěr probírat výchovu telátek. Chceme jen připomenout, že mnohé aspekty edukace lze úspěšně prosazovat formou internetových strukturovaných programů, které pacient sleduje v pohodlí domova, může si mezi nimi vybírat a probranou látku si zopakovat. Stále populárnější se stávají videoblogy a edukační videa, která vytvářejí pacienti s diabetem či zdravotníci za

účelem názorné edukace na určité diabetologické téma (např. Youtube videokanal Dětská diabetologie provozovaný Pediatrikou klinikou FN Motol). Některá diabetologická centra nabízejí volně stažitelné edukační materiály na různá témata, tak jako např. i my (8).

Věříme, že každé zlo může být nakonec k něčemu i dobré. Všichni bychom se v současné krizi měli učit nové věci, které možná brzy a s úlevou odhodíme, ale jiné se nám budou hodit v měnící

se době. Vidíme, jak mnohé z toho, co jsme dosud pořád a dokola prováděli, bylo málo efektivní, zdlouhavé a drahé, a kolik času nám zbytečně zabírá zkosnatělá administrativa. A my diabetologové jsme také trochu pyšní, protože hlavní část naší starosti spočívala vždycky v každodenním boji s glykemií. A zde se digitální transformace započala již před několika lety. Máme tedy trochu náskok. Snažme se jej využít.

LITERATURA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727–733.
2. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507–513
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506.
5. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A (2020) Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*.
6. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. (2020) Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*.
7. společnost Čd Standardy a doporučení. Available from <https://www.diab.cz/standardy>
8. Available from www.ikem.cz/cs/centrum-diabetologie/edukacni-materialy/a-3602
9. (online) Čsú (2019) Používání mobilního telefonu a internetu na mobilním telefonu: Využívání informačních a komunikačních technologií v domácnostech a mezi jednotlivci. Available from <https://www.czso.cz/csu/czso/5-komunikace-na-internetu>
10. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. (2018) Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 41: 2275–2280.

Stresová kardiomyopatia vyprovokovaná netypickou situáciou

Katarína Bobocká¹, Oľga Jurkovičová¹, Branislav Líška², Slavomíra Filipová³

¹IV. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

²Oddelenie akútnej kardiológie – koronárnej starostlivosti, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

³Klinika kardiológie a angiológie LF SZU Bratislava a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Stresová, tzv. „takotsubo“, je kardiomyopatia (KMP) reverzibilná, imitujúca akútny infarkt myokardu. Spúšťačom je extrémny psychický alebo fyzický stres. Kľúčovým diagnostickým vyšetrením je ventrikulografia s typickým nálezom tranzitórnej apikálnej balónovej dysfunkcie ľavej komory (ĽK). Prezentujeme prípad 63-ročnej ženy, ktorá bola hospitalizovaná na IV. internej klinike LF UK a UN Bratislava so stenokardiami. Spúšťačom bola netypická stresová situácia v súvislosti s naliehavou potrebou močenia. Pri prijatí dominovala hypertenzná emergencija, tachykardia a psychická tenzia. Na vstupnom EKG bola sínusová tachykardia a naznačené elevácie segmentu ST vo zvodoch I, II, V3-V6. Na opakovanom EKG bol dokumentovaný vznik negatívnych vln T vo zvodoch I, II, V1-V6. Na základe dynamiky troponínu sme supponovali non-STEMI, avšak vzhľadom na psychický stres sme uvažovali aj o takotsubo KMP. Pacientka podstúpila koronarografiu s nálezom len okrajových zmien na koronárnych artériách. Následne sa ventrikulografiou i echokardiograficky potvrdila katecholamínová KMP s nálezom porúch kinetiky v oblasti apikálnych segmentov ĽK s jej mierne redukovanou systolickou funkciou (EF 48–50 %) a diastolicou dysfunkciou 1. stupňa. Kontrolný echokardiografický nález po 2 mesiacoch preukázal fyziologický nález. Kazuistikou poukazujeme na nezvyčajnú urgentnú situáciu, ktorá vyprovokovala rozvoj stresovej KMP.

Kľúčové slová: akútny infarkt myokardu, apikálna balónová dysfunkcia ľavej komory, katecholamínová kardiomyopatia, stresová kardiomyopatia, „takotsubo“ kardiomyopatia.

Stress cardiomyopathy triggered by unusual situation

Stress – “takotsubo” cardiomyopathy – is a reversible mimicking acute myocardial infarction. The trigger is extreme mental or physical stress. The main diagnostic examination is ventriculography with typical left ventricle apical ballooning wall motion abnormality. We present a case report of 63 years old woman, hospitalized at the Department of IV. internal Clinic Medical Faculty and University Hospital Bratislava due to angina. The main trigger was atypical stress situation – urgent need to urinate. On admission, the patient’s condition was dominated by the hypertension emergency, tachycardia and psychic tension. The ECG on admission revealed the sinus tachycardia and only marked ST elevation in leads I, II, V3-V6. The negative T wave in the leads I, II, V1-V6 was documented on latter ECG. Following the dynamics of troponin levels we assumed the non-STEMI, but due to psychic stress we also considered stress cardiomyopathy. Our patient underwent the coronary angiography and only marginal changes were present. The catecholamine cardiomyopathy with left ventricular apical wall motion abnormality, mild reduction of ejection fraction (48-50 %) and 1st degree of diastolic dysfunction was proved by ventriculography and echocardiography. After the 2 months follow-up, echocardiography confirmed the physiologic finding. This case report points out to the atypical urgent situation that provoked the stress cardiomyopathy.

Key words: acute myocardial infarction, catecholamine cardiomyopathy, left ventricular apical ballooning dysfunction, stress cardiomyopathy, „takotsubo“ cardiomyopathy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Bobocká, PhD., katarinabobocka@gmail.com

Národný Ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Pod Krásnou Hôrkou 1, 831 01 Bratislava

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(3): e49–e54

Článek přijat redakcí: 16. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2019

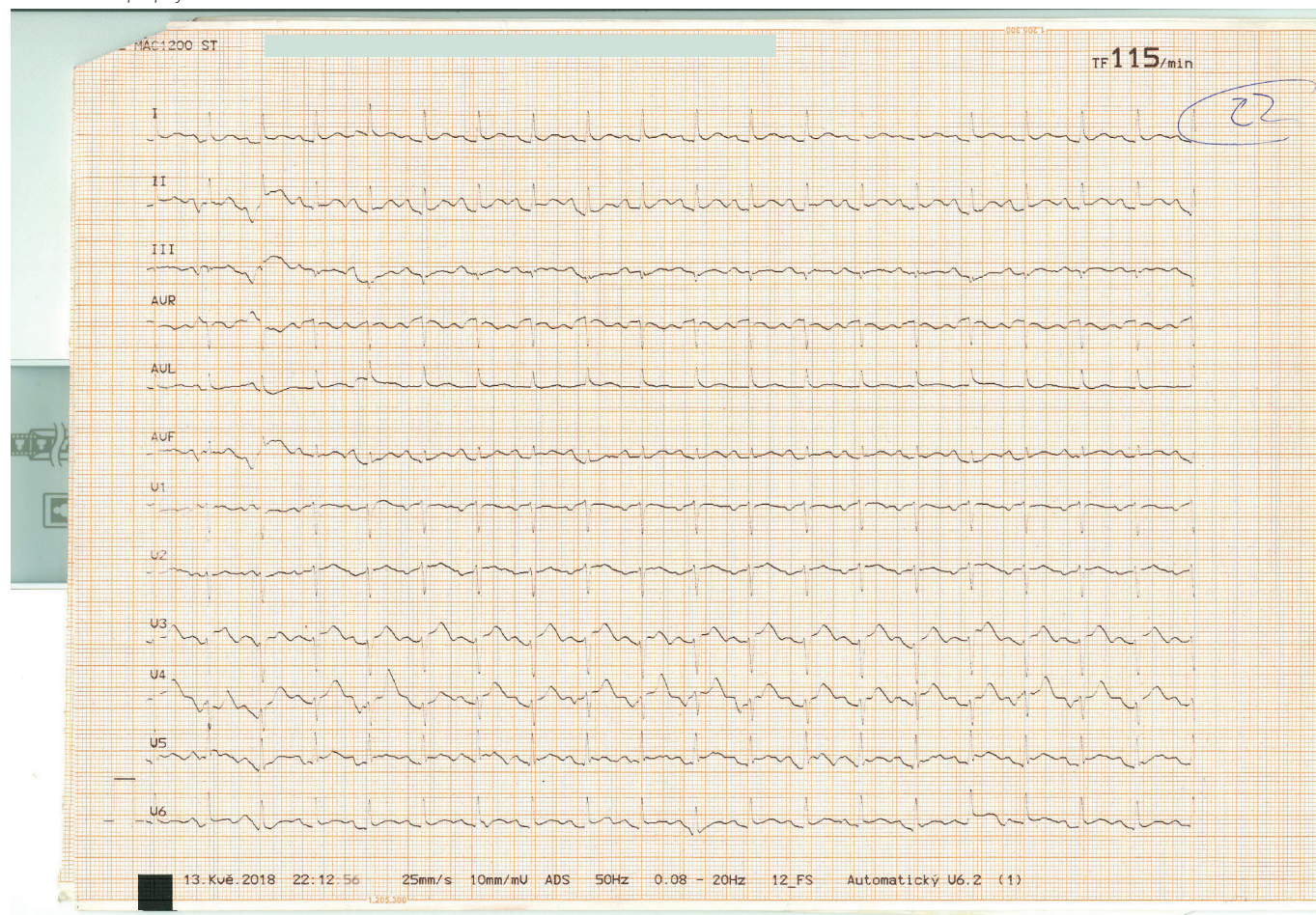
Úvod

Stresová alebo „takotsubo“ kardiomyopatia (KMP) bola prvýkrát opísaná v japonskej populácii Satom (1). Mylnú predstavu, že sa vyskytuje iba v Ázii, prelomila skupina francúzskych a amerických vedcov koncom 90. rokov 20. storočia (2,3). Na Slovensku bola prvýkrát problematika zdokumentovaná Dúbravom (4) a v susednej Českej Republike Palečkom (5). Tento syndróm, nazývaný aj „syndróm zlomeného srdca“, typicky postihuje častejšie ženy nad 55 rokov po psychickom alebo fyzickom stresovom stimule. Dominujúci symptóm, ako bolesť na hrudníku charakteru stenokardií, palpácie, zmeny na elektrokardiograme (EKG) a dynamika kardiošpecifických enzýmov dokonale imitujú akútny infarkt myokardu (AIM). Ako sekundárny „takotsubo“ syndróm sa označuje v prípade, ak vznikne u hospitalizovaného pacienta pre inú zdravotnú príčinu (napr. chirurgickú). U jedného jedinca sa môže vyskytnúť opakovane a dokonca bol popísaný u detí i adolescentov. Kľúčovým diagnostickým vyšetrením je koronarografia s ventrikulografiou. Charakteristickým nálezom je prechodná porucha kinetiky stien ľavej komory (ĽK) a celkový tvar srdca na konci systoly pripomínajúci nádobu na chytanie chobotníc so širokým dnom a úzkym hrdlom („takotsubo“), čo vysvetľuje pôvod názvu tohto syndrómu. Najčastejšie je tranzitornou poruchou kinetiky postihnutá apikálna časť ĽK, menej častejšie jej midventrikulárna časť a najzácnejšie báza. Približne v 25 % postihuje i pravú komoru s častým nálezom edému jej steny, táto forma má nepriaznivú prognózu.

Popis prípadu

Prezentujeme prípad 63-ročnej pacientky, ktorá bola prijatá na koronárnu jednotku IV. internej kliniky LF UK a UN Bratislava s podozrením na akútny koronárny syndróm. V deň prijatia pacientka docestovala z kúpeľov diaľkovým autobusom. Cesta bola pre ňu extrémne stresová, pretože súrne potrebovala močiť a to jej nebolo včas umožnené. Šofér zastavil autobus až na jej veľké naliehanie a striktno vymedzil trvanie zastávky na dobu 10 min. Pacientka bola v strese, že to nestihne. Navyše šofér preparkoval autobus na iné miesto a keď ho pacientka idúc z WC hneď nezbadala, veľmi sa preľakla, že autobus odišiel. Následne sa u nej objavili výrazné tlakové bolesti na ľavej strane hrudníka, vyžarujúce do ľavej lopatky sprevádzané búšením srdca. Po pricestovaní sa ihneď dostavila na oddelenie centrálneho príjmu a pre podozrenie na akútny koronárny syndróm (AKS) bola hospitalizovaná na jednotke intenzívnej starostlivosti. Ide o pacientku, ktorá sa približne 8 rokov lieči na artériovú hypertenziu. Ako 49-ročná pre karcinóm prsníka podstúpila ľavostrannú mastektómiu s následnou rádioterapiou a antiestrogénovou liečbou (tamoxifen) v trvaní 5 rokov, absolvovala i hysterektómiu s kompletnou adnexotómiou. V minulosti bola pre úzkostnú poruchu pravidelne sledovaná psychiatrom a rok užívala anxiolytikum. Taktiež je v dispenzári endokrinológa pre Haschimotovu tyreoiditídu. V chronickej medicíne užívala trojkombináciu antihypertenzív: metoprololsukcinát, fixnú kombináciu perindopril arginín a indapamid a pri výraznej psychickej tenzii bromazepam podľa potreby. Pri prijatí bola pacientka kardiopul-

Obr. 1. EKG pri prijatí



monálne kompenzovaná, dominovali vysoké hodnoty krvného tlaku (TK) 180/110 mm Hg a tachykardia s frekvenciou 116/min. Na elektrokar-diograme (EKG) pri prijatí (obr. 1) je sínusová tachykardia s frekvenciou 115/min, redukovaný kmit R vo V1-V4 a naznačená elevácia (do 1 mm) segmentu ST vo zvodoch I, II, V3-V6.

Laboratórne sme dokumentovali leukocytózu ($14,6 \times 10^9/l$), miernu hyponatriémiu (S-Na 130 mmol/l), hypokaliémiu (S-K 3,69 mmol/l) a hypo-chlorémiu (S-Cl 88,5 mmol/l), významnú eleváciu vysoko senzitivného (hs) troponínu ($399 \dots 657 \mu g/l$), hladina CRP (1 mg/l) a NT-proBNP (73,78 ng/l) boli v pásme normy. Stav pacientky bol zhodnotený ako akútny infarkt myokardu bez elevácie segmentu ST (non STEMI) v kontexte hypertenznej emergencie. Vzhľadom na anamnézu stresového podnetu bolo vyslovené podozrenie i na stresovú, resp. katecholamínovú KMP. Farmakologická liečba zahŕňovala: fondaparín, aspirín, klopidogrel a izosorbiddinitrát, perin-dopril arginín, metoprolol sukcinát, atorvastatin a pantoprazol. Parenterálne sme korigovali iónovú dysbalanciu. Pre pretrvávajúcu výraznej intrapsy-chickej tenzie sme do liečby pridali diazepam. Približne po 7 hod hospitalizácie na koronárnej jednotke sme pacientku preložili na Oddelenie akútnej kardiológie - koronárnej starostlivosti Národného Ústavu Srdcových a cie-vnych chorôb v Bratislave, kde jej bola realizovaná selektívna koronarografia. Koronarografickým vyšetrením sa zistili len okrajové aterosklerotické zmeny na koronárnych cievach (obr. 2a, 2b). Ventrikulografiou ĽK sa potvrdila su-ponovaná stresová KMP s typickým obrazom apikálnej balónovej dilatácie („apical ballooning“) ĽK (obr. 3a, 3b). Pri transtorakálnej echokardiografii sa okrem porúch kinetiky v oblasti apikálnych segmentov ĽK zistila mierne redukovaná systolická funkcia ĽK (EF 48-50 %), diastolická dysfunkcia ĽK 1. stupňa, stopová aortálna a mitrálna regurgitácia 1. stupňa. Pacientka bola opätovne preložená na IV. internú kliniku LF UK a UN Brtislava za účelom odsledovania stavu. Na kontrolnom EKG (obr. 4) hlavnou zmenou oproti predchádzajúcemu EKG boli negatívne vlny T vo zvodoch I, II, V1-V6. Ďalší priebeh hospitalizácie bol bez výraznejších komplikácií. Do liečby po konzultácii so psychiatrom bolo pridané anxiolytikum a pacientka bola

v stabilizovanom stave s vyhovujúcimi hodnotami TK prepustená do ambulantnej starostlivosti. Kontrolné echokardiografické vyšetrenie bolo realizované po 2 mesiacoch s nálezom kompletnej reštitúcie porúch kineti-ky a systolickej dysfunkcie ĽK. Pre údaj palpitácií sa u pacientky ambulantne vykonalo 24-hodinové Holterovo monitorovanie EKG bez dokumentovania významnejších porúch srdcového rytmu. Pacientka zostáva naďalej v sle-dovaní kardiológa.

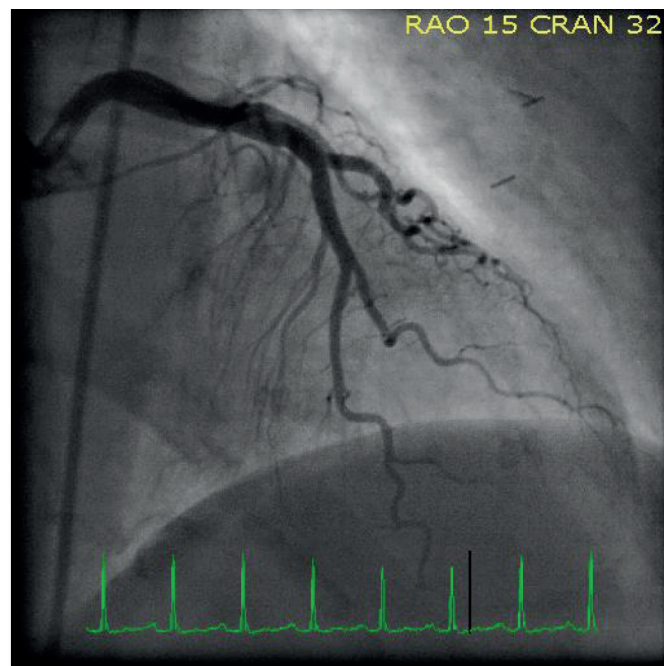
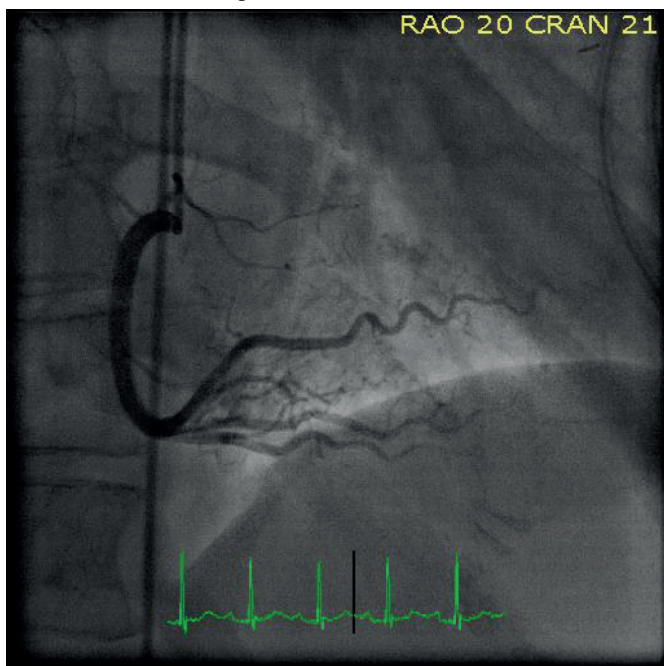
Diskusia

Prezentujeme prípad 63-ročnej ženy, u ktorej sa rozvinula stresová KMP o nezvyčajnom stimule. Už v úvode hospitalizácie sme na túto diagnózu mysleli práve pre anamnestický údaj atypického stresového podnetu - súrne potreby močenia počas cestovania z kúpeľov a výraznú intrapsy-chickú tenziu pacientky, ktorá si vyžiadala i podávanie anxiolytík. V literatúre je popisovaných niekoľko kazuistík s rôznymi spúšťacími sti-mulmi - po silnom a neočakávanom emočnom podnete, napr. v súvislosti s úmrtím blízkej osoby, rozvodom, stratou zamestnania, s interpersonál-nymi alebo finančnými problémami (6), ale aj po intenzívnom fyzickom cvičení, napr. pri tancovaní zumbi (7). V prípade neprimeranej reakcie na psychický stres, rovnako ako u našej pacientky ide často o predispono-vaných jedincov s preexistujúcou úzkostnou alebo panickou poruchou (8).

Japonskí autori prvýkrát potvrdili aktiváciu centrálnej nervovej sústa-vy u pacientov s „takotsubo“ KMP, u ktorých pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (single photon-emission computed tomography – SPECT) preukázali zvýšený prietok krvi v oblasti hip-pocampu, bazálnych ganglií a mozgového kmeňa a naopak znížený v prefrontálnom kortexe (9).

Od objavenia tejto klinickej jednotky viaceré pracovné skupiny zo-sumarizovali jej diagnostické charakteristiky. Nedávno bol publikovaný konsenzus kritérií vypracovaný expertami Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) (10), naša pacientka spĺňala väčšinu týchto kritérií. Diferenciálne diagnosticky je najdôležitejšie odlišenie stresovej KMP

Obr. 2 2a a 2b Koronarografia



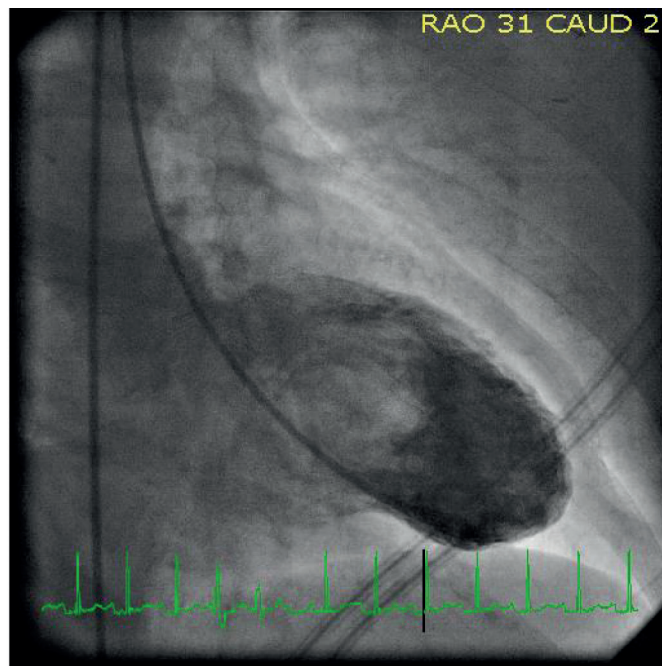
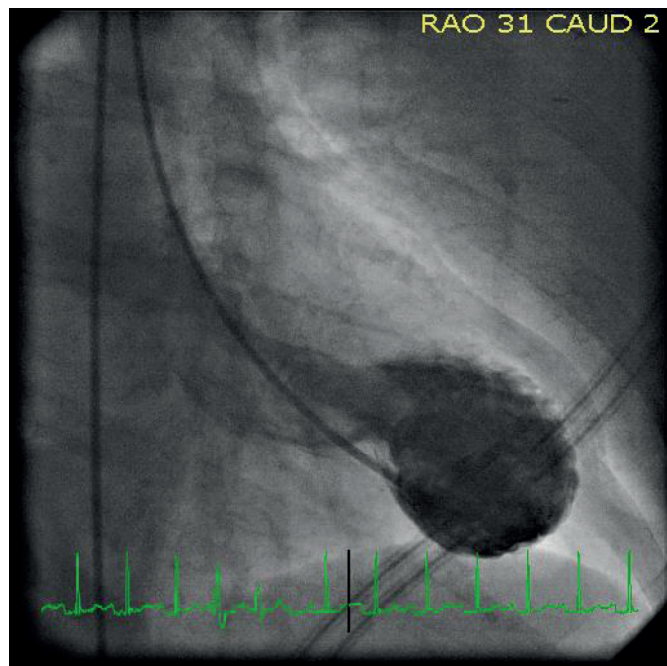
od AIM, pretože majú rozdielny terapeutický postup a prognózu. Potrebné je však poznamenať, že „takotsubo“ kardiomyopatia a AIM sa môžu vyskytnúť i súčasne. Tento fakt s horším prežívaním dokumentuje i retrospektívna analýza nemeckých autorov (11). Ďalšia skupina odborníkov EKS navrhla skórovací systém, ktorý predpovedá pravdepodobnosť stresovej KMP len na základe klinickej manifestácie a diagnostickej významnosti (ženské pohlavie 25 b., stresový faktor emocionálny 24 b. alebo fyzický 13 b., absencia depresie segmentu ST 12 b., anamnéza psychiatrického 11 b. alebo neurologického ochorenia 9 b., predĺženie intervalu Q-Tc 6 b.) „takotsubo“ KMP (12). Naša pacientka z maximálneho počtu 100 bodov dosiahla 72 (25 + 24 + 12 + 11) bodov, pričom hranica svedčiaca skôr pre stresovú KMP je 41 bodov pri senzitivite 89 % a špecificite 91 %, pri dosiahnutí ³ 50 bodov senzitivita dosahuje takmer 95 %. Takotsubo syndróm je navyše zaradený i do skupiny MINOCA (Myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease), a to najmä z dôvodu jeho klinickej manifestácie. Dokument americkej kardiologickej spoločnosti detailne definuje jednotlivé charakteristiky patriace do skupiny MINOCA, pričom špeciálne postavenie v diferenciálnej diagnostike jednotlivých nozologických jednotiek patrí magnetickej rezonancii. V prípade Takotsubo dokument zdôrazňuje práve dočasnú poruchu kinetiky stien (13). Pri stresovej KMP sa popisujú rôzne zmeny na EKG - dominujú však elevácie segmentu ST s kontralaterálnymi depresiami, negativita vlny T v oblasti prednej a bočnej steny ĽK, predĺžený interval Q-Tc, ale aj blokáda ľavého a dokonca i pravého ramienka (14). U našej pacientky sme dokumentovali vznik negatívnych vln T, ktoré boli vyznačené najmä v hrudníkových zvodoch V1-V6.

U pacientov so stresovou KMP sa na rozdiel od AIM popisuje len ľahké alebo mierne zvýšenie kardišpecifických markerov - troponínu S alebo I, ktoré nezodpovedá pomerne veľkému rozsahu zmien kinetiky ĽK, resp. postihnutia myokardu (15). S mierou regionálnych porúch kinetiky stien ĽK lepšie koreluje NT-proBNP (16). U našej pacientky

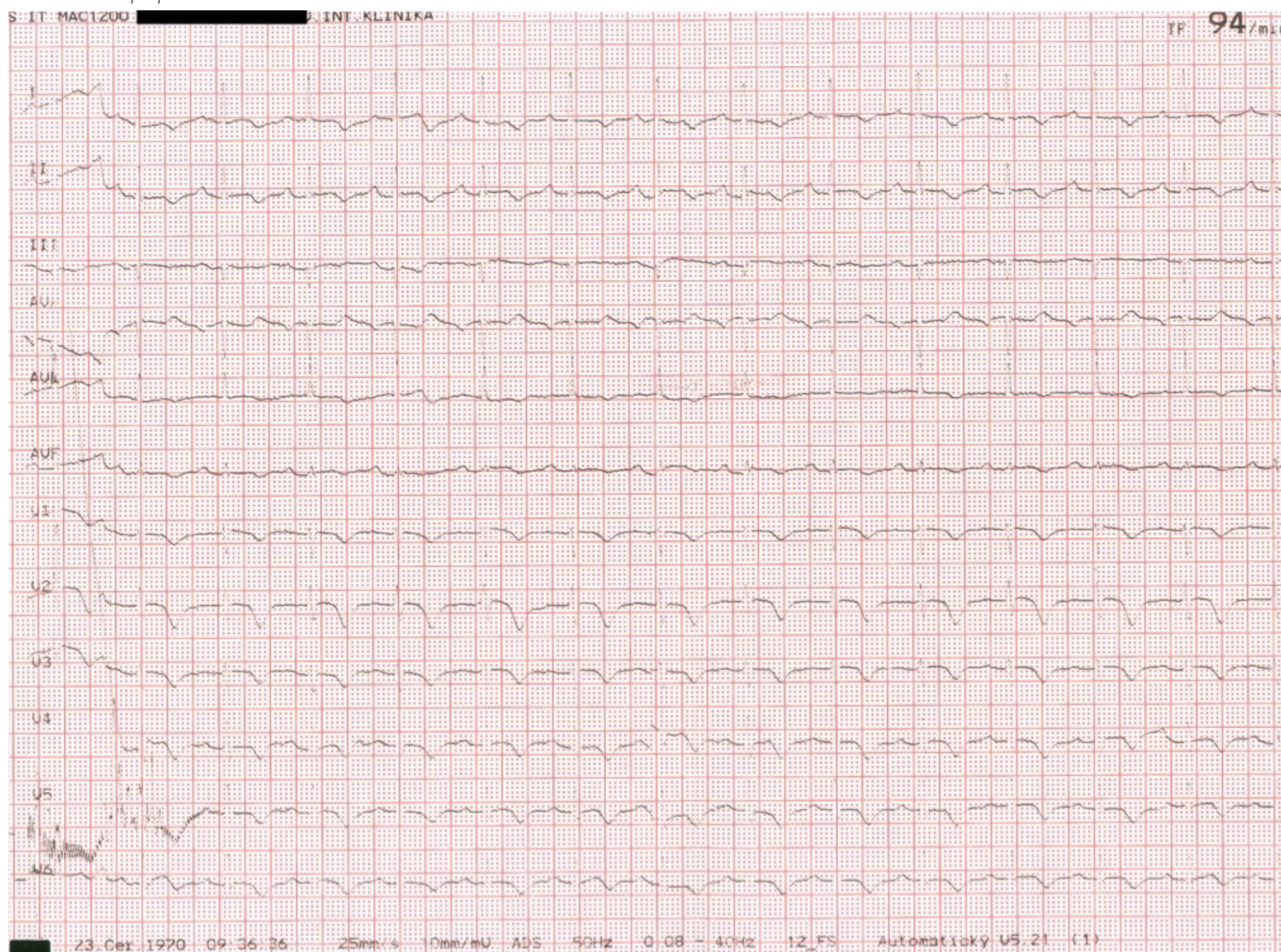
bola hladina hs troponínu už iniciálne významne zvýšená (približne 30-násobok referenčnej hodnoty) s jej ďalším približne dvojnásobným zvýšením, pričom hladina NT-proBNP paradoxne nebola zvýšená. Neprítomnosť elevácie NT-proBNP však u našej pacientky korelovala s neprítomnosťou klinických prejavov zlyhávania ĽK.

Definitívnym potvrdením diagnózy stresovej KMP a zároveň aj jej odlišením od AIM je koronarografia a ventrikulografia (17). Koronarografický nález bez významnejších stenóz, ako to bolo aj u našej pacientky, a rozsiahla oblasť dysfunkčného myokardu nekorelujúca s perfúznou oblasťou jednej veľkej koronárnej cievy je charakteristickým nálezom svedčiacim pre stresovú KMP. Pri podozrení napr. na zápalové alebo ischemické poškodenie myokardu, prítomnosť trombu, či výpotku je potrebné realizovať i vyšetrenie magnetickej rezonanciou (18), čo u našej pacientky nebolo indikované. V demonštrovanom prípade pacientky sme dokumentovali prechodnú poruchu kinetiky stien ĽK s typickým, najčastejšie sa vyskytujúcim nálezom apikálnej balónovej dilatácie („apical ballooning“) (50–80 %), ako aj zníženie systolickej funkcie ĽK, s úplnou reštitúciou pri kontrolnom echokardiografickom vyšetrení. V našej kazuistike prezentujeme pacientku s klinickým priebehom bez komplikácií. Českí autori publikovali zaujímavú kazuistiku 62-ročnej ženy s diagnózou „takotsubo“ syndrómu s ťažkou prechodnou dynamickou obštrukciou ĽK, ktorá sa rovnako kompletne zotavila (19). Je však potrebné podotknúť, že s rastúcim počtom prác zameraných na túto problematiku, pribúdajú dôkazy, ktoré túto zdanlivo „benígnu“ diagnózu s priaznivou prognózou vyvracajú, a to najmä u viac rizikových pacientov. Srdcové zlyhanie, arytmie – najmä fibrilácia predsiení, vznik trombu v akinetickej časti ĽK, perikardiálne výpotky, kardiogénny šok, ruptúra steny postihnutej časti ĽK i úmrtie boli popísané ako možné komplikácie stresovej KMP (20-22). Mnohé práce popisujú nielen komplikovanejší priebeh, ale otázná je prognóza týchto pacientov z hľadiska dlhodobého prežívania.

Obr. 3 3a a 3b Ventrikulografia



Obr. 3 4 EKG po preklade z NÚSCH



Záver

Stresová („takotsubo“) KMP je relatívne raritná diagnóza, na ktorú je potrebné myslieť predovšetkým u osôb ženského pohlavia v postmenopauzálnom veku so stenokardiami

a anamnézou emocionálneho alebo fyzického stresového podnetu. Aj keď jej priebeh i prognóza sú zväčša priaznivé, je potrebné mať na pamäti, že najmä u rizikovejších pacientov sa môžu vyvinúť komplikácie od menej závažných až po úmrtie.

LITERATÚRA

- Sato H Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (eds.) Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co 1990, 56–64.
- Pavin D, Le Breton H, Daubert C Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 1997; 78: 509–511.
- Sharkey SW, Shear W, Hodges M et al. Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. *Chest* 1998; 114: 98–105.
- Dúbrava J Tranzitórna apikálna balónová dysfunkcia ľavej komory – syndróm imitujúci akútny infarkt myokardu. *Cardiol* 2005; 14: 92–96.
- Paleček T, Linhart A, Jansa P et al. Takotsubo kardiomyopatie: popis prípadu a prehľad literatúry. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 406–408.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929–938.
- Chams S, Sayegh SE, Hamdon M et al. Zumba-induced Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2018; 12: 160.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–865.
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T et al. Evidence for Brain Activation in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 2014; 78: 256–258.
- Ghadri JG, Wittstein IS, Prasad A et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* 2018; 39: 2032–2046.
- Bill V, El-Battrawy I, Schramm K et al. Coincidental coronary artery disease impairs outcome in patients with takotsubo cardiomyopathy. *QJM: An International Journal of Medicine* 2017; 32: 483–488.
- Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J of Heart Fail* 2017; 19: 1036–1042.
- Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e891–e908.
- Kubena P, Bohatá Š, Maňoušek J et al. Takotsubo kardiomyopatie, klinické zkušenosti s onemocněním a jednoletá prognóza pacientů. *Vnitř Lék* 2015; 61: 619–625.
- Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012; 154: 328–332.
- Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1316–1321.
- Lyon AL, Bossone E, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2016; 18: 8–27.
- Eitel I, Knobelsdorf-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306: 277–286.

19. Babický M, Holm F, Erbrt M Takotsubo syndrom: incidencia, etiologie, komplikace, léčba a prognóza. *Vnitř Lék* 2016; 62: 1021–1027.
20. Citro R, Rigo F, D'Andrea A et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 119–129.
21. Redfors B, Vedad R, Angerås O et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015; 185: 282–289.
22. Pelliccia F, Pasceri V, Patti G et al. Long-term prognosis and outcome predictors in takotsubo syndrome: A systematic review and meta-regression study. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 143–154.

Proteinurie z pohledu internisty

Jan Vachek^{1,2}, Adéla Maříková², Kateřina Oulehle², Oskar Zakiyanov³, Vladimír Tesař¹

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

²Interní oddělení a hemodialyzační středisko Klatovské nemocnice, a. s., Klatovy

³Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Fyziologická proteinurie se pohybuje kolem 30–100 mg/den, za horní hranici normy je považováno 150 mg/den. Albumin reprezentuje přibližně 15 % celkové proteinurie, zbylých cca 85 % tvoří další plazmatické proteiny (imunoglobuliny, β -2 mikroglobulin, Tamm-Horsfallův mukoprotein). Proteinurie přetrvávající déle než tři měsíce již naplňuje definici chronického onemocnění ledvin bez ohledu na úroveň glomerulární filtrace. V současnosti v rámci určení stadia onemocnění ledvin rozlišujeme tři úrovně albuminurie (A1, A2, A3). Vyšetření albuminu v moči je nedílnou senzitivní součástí při stanovení diagnózy chronického onemocnění ledvin. Přítomnost proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění, mortalitu a terminální selhání ledvin – a to jak v obecné populaci, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Přítomnost proteinurie je spojena s vyšší úmrtností kriticky nemocných, stupeň proteinurie po transplantaci ledvin predikuje přežití štěpu a pacienta. Ovlivnění proteinurie farmakologickou i nefarmakologickou léčbou je spojeno se zlepšením prognózy renálního onemocnění.

Klíčová slova: proteinurie, albuminurie, kreatinin, glomerulopatie, poměr protein/kreatinin.

Proteinuria from an internist's point of view

A basal level of proteinuria is about 30–100 mg/day, the upper limit of basal proteinuria does not exceed 150 mg/day which is considered non-pathology. Albumin accounts approximately 15 % of basal protein in the urine, other plasma proteins (immunoglobulins, β -2 microglobulin, Tamm-Horsfall mucoprotein) comprise the remaining 85 % of total quantity non-pathology proteinuria. Persistent proteinuria present for more than three months already meets the definition of chronic kidney disease independently of the stage of the estimated glomerular filtration rate. Patients are classified as A1–A3 based on the level of albuminuria. Examination of the albumin in the urine is one of the single sensitive indicators of chronic kidney disease. Proteinuria is an independent risk factor for cardiovascular disease, overall mortality and end stage renal failure both in general population and in population with chronic kidney disease. Presence of the urinary protein is associated with a higher mortality rate in critically ill patients. The degree of proteinuria after kidney transplantation predicts graft and patient survival in this population. Pharmacological and non-pharmacological treatments that attenuate proteinuria have been associated with better prognosis of kidney disease.

Key words: proteinuria, albuminuria, creatinine, glomerulopathy, protein/creatinine ratio.

Úvod

Hodnocení proteinurie patří k základním screeningovým testům jak u hospitalizovaných, tak i u ambulantních pacientů. Nejde jen o vedoucí symptom primárních a sekundárních glomerulárních poruch, ale i o samostatný patogenetický faktor progresu renální dysfunkce. Přestože zlatým standardem vyšetření proteinurie zůstává sběr moči za 24 hod, lze v současnosti alternativně hodnotit ztráty bílkovin vyšetřením poměru albumin/kreatinin, případně protein/kreatinin v kterémkoli vzorku moči („spot

Tab. 1. Anamnestické údaje a další nálezy nutné ke zhodnocení močového nálezu

Změny vzhledu moči (zpañěná, kalná, krvavá moč), sekrece z močové trubice, vaginální fluor
Celkové příznaky (horečky, noční pocení, váhový úbytek, bolesti skeletu)
Další komplikace nefrotického syndromu (otoky, hypertenze, hyperlipoproteinemie)
Relevantní údaje z osobní anamnézy (hepatitidy, infekce, systémová onemocnění, kloubní symptomatologie, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus)
Kontakt s infekcí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Vachek, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
U Nemocnice 2, 120 21 Praha 2

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e55–e57

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

Tab. 2. Rozdělení proteinurie podle patofyziologie (1, 3, 4, 5–8)

Klasifikace	Nález v moči a patofyziologie
Glomerulární proteinurie	Složení bílkoviny v moči odpovídá plazmatickým bílkovinám. Tento typ proteinurie je zjišťován při primárních i sekundárních glomerulárních poruchách.
Tubulární proteinurie	Nízkomolekulární plazmatické bílkoviny do molekulové hmotnosti 25 000 Da jako např. β ₂ -mikroglobulin nebo RBP (retinol binding protein) jsou filtrovány i u nemocných bez onemocnění ledvin, a to až do množství 2 g/den. Při poruše tubulárních funkcí a snížené zpětné resorpci je zjišťována proteinurie tubulárního typu. Může jít např. o projev strukturního postižení ledvin (intersticiální léze) nebo i funkční léze (např. Fanconiho syndrom).
Prerenální proteinurie	Při zvýšené tvorbě a filtraci nízkomolekulárních proteinů (např. mnohoklonální lehké řetězce), myoglobin, β ₂ -mikroglobulin dochází ke vzniku prerenální proteinurie po překročení kapacity tubulární zpětné resorpce a katabolizace. Ledviny mohou být primárně jak strukturně, tak funkčně intaktní.
Postrenální proteinurie	Při krvácení nebo sekreci imunoglobulinů (např. IgA) jsou v moči zjišťovány plazmatické bílkoviny.
Albuminurie (dříve tzv. mikroalbuminurie)	Zvýšení albuminu v moči na 30–300 g/den (20–200 μg/min nebo 30–300 μg/mg kreatininu), často je ještě celková proteinurie pod normální mezí (0,15 g/24 hod), jde o typický nález při časném diabetickém onemocnění ledvin
Funkční proteinurie	Obvykle do 1 g bílkoviny denně (proteinurie glomerulárního charakteru), nejspíše hemodynamicky podmíněná (fyzická námaha, febrilní stavy, distress)
Ortostatická proteinurie	Nejspíše hemodynamicky podmíněná, v případě vyšetření nočního vzorku (kdy pacient ležel) by měl být močový nález negativní. Objevuje se po vertikalizaci, není spojena se onemocněním ledvin.
Arteficiální proteinurie	Přidání bílkoviny (např. vaječného bílku) do moči, pacient odmítá odběr moči katetrizací, k verifikaci nutný odběr moči pod dohledem, případně explorační psychopatologické rysy nebo účelového jednání.

urine“). Pro svou nenáročnost je toto vyšetření preferováno stále častěji. Cílem tohoto sdělení je podat ucelenou informaci o indikacích vyšetřené proteinurie, upozornit na časté chyby a některá úskalí v diagnostice a také uvést tipy a rady z praxe.

Indikace vyšetření

Vyšetření moči a močového sedimentu je indikováno jako screeningový diagnostický nástroj u všech hospitalizovaných i ambulantních nemocných, přičemž jedním ze základních údajů je semikvantitativní posouzení proteinurie.

Již zde je nutné upozornit, že testování moči diagnostickým proužkem (dipstick, např. Heptaphan) je založeno na detekci albuminu, jiné bílkoviny (především paraprotein) nelze tímto způsobem odhalit (1–3).

V případě pozitivního nálezu ve screeningovém testu je indikováno přesnější vyšetření ke kvantifikaci proteinurie, nejlépe provedením sběru moči/24 hod, alternativně pak stanovením poměru protein/kreatinin (3, 4).

Před provedením renální biopsie může v některých případech ke stanovení renální diagnózy přispět i kvalitativní posouzení proteinurie („typizace proteinurie“) (Tab. 1 a 2). Močový nález je však nutné hodnotit v kontextu dalších základních vyšetření ledvin, k nimž dále patří:

- anamnéza (Tab. 1),
- klinické vyšetření
- základní biochemická a hematologická vyšetření krve
- zobrazení ledvin (především ultrazvukovým vyšetřením)

Při sugestivní anamnéze a odpovídajícím dalším laboratorním nálezu (dlouhodobě dekompenzovaný diabetes mellitus, relabující forma primární glomerulonefritidy, mnohočetný myelom) pak je již provádění typizace proteinurie většinou zbytné.

Glomerulární bazální membránu si lze zjednodušeně představit jako síto, jehož póry jsou volně filtrovány nízkomolekulární bílkoviny jako např. peptidové hormony nebo volné lehké řetězce, bílkoviny s vyšší molekulovou hmotností (albumin, transferin a imunoglobu-

Tab. 3. Kvantifikace albuminurie

Normální hodnoty (A1)	
odpad za definovaný čas	< 20 μg/min
odpad za definovaný čas	< 30 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	< 20 mg/l nebo < 20 mg/g kreatininu v moči
Albuminurie (A2), dříve tzv. mikroalbuminurie	
odpad za definovaný čas	20–200 μg/min
odpad za definovaný čas	30–300 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	20–200 mg/l nebo 20–200 mg/g kreatininu v moči
Albuminurie (A3), dříve tzv. makroalbuminurie	
odpad za definovaný čas	>200 μg/min
odpad za definovaný čas	>300 mg/den
ranní nebo jiný vzorek moči	>200 mg/l nebo > 200 mg/g kreatininu v moči

liny) však při normální funkci membrány neprojdou. Dalšími faktory ovlivňujícími propustnost glomerulární bazální membrány (GBM) jsou např. interakce bílkovin s polyanionickou GBM dle jejich elektrického náboje, hemodynamické faktory a další.

Základním vyšetřením, jak již bylo uvedeno, je orientační zkouška testačním proužkem, která postačuje pro většinu klinických situací. V některých případech je však vhodné doplnit vyšetření moči zkouškou s kyselinou sulfosalicylovou: při patologickém nálezu v moči nebo při podezření na možnou přítomnost Bence-Jonesovy proteinurie (pre-renální proteinurie).

Hodnocení vyšetření

Hodnocení proteinurie z libovolného vzorku moči (nemusí jít o ranní moč) značně usnadnilo hodnocení vývoje ztrát bílkovin do moči. Pro svou jednoduchost se uplatňuje stále častěji. Je založeno na předpokladu, že průměrné množství moči vyloučeného kreatininu odpovídá 1 000 mg denně. Je zřejmé, že ve skutečnosti se kreatininurie výrazně u jednotlivých jedinců liší v závislosti na konstituci, objemu svalové hmoty, dietních zvyklostech a podobně.

Podle názoru autorů a v souladu s rozšířenou praxí je však účelné při zjištění proteinurie (např. při pozitivní zkoušce diagnostickým papírkem) vyšetřit alespoň vstupně sběr moči za 24 hod. ke zjištění proteinurie i kreatininurie (tedy i clearance kreatininu), čímž lze získat přesnější odhad funkce ledvin a údaj o kreatininurii, případně využít ke korekci proteinurie při následných kontrolách poměru protein/kreatinin v moči.

Poměr proteinu/kreatininu v moči 0,15 mg/g odpovídá denním odpadům 150 mg bílkoviny a 1 000 mg kreatininu, což je ještě normální nález za předpokladu, že jde o průměrného jedince. Výrazně muskulární jedinec s kreatininurií 2 000 mg a stejným poměrem protein/kreatinin v moči ztrácí již 300 mg bílkovin denně, což již představuje patologickou hodnotu.

Kvantifikace proteinurie

Podle velikosti (ztrát bílkovin do moči za 24 hod) se proteinurie dělí na malou (0,15–1,0 g/den), střední (1,5–3,5 g/den) a velkou – nefrotickou (> 3,5 g/24 hod). Je třeba rozlišit nefrotickou proteinurii (bez dalších komponent nefrotického syndromu) a nefrotický syndrom (otoky, hypalbuminemie, dyslipidemie) (4–7) (Tab. 3).

Časté chyby při stanovení a interpretaci proteinurie

- Vzorek moči není ihned zpracován.
- Nesprávný odběr (febrilní stav, menstruace, zánětlivé onemocnění močových cest)
- Proteinurie udaná v méně obvyklých jednotkách (mmol/mol) je chybně interpretována (např. údaj 400 mg/mmol při záměně jednotek evokuje pouze mírnou proteinurii) (9).
- Bagatelizace albuminurie (zejména při použití staršího názvu „mikroalbuminurie“) (7).

LITERATURA

1. Žabka J. Diferenciální diagnostika proteinurie. In: Víklík O, Dusilová-Sulková S, Rychlík I Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace. Praha: TIGIS 2007, 17-22.
2. Engliš M. Současné možnosti vyšetřování proteinurii. In: Víklík O, Dusilová-Sulková S, Rychlík I Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace. Praha: TIGIS 2007, 13-15.
3. Thongboonkerd V, McLeish KR, Arthur JM et al. Proteomic analysis of human urinary proteins isolated by acetone precipitation or ultracentrifugation. *Kidney Int* 2002; 62: 1461-1469.
4. Kouri T, Fogazzi G, Gant V et al. European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: (Suppl. 231): 1-96.
5. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205-217.

- Konstatování, že proteinurie není přítomna, na základě negativního vyšetření testovacím proužkem (detekuje pouze albuminurii).
- Konstatování, že myelom je při negativním nálezu bílkoviny v moči (negativní Bence-Jonesova proteinurie) vyloučen. Jde o analogii konstatování, že diabetes není přítomen v případě negativní zkoušky na přítomnost glukózy v moči. K vyloučení mnohočetného myelomu je třeba provést vyšetření elektroforézu bílkovin séra, imunoelktroforézu a vyšetření volných lehkých řetězců.

Závěr

Základem vyšetření metody je zkouška testovacím proužkem, která však detekuje spolehlivě pouze albumin, nízkomolekulární proteiny (lehké řetězce imunoglobulinů, tzv. Bence-Jonesova bílkovina při mnohočetném myelomu) zachyceny nejsou, stejně jako albuminurie pod 150 mg albuminu/den. Při vstupním nebo podrobnějším vyšetřování lze proto doporučit současně vyšetření odpadů moči ve 24hodinovém sběru nebo vyšetření poměru bílkovina/kreatinin v ranním (nebo kterémkoli) vzorku moči.

Nedílnou součástí vyšetřovacího programu je základní biochemické a hematologické vyšetření, zahrnující mj. ostatní parametry nefrotického syndromu (hyperlipoproteinemie, hypoproteinemie).

K definitivnímu určení onemocnění ledvin (glomerulopatie nebo tubulointerstickální léze) je nezbytné provedení renální biopsie s morfologickým vyšetřením bioptického vzorku, ideálně specializovaným nefropatologem, to vše v korelaci s aktuálním klinickým a laboratorním nálezem.

Každý pacient s perzistující proteinurií nad 0,5 g/24 hod by měl být vyšetřen nefrologem, aby byla pokud možno zjištěna příčina proteinurie. Ani izolovaná malá proteinurie nevylučuje závažné onemocnění ledvin (např. IgA nefropatii, nebo Fabryho chorobu).

6. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 904-909.
7. Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: (Suppl. 92): S67-S68.
8. Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 9: 17-28.
9. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/06/psa-risk-preg-wom.pdf> (navštíveno 1. 9. 2018)

Hepatorenální syndrom – update 2020

Karolína Krátká, Pavla Libicherová, Nikola Mejzlíková, Ivan Rychlík

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Hepatorenální syndrom (HRS) představuje závažnou komplikaci u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou a současně se vyskytujícím ascitem. Podle současných diagnostických kritérií je řazen mezi méně časté formy akutního poškození ledvin (acute kidney injury – AKI), označován jako HRS-AKI. V důsledku přepracování diagnostických kritérií došlo k významnému posunu v diagnostice AKI u nemocných s jaterní cirhózou, s možností časného zahájení adekvátních opatření a příslušné léčby. V následujícím článku je popsána problematika AKI u jaterní cirhózy v širším kontextu, definována diagnostická kritéria a algoritmus léčby HRS-AKI.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, akutní selhání jater nasedající na chronické poškození jater, albumin, hepatorenální syndrom, jaterní cirhóza, terlipresin.

Hepatorenal syndrome – update 2020

Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication in patients with advanced liver cirrhosis and ascites occurring simultaneously. According to current diagnostic criteria it is considered as one of the less common forms of acute kidney injury (AKI), referred to as HRS-AKI. As a result of the revision of the diagnostic criteria, there was a significant shift in the diagnosis of AKI in patients with liver cirrhosis, allowing early initiation of adequate measures and appropriate treatment. The following article describes the issue of AKI in liver cirrhosis in a wider context, the diagnostic criteria and algorithm of HRS-AKI treatment.

Key words: acute kidney injury, acute on chronic liver failure, albumin, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, terlipressin.

Úvod

Hepatorenální syndrom (HRS) představuje dlouhodobé úskalí hepatologické péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou, se současně se vyskytujícím ascitem. Problematice snížené funkce a poškození ledvin u jaterní cirhózy nebyla v minulosti věnována patřičná pozornost, a tak se všechny formy deteriorace funkce ledvin shrnovaly pod jednotný pojem hepatorenální syndrom (HRS). Zvyšující se incidence různých forem AKI s negativním ovlivněním prognózy nemocných vedla odborníky k podrobnější analýze patogenetických mechanismů AKI a přehodnocení původních diagnostických kritérií HRS.

V současné době již je upuštěno od původního dělení HRS na 2 podtypy podle závažnosti a rychlosti rozvoje renálního poškození, přesto se však nevyhneme jejich uvedení. HRS 1. typu byl tradičně definován rychlým rozvojem renálního selhání s velmi špatnou prognózou a vysokou mortalitou, s mediánem přežití 1 měsíce. Původní klasifikace HRS 1. typu byla založena na dosažení konkrétní hladiny sérového kreatininu (SCr), a tak vedla k opožděné diagnostice renálního poškození při již velmi snížené glomerulární filtraci (SCr $\geq 1,5$ mg/dl, SCr ≥ 133 μ mol/l

odpovídající zhruba eGFR 30 ml/min). Použití fixních hodnot SCr ke stanovení HRS navíc nezohledňovala předchozí hladiny SCr, a tedy stupeň renálního poškození. HRS 2. typu byl naopak charakterizován pozvolným zhoršováním renální funkce a lepší prognózou, typicky u pacientů s refrakterním ascitem. HRS 2. typu však v současné době nereflektuje definici HRS-AKI, ale řadí se spíše mezi formy chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD, tedy HRS-CKD) (1).

Akutní poškození ledvin u jaterní cirhózy

AKI je častou komplikací u nemocných s jaterní cirhózou a je popisováno u 20–50 % pacientů přijatých k hospitalizaci pro známky dekompenzace jaterního onemocnění (2). Rozvoj jakékoliv formy AKI u cirhózy je nepochybně spojován s horší prognózou, v závislosti na příčině AKI. Může se jednat o vlastní formy AKI, nebo o AKI nasedající na preexistující terén CKD, s již přítomnou sníženou glomerulární filtrací a nebo současně s přítomnými známkami parenchymového poškození ledvin, s výskytem glomerulární hematurie či proteinurie. U jaterní cirhózy byl zaznamenán častější výskyt IgA nefropatie, nefropatie

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D., karolinakratka@seznam.cz

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(3): e58–e62

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2018

Aktualizováno: 20. 4. 2020

asociované s kryoglobulinemií při chronické hepatitidě C nebo jiné formy nefropatií vázané na další, současně přidružená onemocnění (např. diabetické poškození ledvin).

Jednoznačně nejčastější formou AKI u jaterní cirhózy je AKI prerenální etiologie, které je přítomno u téměř 70 % případů. Mezi tradiční vyvolávající faktory patří např. předávkování diuretik, velkoobjemová paracentéza ascitu bez následné aplikace albuminu, krvácení do gastrointestinálního systému, bakteriální infekce a další.

Po AKI z prerenálních příčin je další frekventní příčinou AKI akutní tubulární nekróza (ATN). ATN je nejčastěji způsobena ischemickým poškozením tubulů následkem hypotenze (tzv. postischemická ATN), např. z důvodu proběhlého krvácení z jícnových varixů nebo sepse. Klinická manifestace je velmi podobná HRS-AKI, a tak rutinní markery velmi často neodliší tyto 2 klinické jednotky. V této souvislosti stoupá zájem o studie zkoumající úlohu močových biomarkerů v diferenciální diagnostice AKI.

HRS-AKI tvoří menšinu forem AKI u jaterní cirhózy (8–12 % případů), která je spojena se sekundárně navozenou vazokonstrikcí v ledvinách, vznikající v důsledku komplexních cirkulačních změn spojených s portální hypertenzí.

V současné době je v hepatologii velmi studovanou problematikou relativně nová klinická jednotka – acute on chronic liver failure (ACLF). ACLF je charakterizován akutním jaterním selháním a současně přítomným jedním nebo vícečetným extrahepatálním orgánovým selháním, vznikajícím v důsledku dysregulace imunitní odpovědi na známý či dosud nepoznaný spouštěcí faktor, dále se současným podílem systémové zánětlivé reakce. Přítomnost AKI je jednou ze součástí definice ACLF, nejčastějším samostatným orgánovým postižením a hlavní komponentou v hodnocení závažnosti ACLF. Stupeň renální dysfunkce u ACLF koreluje s hladinami prozánětlivých mediátorů IL-6 (IL – interleukin), IL-8, naopak nereflektuje koncentraci plazmatického reninu, markeru poruchy v systémové cirkulaci. Tyto nálezy potvrzují klíčovou úlohu zánětu v patogenezi ACLF (3).

Diagnostická kritéria AKI u jaterní cirhózy

Diagnóza AKI je tradičně založena na vzestupu hladiny kreatininu a/nebo poklesu diurézy. Definice AKI prodělala vývoj od tzv. RIFLE kritérií navržených mezioborovou skupinou intenzivistů a nefrologů (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) v roce 2004 ke klasifikaci AKIN (Acute Kidney Injury Network) v roce 2007. V roce 2012 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) doporučení rozdíl mezi oběma klasifikacemi harmonizovala.

V roce 2015 byla hepatologickou společností ICA (International Club of Ascites) publikována diagnostická kritéria AKI u jaterní cirhózy (ICA-AKI). Na rozdíl od KDIGO guidelines není v ICA-AKI kritériích zařazeno hodnocení diurézy, která je u pacientů s jaterní cirhózou značně ovlivněna retencí tekutin, diuretickou léčbou a obtížně hodnotitelná pro všeobecný problém se správným sběrem moče. Současná diagnostická kritéria jsou založena na malých změnách SCr v krátké časové periodě, zdůrazněna je potřeba znalosti a hodnocení předchozích („baseline“) hladin SCr, včetně její dynamiky. „Baseline“ SCr je definován jako hladina SCr známá v posledních 3 měsících před přijetím, při známosti více hodnot je nejvíce vypovídající hladina SCr v úzké návaznosti na

Tab. 1. Diagnostická kritéria AKI podle ICA-AKI kritérií (upraveno dle (4))

Definice AKI	
zvýšení SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 hod. a/nebo zvýšení SCr o 50 % oproti výchozí známé hodnotě během posledních 7 dnů	
Stadia AKI	
AKI 1	zvýšení SCr $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) nebo zvýšení SCr $\geq 1,5$ –2násobek od výchozí hladiny
AKI 1A	SCr v době diagnózy $< 1,5$ mg/dl
AKI 1B	SCr v době diagnózy $\geq 1,5$ mg/dl
AKI 2	zvýšení SCr nad 2–3násobek výchozí hladiny
AKI 3	zvýšení SCr na 3násobek od výchozí hodnoty nebo SCr $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 μ mol/l) s akutním zvýšením $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) nebo zahájení metody náhrady funkce ledvin

AKI – acute kidney injury, SCr – serum creatinine

Tab. 2. Diagnostická kritéria HRS-AKI (podle ICA) (upraveno dle (3))

Přítomnost jaterní cirhózy s ascitem
Nepřítomnost poklesu SCr po 2denním vysazení diuretické léčby a volumexpanzi se současnou aplikací albuminu (1,0 g/kg/den, maximálně 100 g/den)
Nepřítomnost šokového stavu
Vyloučení recentního užívání nefrotoické medikace (např. NSAID, aminoglykosidy) nebo aplikace kontrastní látky
Vyloučení parenchymového poškození ledvin:
nepřítomnost proteinurie (> 500 mg/den)
nepřítomnost mikroskopické hematurie (> 50 erytrocytů/zorné pole)
normální nález na sonografii ledvin

ICA – International Club of Ascites, SCr – serum creatinine, NSAID – non-steroid anti-inflammatory drug

přijetí k hospitalizaci. Při neznámé předchozí hladině je za baseline SCr považována hodnota při přijetí. Tato modifikace vedla k časnějšímu záchytu akutního renálního poškození a lepšímu odhadu prognózy (4).

Podle ICA-AKI je AKI definováno jako zvýšení SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 hod nebo vzestup SCr o 50 % oproti známým výchozím hodnotám během posledních 7 dnů. Tato kritéria stratifikují AKI do 3 stadií s ohledem na míru vzestupu hladiny SCr. Stadia AKI umožňují stratifikovat prognózu pacientů s cirhózou a AKI (5). Výsledky studií ukázaly výraznou heterogenost skupiny nemocných s AKI 1. stadia, proto byla tato skupina rozdělena do 2 skupin s výrazně odlišnou prognózou (Tab. 1). Ke skupině pacientů stadia 1B je doporučováno přistupovat jako u pacientů s pokročilejším stadiem AKI. Pacienti ve 2. a 3. stadiu AKI mají výrazně horší prognózou s 3měsíční pravděpodobností přežití 42 % vs. 31 %. Oproti tomu nemocní v 1. stadiu AKI mají 3měsíční pravděpodobnost přežití více než 70 % (6).

Diagnostická kritéria HRS-AKI

Diagnóza HRS-AKI je stanovena při současném splnění diagnostických kritérií ICA-AKI a dalších bodů (Tab. 2). Sporné je vyloučení parenchymových změn v ledvinách u pacientů s výrazně sníženou funkcí ledvin, u kterých lze očekávat významné glomerulární změny, poškození cév a tubulointerstickálního prostoru. Z důvodu omezené možnosti histologické verifikace renální biopsií nelze také opominout možnost poškození ledvin při jiných přidružených komorbiditách.

Hodnocení renální funkce u jaterní cirhózy a biomarkery AKI

Výpočet odhadu glomerulární filtrace s použitím hladiny SCr je u jaterní cirhózy značně limitován. Vlastní syntéza SCr je značně snížena v důsledku poruchy proteosyntézy s následnou redukcí svalové hmoty. Hladina SCr je dále ovlivněna tubulární sekrecí kreatininu, její stanovení může navíc interferovat se zvýšenou hladinou bilirubinu. Hladina SCr může být také významně modifikována retencí tekutin a soli, s následným zvýšeným distribučním objemem vedoucím k dilučnímu efektu. A tak už i malá změna hladiny SCr nepochybně reflektuje větší změnu renální funkce. Často používaná frakční exkrece sodíku v moči není rovněž pro diagnostiku HRS-AKI relevantní, neboť je zkreslena již zmíněnou retencí tekutin a soli a současným užíváním diuretik (7).

Citlivějším markerem v hodnocení glomerulární filtrace se zdá využití stanovení cystatinu C – neglykosylovaného, nízkomolekulárního proteinu z rodiny inhibitorů cysteinových proteáz, jenž je filtrován glomeruly a plně reabsorbován tubuly ledvin. Hladina cystatinu C není zkreslena věkem, množstvím svalové hmoty a přítomností hyperbilirubinémie. Je však ovlivněna sníženou hladinou albuminu, zvýšeným počtem bílých krvinek a C-reaktivního proteinu (CRP). Mnohé studie poukazují na výhody současného stanovování sérového kreatininu a cystatinu C v hodnocení odhadu glomerulární filtrace (8).

Studie z posledních let se soustřeďují na výzkum ostatních močových biomarkerů v diferenciální diagnostice forem AKI u jaterní cirhózy. Zatím nejslibnějším markerem se jeví NGAL (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin) – protein lipokalinové rodiny vázaný na želatinázu ve specifických granulech leukocytů. NGAL se zdá přínosný v diagnostice zejména ATN, u které byly zaznamenány výrazně zvýšené hodnoty (9). Mezi další biomarkery AKI patří IL-18 (interleukin-18), KIM-1 (Kidney Injury Molecule -1) a L-FABP (liver-type-fatty-acid binding protein), jejich rozsáhlejší použití je však stále kontroverzní. Podobně jako NGAL, je IL-18 také mediátorem zánětu, exprimovaným v ledvinách a makrofázích, uvolňovaný do moče při tubulárním poškození (10). Zavedení stanovování močových biomarkerů do rutinní klinické praxe zabraňují především vysoké náklady se zavedením jednotlivých laboratorních metod.

Patogeneze HRS-AKI

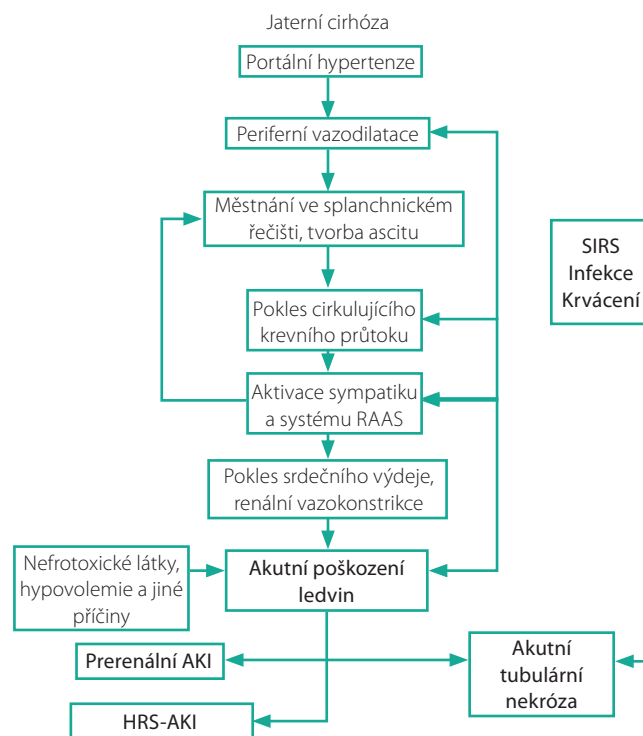
V poslední době došlo k výrazné změně v pohledu na patogenezi HRS-AKI, které ještě do nedávné doby bylo považováno za čistou formu funkčního selhání ledvin, vznikající v důsledku komplexu cirkulačních změn při portální hypertenzi (schéma 1). Velká úloha je nyní přisuzována vlivu zánětlivých změn, které významně ovlivňují terapeutické výsledky s běžně používanými vazokonstriktory ve splachnickém řečišti.

Při rozvoji HRS-AKI se uplatňuje několik patofyziologických mechanismů:

Vazodilatace ve splachnickém řečišti

V důsledku změn při portální hypertenzi dochází k celému komplexu cirkulačních změn s následnými změnami v systémové hemodynamice, vedoucí v konečné fázi k renální vazokonstrikci. Nadprodukce oxidu dusnatého a dalších vazoaktivních působků

Schéma 1. Patogeneze HRS-AKI (upraveno dle (1))



vede k vazodilataci ve splachnickém řečišti a ve většině periferního řečiště. Důsledkem je hyperkinetická cirkulace, která představuje kompenzační mechanismus pro udržení krevního tlaku. Progredující vazodilatace a hyperkinetická cirkulace při jaterní cirhóze však později nedokážou kompenzovat arteriální hypovolemii. V důsledku arteriální hypotenze dochází k aktivaci sympatického nervového systému, systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a později také adiuřetinu (vazopresinu), s následnou retencí sodíku a vody a následně ke vzniku diluční hyponatremie. Krevní tlak se udržuje zejména v důsledku vazokonstrikce v některých orgánech, např. v ledvinách. Při extrémně vystupňované renální vazokonstrikci dochází k poklesu glomerulární filtrace a rozvoji HRS-AKI. O aktivaci vazopresinu vypovídají zvýšené hladiny kopeptinu – fragmenty prekurzoru vasopresinu, které jsou typicky zvýšené u dekompenzované cirhózy. Zvýšené hladiny kopeptinu korelují s tíží hemodynamických změn u cirhózy a jsou prediktorem rozvoje AKI s horší prognózou (11, 12). Současná terapie HRS-AKI je založena na ovlivnění cirkulujícího objemu aplikací albuminu a splachnických vazokonstriktorů. Roli jiných patofyziologických mechanismů nebo podíl tubulárního poškození potvrzuje skutečnost, že pouze 40 % případů HRS-AKI je reverzibilní (13).

Kardiální dysfunkce

U více než 50 % cirhotiků je popsána abnormální nebo otupělá kardiální odpověď na fyziologický nebo patologický stres, označovaná jako cirhotická kardiomyopatie. Ta společně se sníženým srdečním výdejem přispívá k rozvoji HRS-AKI. Preskripce neselektivních betablokátorů u pacientů s ascitem může predisponovat k rozvoji HRS-AKI a tím horší prognóze. Dávka těchto léků by měla být titrována k udržení středního arteriálního tlaku (MAP) a současně k zabránění rozvoje HRS-AKI (14).

Insuficience nadledvin

Relativní insuficience nadledvin je popisována u 20 % nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou, s vyšším zastoupením u pokročilých forem cirhózy. Relativní adrenální insuficience může přispívat k cirhotické kardiomyopatii snížením počtu β -adrenergických receptorů v srdci a ovlivněním účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévní stěny (15).

Úloha zánětu

Systémová zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) představuje další z důležitých aspektů v patogenezi dekompenzace jaterní cirhózy a hraje klíčovou roli v rozvoji orgánové dysfunkce asociované s ACLF (16). SIRS a sepse vedou k redistribuci průtoku krve v ledvinách navozující ischemii a posléze poškození tubulů ve formě ATN.

Další mechanismy

V experimentálních studiích byla prokázána zvýšená exprese Toll-like receptorů 4 (TLR4) v ledvinách a moči u pacientů s AKI a cirhózou, následující zánětlivý inzult (17). Endotoxiny nebo lipopolysacharidy (LPS), které jsou součástí buněčné stěny gramnegativních bakterií, představují přirozené ligandy pro TLR4. LPS jsou dále silnými prozánětlivými faktory stimulujícími tumor necrosis factor- α (TNF- α). U jaterní cirhózy, vysoké hladiny LPS, např. u spontánní bakteriální peritonitidy či sepse, zvyšují portální tlak a mohou způsobit nekrózu hepatocytů s následným navozením obrazu akutní jaterní dekompenzace (18).

Léčba HRS-AKI

Základem léčebné strategie u HRS-AKI je včasná identifikace a eliminace potencionálního spouštěcího faktoru. Z medikace je nutné vysadit diuretika a další léky, které mohou vyvolat či zhoršit arteriální hypotenzi (vazodilatátory, neselektivní betablokátory), je nutné současně dbát na adekvátní hydrataci aplikací parenterální infuzní terapie s albuminem. Pozornost musí být věnována užívání potenciálně nefrotoxické medikace (nesteroidním antiflogistikům, antibiotikům). Při podezření na bakteriální infekci by měla být provedena diagnostická punkce ascitu k vyloučení SBP a ihned zahájena empirická terapie antibiotiky podle zvyklostí pracoviště na základě epidemiologických dat. K prevenci rozvoje HRS-AKI hraje také důležitou úlohu aplikace albuminu po každé velkoobjemové paracentéze ascitu (punkce více než 5 l ascitu) (19).

Již od AKI stadia 1B, a dále u závažnějších stadiích AKI, při současně splněných kritériích HRS-AKI, je od počátku základním pilířem léčby ovlivnění alterované cirkulace, s docílením zvýšení nízkého srdečního výdeje a středního arteriálního tlaku (MAP) zvýšením efektivního cirkulujícího objemu aplikací albuminu s kombinací se systémovým vazokonstriktorem. Vstupně by měla být vysazena diuretická léčba a zahájena volumexpanze s parenterální aplikací albuminu v dávce 1,0 g/kg/den, první 2 dny léčby maximálně v dávce 100 g/den, poté pokračovat v dávce 20–40 g/den (20). Albumin je vysoce účinný u SIRS a sepse, kromě volumexpandujícího efektu je dále popisován antioxidační a endotel stabilizující efekt (21). Z výsledků studií je zřejmé, že efekt parenterální aplikace albuminu v prevenci a léčbě HRS-AKI koreluje s dávkou, s lepšími výsledky při vyšší kumulativní dávce (22, 23).

Z vazoaktivních látek je v randomizovaných studiích nejlépe dokumentován efekt léčby terlipresinem, a to jak na zlepšení renálních funkcí, tak na snížení mortality. Terlipresin (N-triglycyl-8-lysin-vazopresin), syntetický analog vazopresinu s biologickým poločasem 3,5 hod, má afinitu k V1 i V2 receptorům. Stimulace V1 receptorů působí arteriolární vazokonstrikci převážně ve splanchnickém řečišti, aktivací V2 receptorů stimulují transport ve sběrných kanálcích zvýšením počtu aquaporinových (vodních) kanálů. Kromě potlačení aktivity jednotlivých vazokonstrikčních mechanismů (sympatického nervového systému, RAS), dochází zvýšením efektivního cirkulujícího objemu a síňového plnicího tlaku ke zvýšení sekrece atriálního natriuretického peptidu (ANP) a jeho účinkem ke zvýšení natriurezy. Terlipresin se aplikuje v bolusových dávkách 0,5–1,0 mg po 4–6 hod., dávka terlipresinu by měla být titrována postupně k maximální dávce 12 mg/den. Délka podávání by měla trvat do dosažení kompletní remise (dosažení SCr < 1,5 mg/dl), nebo maximálně v celkové délce po dobu 14 dnů při dosažení parciální remise (pokles SCr \geq 50, s konečnou hladinou SCr \geq 1,5 mg/dl) či u non-respondérů. V případě recidivy HRS-AKI je však možné léčbu terlipresinem opakovat. Terlipresin by měl být s opatrností podáván u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, neboť může navodit celou řadu ischemických komplikací (ischemické srdeční příhody, střevní ischemie, ischemie akrálních částí končetin), závažné arytmie či minerálový rozvrat ve formě těžké hyponatremie. Recentní studie ukázala nižší výskyt nežádoucích účinků a dosažení stejného účinku při aplikaci terlipresinu v kontinuální infuzi (2 mg terlipresinu ředěného v 250 ml roztoku 5% glukózy), navíc s podáním nižší celkové kumulativní dávky (24). Léčebná odpověď je definována snížením SCr o minimálně 25 % oproti výchozí hladině, na které byla léčba terlipresinem zahajována. Prediktory příznivé odpovědi na léčbu terlipresinem je efekt na dosažení zvýšení systémového krevního tlaku a současná přítomnost systémové zánětlivé reakce. Za negativní prognostické faktory v úspěšnosti léčby jsou naopak považovány vysoké vstupní hladiny SCr a bilirubinu.

Alternativu k léčbě terlipresinem představuje léčba noradrenalinem, u kterého byl v randomizovaných studiích prokázán srovnatelný efekt a náklady za léčbu (25). Naopak mnohem menší úspěšnost léčby je dokumentována u léčby midodrinem společně s oktrotidem, jež jsou běžně používané v zemích s nedostupností terlipresinu (26).

Zahájení dialyzační léčby (renal replacement therapy – RRT) u HRS-AKI v celé řadě studií neprokázalo vliv na ovlivnění prognózy a mortality nemocných. RRT by měla být zvažována pouze jako přemostující léčba k transplantaci jater, která představuje jedinou kurativní léčbu HRS-AKI v pokročilém stadiu jaterní cirhózy. Kombinovaná transplantace jater a ledvin by měla být indikována v případě nutnosti RRT po dobu více než 12 týdnů (27).

Závěr

Hepatorenální syndrom, v současné době řazený mezi formu AKI (HRS-AKI), zůstává nadále závažnou problematikou u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou. Díky přepracování diagnostických kritérií došlo nepochybně k pokroku v časnějším odhalení této komplikace s následným zahájením adekvátní terapie. Časná diagnostika HRS-AKI a včasné zahájení příslušné terapie je klíčovým problémem v ovlivnění prognózy a následné mortality nemocných s jaterní cirhózou.

LITERATURA

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62: 986–994.
2. Huelin P, Piano S, Solà E et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic-liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 438–445.
3. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, et al. Acute kidney injury in acute-on chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney International* 2017; 92: 1058–1070.
4. Solé C, Pole E, Solà E, et al. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver International* 2018; 25: 1–11.
5. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 753–762.
6. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59: 474–481.
7. Bucsecs T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report* 2017; 5: 127–137.
8. Krones E, Fickert P, Zitta S, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol* 2015; 16: 1–10.
9. Barreto R, Elia C, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014; 61: 35–42.
10. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2013; 57: 1–37.
11. Sola E, Kerbert AJ, Verspaget HW, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 914–920.
12. Kerbert AJ, Verbeke L, Chiang FW, et al. Copeptin as an Indicator of Hemodynamic Derangement and Prognosis in Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0138264.
13. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2015; 87: 509–515.
14. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680–1690.
15. Theocharidou E, Krag A, Bendtsen F, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis – does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int* 2012; 32: 1327–1332.
16. Weichselbaum L, Gustot T. The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 174–180.
17. Shah N, Mohamed PE, Jover-cobos M et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 398–409.
18. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 2022–2033.
19. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172–1181.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460.
21. Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 302–311.
22. Afinogenova Y, Tapper EB. The efficacy and safety profile of albumin administration for patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome is dose dependent. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 216–221.
23. Salerno F. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015; 55: 1–11.
24. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983–992.
25. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293–1298.
26. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; 62: 567–574.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.

Miroslav Souček, Petr Svačina a kolektiv. Vnitřní lékařství v kostce. Grada, Praha 2019, 462 stran, ISBN 978-80-271-2289-9 (print)

Je to těžký a nevděčný úkol vzít na sebe odpovědnost napsat stručnou učebnici tak velkého oboru, jakým je vnitřní lékařství, když nové důležité poznatky se dnes tak závratně rychle objevují, a také spektrum a důležitost nemocí a jejich společenský význam se vlivem lékařského pokroku neustále mění. Tato slova, která jsou platná i dnes, napsal prof. MUDr. Pavel Lukl v úvodu 3. vydání knihy Vnitřní lékařství v roce 1962, knihy, ze které studovaly a dále se vzdělávaly generace lékařů, knihy velmi oblíbené, napsané včetně kapitoly Nakažlivé nemoci a včetně mnoha obrázků a schémat na jen 720 stranách.

Zkušení autoři, učitelé a vzdělaní odborníci, jakými editoři předložené knihy jsou, dobře vědí, že paměťová kapacita studentů a lékařů není neomezená a nemůže pojmut záplavu nových poznatků. Na druhé straně ale kniha nemůže obsahovat jen minimum k absolvování zkoušky. Musí být prostředkem k vytvoření architektury vědění a myšlení, zejména klinického.

Editoři prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., editor mnoha monografií, včetně mnoha set stránkové monografie Vnitřní lékařství, oceněné řadou medailí, a MUDr. Petr Svačina, dlouholetý šéfredaktor časopisu Vnitřní lékařství, oprávněně vzali na sebe obtížný, ale potřebný úkol takovou knihu editovat a ve spolupráci s 37 spoluautory napsat.

Knihy je rozdělena do dvou hlavních částí. Propedeutika (90 stran) a Speciální část (330 stran). Je to velmi účelné. Zkušenosti z pregraduálního a postgraduálního vzdělávání (státní závěrečné zkoušky, atestace) ukazují, jak často chybějící znalosti a dovednosti z propedeutiky jsou nahrazovány mnohdy zbytečnými a kumulovanými speciálními vyšetřeními odrážejícími, jak málo lékař problematice rozumí. Speciální část je rozdělena klasicky, systémově, i když všichni cítíme, že takové dělení se neshoduje s naší představou o patogenezi nemocí. Nicméně, většina učebnic je takto stále dělena. Zvlášť je třeba ocenit čtivost textu a vyrovnanou hloubku informací při tolika spoluautorech. Za každou kapitolou speciální části následuje výstižný souhrn, což edukační hodnotu knihy umocňuje. Obrázky a tabulky nejsou četné, podle mínění autora této zprávy je to však spíše výhodou. V příloze jsou uvedeny referenční meze vybraných základních laboratorních vyšetření. Bohatý je přehled použitých zkratk a rejstřík napsaný na 10 stranách.

Závěrem lze studentům medicíny a lékařům vřele doporučit tuto výtečnou monografii, ať se stane fundamentem jejich myšlení ve vnitřním lékařství. Nové poznatky se šíří závratným tempem, ale nemocný zůstává stejný. Možnosti a u lékařů povinnost dalšího postgraduálního vzdělávání jsou nyní dříve neslychané, nicméně fundament se tak rychle nemění a kniha nabízí jeho získání. Lze jen věřit, že vydání „stručných“ monografií a učebnic jiných oborů medicíny bude následovat.

V Olomouci dne 4. 2. 2020

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.,

II. interní klinika – gastroenterologie a geriatric LF UP a FN Olomouc

Profesorka MUDr. Sylvie Opatrná, PhD. – in memoriam (1959–2020)

Ing. Katarína Derzsiová

Bývala vedúca Nefrologického laboratória IV. internej a Nefrologickej kliniky, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Profesorka MUDr. Sylvie Opatrná, PhD., bola významnou osobnosťou Plzeňskej a Českej nefrologickej spoločnosti a uznávanou odborníčkou na peritoneálnu dialýzu. Narodila sa 9. novembra 1959 v Rokycanoch, v Československu a zomrela 4. februára 2020 v Plzni, v Českej republike. Po maturite (1979) pokračovala v štúdiu na Lekárskej fakulte Univerzity Karlovej (LF UK) v Plzni, ktorú úspešne ukončila r. 1985. Po promócii nastúpila na I. internú kliniku Fakultnej nemocnice (FN) a LF UK v Plzni ako sekundárna lekárka (1985–1988). V tom čase prednostom Internej kliniky bol prof. MUDr. Karel Opatrný Sen, DrSc. Sylvie Opatrná po atestácii z vnútorného lekárstva (1988), úspešne absolvovala atestáciu z nefrológie (1994). Doktorskú dizertačnú prácu z klinickej nefrológie na tému „Vybrané aspekty metabolizmu nemocných léčených kontinuální ambulatní peritoneální dialýzou“ úspešne obhájila na LF UK v Plzni (2000). V roku 2002 obhájila habilitačnú prácu na tému „Některé klinické aspekty peritoneální dialýzy“ a stala sa docentkou vnútorného lekárstva. Za univerzitnú profesorku pre odbor vnútorné lekárstvo bola menovaná prezidentom Českej republiky Václavom Klausom (2010).

Funkcie MUDr. Sylvie Opatrnej

MUDr. Sylvie Opatrná v spolupráci so svojím manželom prof. MUDr. Karлом Opatrným Jr., DrSc., vypracovala program peritoneálnej dialýzy (PD). Z ich iniciatívy vzniklo Oddelenie peritoneálnej dialýzy na I. internej klinike, ktoré sa pod vedením Sylvie stalo najväčším v Českej republike. Ako vedúca lekárka oddelenia (1995–2020) mala veľkú zásluhu na zaškolení v PD viac ako 50 lekárov a viac ako 90 zdravotných sestier. Okrem toho pôsobila na LF UK v Plzni ako vysokoškolská profesorka až do svojej predčasnej smrti. Profesorka Opatrná zastávala funkciu prorektorky na UK pre „Celoživotné vzdelávanie a rovnaké príležitosti“ (2010–2011). Bola členkou Vedeckej rady UK v Plzni (2009–2018); Komisie pre obhajobu dizertačných prác v odbore vnútorné lekárstvo na Lekárskej fakulte v Plzni (2003–2020); Akreditačnej komisie pre odbor „Špecializačné vzdelávanie v nefrológii“ Ministerstva zdravotníctva Českej republiky (2011–2020) a členkou Etickej komisie FN v Plzni (2012–2020).



Sylvie bola aktívna aj vo vedeckých spoločnostiach. Bola členkou výboru Českej nefrologickej spoločnosti (2006–2020) a jej vedeckou sekretárkou (2008–2010); členkou výboru Medzinárodnej spoločnosti pre históriu nefrológie (IAHN), (2010–2013). Na poslednom kongrese IAHN, v septembri 2019, ktorý sa konal v Grécku, opäť bola zvolená do výboru IAHN. Okrem toho bola členkou Medzinárodnej spoločnosti peritoneálnej dialýzy; Európskej renálnej spoločnosti – Európskej dialyzačnej a transplantačnej spoločnosti (ERA-EDTA) a Americkej nefrologickej spoločnosti.

Bola zástupkyňou šéfredaktorky časopisu Aktuality v Nefrologii (1995–2020) a členkou viacerých redakčných rád. Bola recenzentkou Grantovej Agentúry UK a Ministerstva zdravotníctva Českej republiky.

Vedecká aktivita

Vedeckovýskumná činnosť profesorky Sylvie Opatrnej bola zameraná na nefrológiu, najmä na liečbu chorých s chronickým zlyhaním obličiek použitím PD. V tejto oblasti bola vysoko uznávanou odborníčkou nielen v Českej a Slovenskej republike, ale aj v zahraničí. Bola vedúcou lekárkou školiaceho miesta „Peritoneálna dialýza“ v Inštitúte postgraduálneho vzdelávania lekárov a farmaceutov v Prahe (1998–2011). Vo svojej vedeckej práci sa sústredila najmä na štúdium biokompatibility peritoneálnych dialyzačných roztokov. Spolu so svojím manželom bola úspešnou riešiteľkou niekoľkých grantových projektov: Náhrada funkcie ledvín; Anémia u nemocných s chronickým selháním ledvín; Vzťah fibrinolýzy k metabolickým poruchám pri chronickom selhání ledvín; Náhrada a podpora životne dôležitých orgánů. Najdôležitejšie výsledky z grantových projektov boli prezentované na domácich a medzinárodných kongresoch. Publikovala viac ako 60 pôvodných vedeckých prác v domácich a medzinárodných časopisoch, predniesla viac ako 120 prednášok, mnohé z nich boli vyžiadané. Napísala niekoľko kapitol do monografií autorov, napr. Sylvie Sulková et al. Peritoneální Dialýza (1993); Vladimír Teplan et al., Praktická Nefrologie, 2. vydanie (2006); Vladimír Tesař a Otto Schüch et al., Klinická Nefrologie, 1.vydanie (2006).

V rámci pedagogickej činnosti na Lekárskej fakulte vykonávala aj pregraduálnu výchovu. Prednášala študentom medicíny v českom aj anglickom jazyku, pripravovala semináre, viedla praktické cvičenia medikov z vnútorného lekárstva a nefrológie. Svoje organizačné schopnosti uplatnila pri organizácii národných a medzinárodných kongresov, napr. EuroPD Meeting v Prahe (2005); International Society of Blood Purification Annual Meeting v Prahe (2007) a Národné sympóziá peritoneálnej dialýzy.

Ocenenia

V roku 1993 získala Cenu České lékařské společnosti J.E. Purkyně, Spolku českých lékařů v Plzni za najlepšiu vedeckú prezentáciu „Moderní peritoneální dialýza v klinické praxi“.

Za významné celoživotné úspechy v nefrológii, za vedeckú a pedagogickú činnosť na UK bola ocenená „Striebornou medailou Univerzity Karlovej“(november 2019)

Iné záujmy a hobby

Sylvie sa venovala histórii vo všeobecnosti, rada spoznávala nové krajiny, ich históriu a zvyky. Z medicínskeho hľadiska sa zaoberala najmä históriou nefrológie a vnútorného lekárstva. Nemala veľa času na svoje „hobby“, ale najväčšiu radosť jej robili spoločné prechádzky v prírode s jej milovanými dcérami, Sylviou a Veronikou a ich psíkom Aronom.

Záver

Na profesorku Sylvie Opatrnú budeme spomínať nielen ako na vynikajúcu nefrologičku, odborníčku na peritoneálnu dialýzu, ale aj ako na priateľku mnohých českých, slovenských a zahraničných nefrológov. Smrťou Sylvie Opatrnej stráca Lekárska spoločnosť v Plzni, Česká a Slovenská nefrologická spoločnosť ako aj Medzinárodná nefrologická spoločnosť profesionálnu osobnosť na vysokej úrovni.

Sylvie navždy bude žiť v srdciach svojich dcér, Veroniky a Sylvie, ktoré boli so svojou milovanou Mamičkou do jej posledného vydychnutia.

Drahá Sylvie dovoľ mi, ako Tvojej priateľke, naposledy sa Tebou rozlúčiť. Ďakujem Sylvie za Tvoju vynikajúcu a nevšednú spoluprácu s profesorom Mydlíkom, ako aj za Tvoju aktívnu účasť na medzinárodných stretnutiach v Košiciach.

*Čeť Tvojej pamiatke!
Katka Derzsiová*

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 Mokáň, 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

