

# Vnitřní lékařství

# 4

2020  
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Súčasná možnosť liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov

Antikoagulačná liečba tromboembolie u malignit – nové štúdie, nová doporučení

Gastrointestinálne a jaterné prejavy nemocí prenášaných klišťatami

Sekundárna prevencia po akútnom koronárnom syndróme

## KAZUISTIKA

Heparinom indukovaná trombocytopenia: kazuistika a prehľad literatúry

Mikroskopická polyangiitída

## DOBRA RADA

Hodnotenie operačného rizika u pacientov s jaternou cirhózou

## DIFERENCIÁLNE-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO

Hyperurikémia z perspektívy nefrologického pacienta

Obsahuje  
i E-VERZI



## Spojeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



## Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®<sup>1</sup>

Eliquis®  
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin<sup>1</sup>
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin<sup>1</sup>

**Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety.** • **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAf: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlak. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulancii vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj.EU/1/11/691/002-4.9.11, 13, 14. **Datum poslední revize textu:** 30.3.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda. SE – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

ELQ-2020.01105

## ÚVODNÍK / EDITORIAL

- 20 let klinických zkušeností s léčbou chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrosinové kinázy**  
Twenty years of clinical experience with the treatment of chronic myeloid leukaemia with tyrosine kinase inhibitors  
Edgar Faber
- Léčba pacientů s chronickou myeloidní leukemií – nečekaný anebo očekávaný průnik onkologie a vnitřního lékařství?**  
Treatment of patients with chronic myeloid leukaemia: an unexpected or anticipated intersection of oncology and internal medicine?  
Daniela Žáčková

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Súčasné možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov**  
Contemporary treatment methods of adult patients with BCR/ABL1 positive chronic myeloid leukemia  
Katarína Slezáková, Martin Mistrík, Angelika Bátorová - - - - - 214
- Antikoagulační léčba tromboembolie u malignit – nové studie, nová doporučení**  
Anticoagulation therapy in cancer associated thromboembolism – new studies, new guidelines  
Jana Hirmerová - - - - - 225
- Gastrointestinální a jaterní projevy nemocí přenášených klíšťaty**  
Gastrointestinal and hepatic symptoms of tickborne diseases  
Mária Budzáková, Jan Trna - - - - - 232
- Sekundárna prevencia po akútnom koronárnom syndróme**  
Secondary prevention after acute coronary syndrome  
Ján Murín, Jozef Bulas, Ľudovít Gašpar, Alexander Klabník, Martin Wawruch - - - - - 236
- Krvácení do GIT při portální hypertenzi**  
Bleeding in portal hypertension  
Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Petr Hůlek
- Pacient po transplantaci ledviny v ambulanci internisty**  
Patient after kidney transplantation in outpatient internal clinic  
Tomáš Rohál'
- Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4**  
Lung diseases and autoimmune hemolytic anemia associated with IgG4 disease  
Martina Doubková, Radoslav Matěj, Zita Chovancová, Michael Doubek
- Problematika nezačínání dialýzy u geriatrických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin**  
Withholding dialysis in elderly patients with chronic kidney disease  
Zuzana Křemenová, Zuzana Křemenová, Barbora Szonowská, Barbora Vráblová
- Jaterní fibróza**  
Liver fibrosis  
Václav Šmíd

## PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

- Jsou změny krevního obrazu použitelným ukazatelem velikosti dávky azathioprinu?**  
Are changes in the blood count clinically useful marker of azathioprine dose?  
Vladimír Kojecský, Jan Matouš, Zdena Zádorová, Bohuslav Klanička, Aleš Hep

## KAZUISTIKA / CASE REPORT

**Heparinem indukovaná trombocytopenie: kazuistika a přehled literatury**

Heparin-induced thrombocytopenia: a case report and literature overview

Pavel Polák, Yvona Kaloudová, Hana Krupicová, Pavel Coufal, Břetislav Lipový, Jiřina Zavřelová, Marie Prudková, Andrea Štěpařová, Lucie Říhová, Renata Bezděková, Romana Králová, Lukáš Frola, Miroslav Penka - - - - - 242

**Mikroskopická polyangiitida**

Microscopic polyangiitis

Daniel Tobiáš, Kristína Brázdilová, Zdenko Killinger, Juraj Payer - - - - - 249

**📖 Srdcové zlyhávání ako prejav akromegálie**

Heart failure as a manifestation of acromegaly

Ivana Ságová, Milan Dragula, Daniela Kantárová, Anton Vaňuga, Peter Vaňuga

**📖 Dlouhodobé využití telemonitorovacího systému Diani v léčbě diabetes mellitus 1. typu**

Long term use of the telemonitoring system Diani in the therapy of a patient with type 1 diabetes

Jan Brož, Anna Holubová, Jan Mužík, Martina Vlasáková, Miroslav Mužný, Alice Mendlová, Lucie Hoskovcová, Denisa Janíčková Žďárská, Eirik Arsand, Michaela Hronová, Milan Kvapil

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

**Hodnocení operačního rizika u pacientů s jaterní cirhózou**

Evaluation of surgical risk in patients with liver cirrhosis

Eva Uchytlová, Eva Kieslichová - - - - - 253

## 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

**Hyperurikémie z perspektivy nefrologického pacienta**

Hyperuricemia in renal disease patients

Štěpán Bandúr - - - - - 259

## LAUDATIO / LAUDATIO

**📖 K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC**

Prof. Jindřich Špinar, MD, CSc., FESC celebrates a big birthday

Jiří Vítovec

## INFORMACE / INFORMATION

**📖 Stanovisko Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK) k užívaniu antagonistov renín-angiotenzín-aldosterónového systému**

Statement of the Angiology Section of the Slovak Medical Chamber on the use of renin-angiotensin-aldosterone system antagonists

Peter Gavorník

📖 Článek najdete v e-verzi tohoto čísla na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz) v podobě listovačky, jež je součástí on-line verze tohoto výtisku.





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](http://www.kongresinterna.cz) (registrace@solen.cz)



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

# Súčasnú možnosť liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov

Katarína Slezáková, Martin Mistrík, Angelika Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie charakterizované dôkazom tzv. filadelfského chromozómu (Ph1 chromozóm) a/alebo patologickým fúznym génom BCR-ABL1 v kostnej dreni. Liečba chronickej myelocytovej leukémie sa koncom 20. storočia opierala o interferón  $\alpha$  a o transplantáciu kostnej drene, no po roku 2000 sa zavedením imatinibu liečebný prístup k pacientom s CML významne zmenil. Zlepšila sa prognóza nielen mladým, ale aj starším pacientom a predĺžilo sa ich prežívanie, ktoré je v prípade optimálnej liečebnej odpovede porovnateľné k bežnej populácii bez CML. Avšak približne 1/3 pacientov liečených imatinibom nedosahuje optimálne liečebné odpovede a vyžaduje zmenu liečby na inhibítory tyrozinkinázy 2. generácie (TKI: bosutinib, dasatinib a nilotinib). Mladší pacienti bez pridružených kardiovaskulárnych či metabolických ochorení a pacienti s vyšším rizikovým skóre pri stanovení diagnózy profitujú so zahájenia liečby TKI 2. generácie už do 1. línie s cieľom rýchlejšieho dosiahnutia hlbokéj molekulovej odpovede a šance na možné prerušenie liečby v budúcnosti. U starších pacientov s komorbiditami a u pacientov s nižším rizikovým skóre má naďalej svoje miesto v 1. línii aj imatinib. Pre pacientov s rezistenciou aj na druhogeneračné TKI máme k dispozícii TKI 3. generácie ponatinib, ktorý je účinný aj u pacientov s mutáciou T315I. Najväčšou bariérou účinnej liečby TKI je intolerancia a toxicita a preto by mal byť výber TKI u každého pacienta individuálny. Nevyhnutnosťou dlhodobej liečby CML je adekvátna spolupráca pacienta. Na základe viacerých klinických štúdií má približne 40–60 % pacientov v štádiu hlbokéj a trvácnej molekulovej odpovede šancu na bezpečné prerušenie liečby TKI, čo predstavuje ďalší prelomový úspech v manažmente pacientov s CML.

**Kľúčové slová:** bosutinib, dasatinib, chronická myelocytová leukémia, imatinib, inhibítory tyrozinkinázy, nilotinib, ponatinib, remisia, transplantácia krvotvorných buniek.

## Contemporary treatment methods of adult patients with BCR/ABL1 positive chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasia that is characterised by Philadelphia chromosome (Ph1 chromosome) and/or fusion gene BCR-ABL1 in bone marrow. Interferon  $\alpha$  and bone marrow transplantation used to be the main treatment modalities for patients with CML 20 years ago. Due to the introduction of imatinib mesylate since the year 2000 the outcome of CML patients has dramatically improved. The survival of both younger and elderly patients in the case of an optimal response has been prolonged and currently is close to survival of healthy population. Although, one third of patients does not respond well to first line imatinib and needs to change the treatment to second line tyrosine kinase inhibitors (TKI: bosutinib, dasatinib and nilotinib). Younger patients without cardiologic and metabolic disorders and those with poor risk profile score may have benefit from TKI of 2nd generation as a 1<sup>st</sup> line treatment option with the aim of reaching deeper molecular response and the chance of treatment free remission (TFR) in future. By older patients with severe comorbidities and in patients with good risk profile score imatinib as a 1<sup>st</sup> line treatment option can be used. For patients who are resistant simultaneously to 2<sup>nd</sup> generation TKI and for patients with mutation T315I ponatinib – TKI of 3<sup>rd</sup> generation

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Slezáková, PhD., slezak.katarina@gmail.com

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN, Antolská 11, 851 07 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 214–224

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 26. 4. 2019

can be used effectively. Intolerance and toxicity of TKI's are the main barriers of effective CML treatment. TKI selection for each patient should be individual. Patient's cooperation with medical team is crucial and inevitable in long time treatment process. The chance for TFR has become feasible for approximately 40–60 % CML patients in deep and durable molecular remission and represents a further important milestone in the management of CML patients.

**Key words:** bosutinib, dasatinib, hematopoietic stem cell transplantation, chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, ponatinib, remission, tyrosine kinase inhibitors.

## Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie. Začína v nezrelých myeloidných bunkách kostnej drene vznikom BCR-ABL1 onkogénu, ktorý produkuje tyrozínkinázové enzýmy, ktoré umožňujú proliferáciu nádorových buniek (1). Prebieha v 3 fázach: chronickej, akcelerovanej a blastovej. Väčšina pacientov je diagnostikovaná v chronickej fáze a vďaka cieľenej modernej liečbe len zriedka progredujú do pokročilých fáz. Medzi najčastejšie klinické prejavy CML patrí splenomegália, zvýšená únava, schudnutie či strata fyzickej kondície. CML sa diagnostikuje na základe charakteristického nálezu v krvnom obraze (leukocytóza s typickým posunom doľava, s bazofíliou) a v aspiráte kostnej drene je zvýšené zastúpenie granulopoézy, prítomné zvyčajne býva aj zmoženie megakaryocytov a potvrdzuje sa cytogenetickým a/alebo molekulovo genetickým vyšetrením vzorky kostnej drene či periférnej krvi, ktoré odhalí patologický Ph1 chromozóm a/alebo patologický fúzný gén BCR-ABL1.

Incidenca CML je 10–15 prípadov/10<sup>6</sup>/rok bez väčších geografických alebo etnických rozdielov (2). Vekový medián v čase diagnózy je v Európe 60–65 rokov. Prevalencia CML má stúpajúci trend vďaka predĺženému prežívaniu, ktoré sa dosiahlo cieľovou terapiou TKI (3).

Pred érou TKI bol vyšší vek pacienta považovaný za nepriaznivý prognostický faktor a bol súčasťou skórovacích systémov pre CML – skóre podľa Sokala a Euro skóre (4). V liečbe sa používali alkylačné látky, interferón  $\alpha$  a u mladších pacientov s dostupným HLA zhodným darcom transplantácia krvotvorných buniek (TKB). Interferón sa v súčasnosti v liečbe CML uplatňuje najmä u mladých žien plánujúcich graviditu a u pacientov netolerujúcich žiaden z TKI. Alogénna TKB je rezervovaná ako liečebná možnosť pre mladších pacientov s vysokým rizikom transformácie do akcelerovanej alebo blastovej fázy, ktorí sú rezistentní na TKI a ktorí majú k dispozícii vhodného darcu krvotvorných buniek. V ére TKI vyšší vek pacienta už nie je nepriaznivým prognostickým faktorom (5). Prežívanie pacientov diagnostikovaných v chronickej fáze CML a dobre odpovedajúcich na TKI dosahuje po 5 rokoch 90 %, po 10 rokoch 83–84 %, čo dokumentuje okrem veľkých medzinárodných klinických štúdií (IRIS, DASISION, German IV study, ENES-Tnd) aj práca autorov z ÚHKT (Obr. 1) (6–10). V súbore 260 pacientov liečených TKI v ÚHKT v rokoch 2005–2016 bola pravdepodobnosť 10-ročného prežívania 83 %. S cieľom zlepšiť okrem vynikajúceho celkového prežívania aj kvalitu života pacientov s CML prebiehajú v súčasnosti klinické štúdie, ktoré sa zaoberajú možným prerušením liečby TKI v štádiu hlbokej a trvácnej molekulovej remisie po niekoľkoročnom trvaní terapie – tzv. remisia bez liečby (treatment free remission – TFR) (11–13).

Pacienti liečení TKI sú pravidelne monitorovaní v centrách pre liečbu CML – v určitých pravidelných intervaloch sa kontroluje liečebná

odpoveď na TKI. V bežnej klinickej praxi používame na monitorovanie liečebnej odpovede kritéria podľa odporúčaní ELN z roku 2013 (Tab. 1) (14). V úvode liečby sa odporúča kontrolovať krvný obraz každých 14 dní, po 3 mesiacoch liečby v prípade dosiahnutia hematologickej remisie a v prípade, že pacient nemá vážnejšie prejavy hematologickej toxicity liečby kontrolujeme krvný obraz v 3-mesačných intervaloch. Monitorovanie liečebnej odpovede na TKI sa opiera okrem vyšetrenia krvného obrazu aj o vyšetrenie molekulovej genetiky zo vzorky periférnej krvi pacienta, kde sa v štandardizovaných laboratóriách genetiky pomocou tzv. kvantitatívnej RT-PCR stanovuje hodnota BCR-ABL1 transkriptov každé 3 mesiace. Za optimálnu liečebnú odpoveď považujeme dosiahnutie kompletnej hematologickej remisie po 3 mesiacoch liečby, po 6 mesiacoch liečby by mal pacient dosiahnuť kompletnú cytogenetickú remisiu (tzn. neprítomnosť Ph1 chromozómu v kostnej dreni pri cytogenetickom alebo FISH vyšetrení) a v 12. mesiaci liečby tzv. veľkú molekulovú remisiu (BCR-ABL1  $\leq$  0,1 % IS vyšetrením kvantitatívnej RT-PCR zo vzorky periférnej krvi, IS – international scale). V prípade splnenia cieľa terapie v dôležitých časových míľnikoch podľa ELN odporúčaní (3., 6. a 12. mesiac a potom každé 3 mesiace) pacient v liečbe pokračuje ďalej a má perspektívu dosiahnuť dlhodobé prežívanie podobné celkovej populácii s nádejou na vysadenie liečby po určitom období s udrzaním minimálnej reziduálnej choroby pod kontrolou. Vyšetrenie kostnej drene sa odporúča najmä v prípade straty hematologickej odpovede za účelom vylúčenia progresie do akcelerovanej či blastovej fázy a taktiež ak pacient stráca liečebnú odpoveď na úrovni molekulového relapsu a potrebujeme cytogenetickým vyšetrením karyotypu buniek kostnej drene vylúčiť tzv. prídavné cytogenetické zmeny (napr. -7, 7q- alebo +8, +19 či duplicitný Ph chromozóm), ktoré sa môžu spájať s nepriaznivou prognózou u pacienta (15). Ako zlyhanie liečby považujeme nedosiahnutie alebo stratu hematologickej a cytogenetickej remisie, konfirmovanú stratu molekulovej remisie a vznik klonálnych cytogenetických abnormalít v Ph pozitívnych bunkách. Pri strate alebo absencii liečebnej odpovede sa pred zmenou liečby odporúča vyšetrenie mutácií v BCR-ABL1 géne, ktoré môžu spôsobovať rezistenciu na podávanú liečbu (Tab. 2) a predstavujú taktiež zlyhanie liečby. Odporúča sa aj preveriť pravidelné užívanie liečby zo strany pacienta (compliance). Intolerancia a toxicita podávanej liečby môže byť taktiež príčinou neadekvátnej liečebnej odpovede (napr. opakovane prerušovaná liečba, vynechávanie liečby) a môže byť preto dôvodom zmeny liečby na iný preparát.

## Imatinib

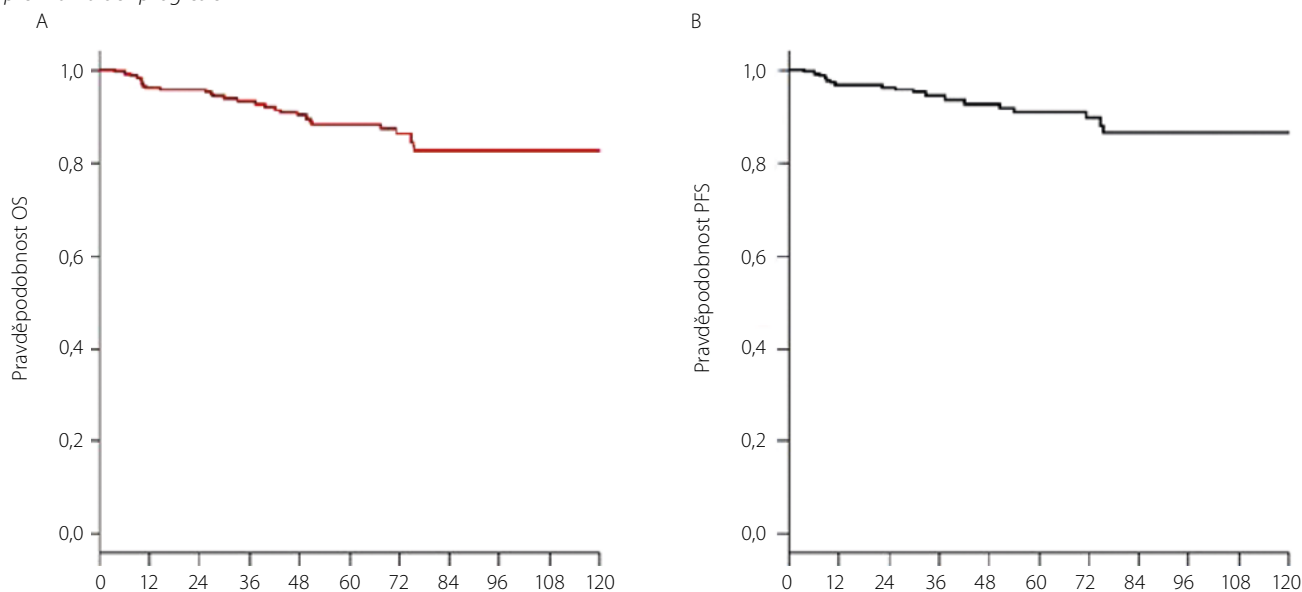
Imatinib je selektívny Bcr-Abl1 kinázový inhibítor, ktorý sa prvýkrát použil v liečbe CML v roku 1998 a následne významne zmenil liečebný prístup a zlepšil prognózu pacientov s CML. Pôsobí prostredníctvom

**Tab. 1.** Definície odpovedí na prvolíniovú liečbu TKI a pre 2. líniu v prípade zmeny pre intoleranciu prvého TKI (podľa ELN odporúčaní z roku 2013) (14)

	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
<b>Vstupne</b>	–	Vysoké riziko CCA/Ph <sup>+</sup> (major)	–
<b>3 mesiace</b>	Ph <sup>+</sup> ≤ 35 % a/alebo BCR-ABL1 < 10 %	Ph <sup>+</sup> 36–95 % a/alebo BCR-ABL1 ≥ 10 %	< KHR a/alebo Ph <sup>+</sup> > 95 %
<b>6 mesiacov</b>	Ph+ 0 a/alebo BCR/ABL1 < 1 %	Ph <sup>+</sup> 1–35 % a/alebo BCR-ABL 1–10 %	Ph <sup>+</sup> > 35 % a/alebo BCR-ABL1 > 10 %
<b>12 mesiacov</b>	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1–1 %	Ph <sup>+</sup> ≥ 1 % a/alebo BCR-ABL1 > 1 %
<b>Následne, kedykoľvek počas liečby</b>	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1–1 % CCA/Ph- (-7 alebo 7q-)	Strata KHR Strata KCyR Potvrdená strata VMR* Mutácie CCA/Ph <sup>+</sup>

\*Aspoň v jednom z dvoch nasledujúcich testov musí byť hladina BCR-ABL1 transkriptov ≥ 1 %

CCA – klonálne chromozomálne abnormality, KCyR – kompletná cytogenetická remisia, KHR – kompletná hematologická remisia, VMR – veľká molekulová remisia

**Obr. 1.** Liečba pacientov s CML pomocou TKI v ÚHKT Praha v rokoch 2005–2016 (10). A. Pravdepodobnosť celkového prežívania. B. Pravdepodobnosť prežívania bez progresie

OS – celkové prežívanie  
PFS – prežívanie bez progresie  
TKI – inhibítory tyrozínkináz

kompetitívnej inhibície ATP väzbového miesta Bcr-Abl 1 onkoproteínu, ktorá má za následok inhibíciu fosforylácie proteínov involvovaných do vnútrobunkovej transdukcie signálov. Účinne inhibuje Bcr/Abl 1 kinázu a taktiež blokuje PDGF receptory a KIT tyrozínkinázu. V Európe bol imatinib mesylát registrovaný v roku 2002 aj na základe výsledkov fázy 2 klinických štúdií (17). Analýza účinnosti a bezpečnosti imatinibu bola realizovaná na základe viac ako 10-ročného sledovania pacientov s CML v otvorenej multicentrickej štúdií IRIS, ktorá zahŕňala pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze: tí dostávali buď imatinib v dávke 400 mg denne alebo interferón  $\alpha$  (5 MU/m<sup>2</sup> denne) plus cytarabín (20 mg/m<sup>2</sup> 10 dní v mesiaci) (6). Väčšina pacientov randomizovaných do ramena s interferónom a cytarabínom prešli zavčas do ramena s imatinibom pre stratu liečebnej odpovede. Po 7 rokoch sa klinická štúdia rozšírila len na rameno s imatinibom a pacienti v ramene s interferónom mohli pokračovať v štúdií len ak prešli do ramena s imatinibom. Medián sledovania bol 10,9 rokov. V skupine pacientov liečených imatinibom bolo predpokladané celkové prežívanie po 10 rokoch 83,3 %. V ramene s imatinibom došlo u 38 z 553 pacientov

(6,9 %) k progresii do akcelerovanej fázy alebo blastovej krízy (18). Počas viac ako 10-ročného sledovania v štúdií IRIS sa nepozorovali nové bezpečnostné signály a vážne nežiaduce účinky liečby imatinibom boli pomerne zriedkavé, podiel cytogenetických ako aj molekulových odpovedí bol vysoký. Výsledky dlhoročnej klinickej štúdie IRIS zdôrazňujú bezpečnosť a účinnosť liečby imatinibom najmä v porovnaní s pacientami, ktorí boli liečení na CML ešte pred érou TKI, keď bola štandardnou liečbou TKB a interferón  $\alpha$  (19, 20). Schopnosť imatinibu redukovať progresiu ochorenia a úmrtia v súvislosti s CML a zlepšiť celkové prežívanie spravila z neho model cielej liečby nádorov (21). V analýze novodiagnostikovaných pacientov s CML z databázy INFINITY (tyrosine kinase Inhibitors in the First and Following CML Treatment) z centier v Českej republike, ktorí boli liečení imatinibom v štandardnej dávke 400 mg denne v podmienkach každodennej klinickej praxe sa udáva po 12 mesiacoch liečby dosiahnutie kompletnej hematologickej remisie u 94 % pacientov, 70 % pacientov dosiahlo kompletnú cytogenetickú odpoveď, veľkú molekulovú odpoveď dosiahlo 42 % pacientov a 4 % pacientov boli molekulovo negatívni (22). Liečbu vysadilo 14,2 %

pacientov, v IRIS štúdií 14,3 %. Analýza z databázy INFINITY odráža výsledky liečby imatinibom u tzv. neselektovanej skupiny pacientov – na rozdiel od prísnych vstupných kritérií klinickej štúdie IRIS. Zaradení boli aj starší pacienti (v IRIS štúdií bol medián veku 50 rokov a v štúdií databázy INFINITY 54 rokov), čo potvrdzuje dobrú účinnosť aj toleranciu u starších pacientov. Efektivita a bezpečnosť liečby imatinibom bola dokázaná aj vo významnej rozsiahlej nemeckej štúdií CML-IV, kedy po mediáne sledovania 9,5 roka bola pravdepodobnosť 10-ročného celkového prežívania v súbore všetkých pacientov 82 % a prežívania bez progresie 80 % (8). Pacienti, ktorí dosiahli optimálne molekulové odpovede v kľúčových míľnikoch liečby (3., 6. a 12. mesiac) mali lepšie výsledky v prežívaní.

Ani po dlhodobej expozícii imatinibom sa u pacientov liečených imatinibom nepozorovali prejavy orgánovej toxicity a nepotvrdili sa ani obavy z možnej zvýšenej náchylnosti na vznik nádorov či kardiálnej toxicity (23).

Počas liečby imatinibom sa môžu u pacientov vyskytnúť muskuloskeletálne symptómy – najčastejšie kŕče, bolesti svalov, kostí a kĺbov, ktoré však u časti pacientov postupne ustúpia. V klinickej štúdií IRIS sa svalové kŕče udávali u 38,3 % pacientov liečených imatinibom v dávke 400 mg/deň (24). V prípade muskuloskeletálnych symptómov sa odporúča pacientom doplniť zásoby vápnika a horčíka a dobré skúsenosti sú s chinínom (napr. vypíť pohár toniku denne). U pacientov liečených imatinibom sa často vyskytujú prejavy retencie tekutín – prírastok na váhu, periorbitálne alebo perimaleolárne edémy. Perikardiálne a pleurálne efúzie sa však vyskytujú pomerne zriedkavo, a to najmä v prípade vyšších dávok imatinibu (25). Mierne prejavy retencie tekutín (napr. periorbitálne edémy) liečebnú intervenciu väčšinou nevyžadujú. V prípade klinicky vážnejších edémov sa odporúča obmedzenie soli v strave, diuretiká a redukcia dávky imatinibu. Opatrnosť je na mieste v prípade súčasnej medikácie blokátormi kalciových kanálov, ktoré môžu zhoršiť prejavy retencie tekutín.

## Dasatinib

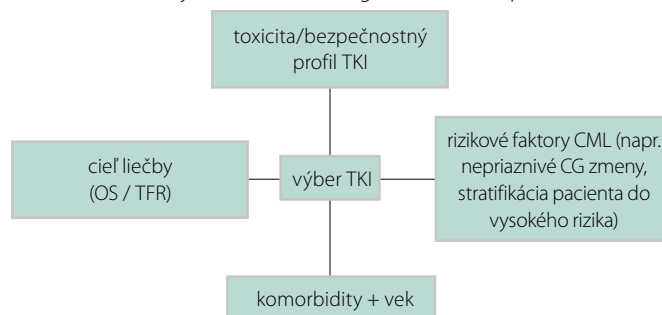
Dasatinib je TKI 2. generácie, ktorý účinkuje ako selektívny kompetitívny TKI Abl, Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR- $\alpha$ , a kináz rodiny Src. Je účinný u väčšiny mutovaných foriem kinázy Bcr-Abl, ktoré sú rezistentné voči imatinibu (s výnimkou mutácie T315I). Má nižšiu účinnosť v prípade výskytu mutácií E379K, G250E, T315A, F317L, F317I a V299L. Hlavnou cestou jeho eliminácie z organizmu je metabolizmus pečene, močom je vylučovaný v 4 %. Výhodou je užívanie v jednej dennej dávke: v prípade chronickej fázy CML 100 mg denne a v prípade pokročilých fáz (AF, BF) 140 mg denne. Vstrebávanie nie je významne ovplyvnené jedlom, čo je výhodné pre pacienta.

Dasatinib bol odsúhlasený pre liečbu CML vo všetkých fázach choroby v roku 2006 na základe klinických štúdií, ktoré demonštrovali jeho schopnosť dosiahnuť vysoký podiel hematologických aj cytogenetických odpovedí u pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu (26, 27). V roku 2010 bol dasatinib odsúhlasený aj pre liečbu novodiagnostikovaných pacientov s CML v 1. línii (7). Vo fáze III randomizovanej klinickej štúdie DASISION sa porovnával dasatinib v dávke 100 mg denne s imatinibom v štandardnej dávke 400 mg u 519 novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze v pomere 1 : 1 (7). Primárnym

**Tab. 2.** Možnosti liečby CML v prípade výskytu BCR-ABL 1 mutácií (podľa NCCN odporúčaní 2018) (16)

Mutácia	Liečebné odporúčanie
Y253H, E255K/V, alebo F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, alebo V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, alebo Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, Omecetaxin, alogénna TKB, alebo klinická štúdia

**Obr. 2.** Schéma výberu TKI u novodiagnostikovaného pacienta s CML



CG – cytogenetické  
OS – celkové prežívanie  
TFR – remisia bez liečby  
TKI – inhibitory tyrozinkináz

cieľom štúdie bolo potvrdenie kompletnej cytogenetickej remisie (KCyR) v 12. mesiaci liečby. Po 1 roku dosiahlo KCyR 77 % v ramene s dasatinibom vs 66 % pacientov v ramene s imatinibom ( $p = 0,007$  %). Transformácia do akcelerovanej alebo blastovej fázy bola nižšia v ramene s dasatinibom než s imatinibom (4,6 vs 7,3 %). Celkové prežívanie, resp. prežívanie bez progresie bolo 90,9 %, resp. 85,4 % v ramene s dasatinibom a 89,6 % resp. 85,5 % v ramene s imatinibom. V ramene s dasatinibom však viac pacientov muselo liečbu prerušiť pre nežiaduce účinky než v ramene s imatinibom. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v ramene s dasatinibom boli pleurálne výpotky, hnačka a bolesti hlavy. Aj 5-ročná analýza štúdie DASISION naďalej potvrdila dasatinib v dávke 100 mg denne ako bezpečnú a účinnú liečbu 1. línie pri dlhodobej terapii CML (28). Účinnosť a bezpečnosť prvolíniovej liečby dasatinibom bola potvrdená aj v práci talianskych autorov, ktorí v multicentrickej analýze 109 pacientov v tzv. „bežnej“ klinickej praxi mimo klinických štúdií dokázali optimálnu molekulovú odpoveď (BCR-ABL1 < 0,1 %) po 12 mesiacoch liečby u 62 % pacientov (29). V roku 2016 boli publikované výsledky až 7-ročného sledovania pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu z fázy 3 klinickej štúdie CA180-034 (30). Na základe jej výsledkov bola odsúhlasená dávka dasatinibu 100 mg denne, ktorá sa aj v súčasnosti považuje za štandardnú pre pacientov v chronickej fáze CML. Štúdia je jedinečná práve z dôvodu až 7-ročného sledovania súboru – v čase publikácie išlo o najdlhší „follow up“ pacientov v rámci štúdií s druhogeneračnými TKI. Celkové prežívanie súboru pacientov bolo 65 %, tzv. veľká molekulová odpoveď (MMR) bola dosiahnutá u 46 % pacientov v čase sledovania 7 rokov.

## Nilotinib

Nilotinib je TKI 2. generácie, ktorý pôsobí ako selektívny kompetitívny TKI Bcr-Abl, PDGFR, Kit, CSF-1R, DDR a ephrin-A4 receptorových kináz. Menej pôsobí na inhibíciu PDGFR a Kit v porovnaní s imatinibom.

Nilotinib nie je účinný v prípade výskytu mutácie T315I a jeho účinnosť je nižšia aj v prípade prítomnosti mutácií Y253H, E255V a F359V.

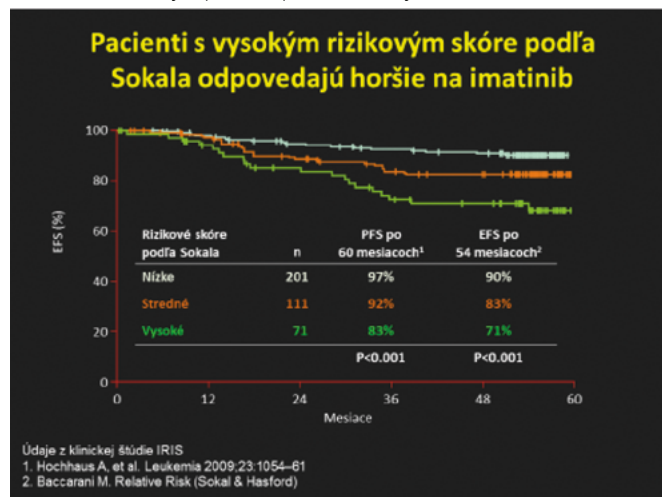
Nilotinib sa zaviedol do klinickej praxe spočiatku ako TKI 2. generácie pre pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu na základe výsledkov fázy 2 klinickej štúdie z roku 2010 (9). Na základe výsledkov fázy III randomizovanej multicentrickej štúdie s 846 pacientami s novodiagnostikovanou CML bol schválený aj do 1. línie liečby pre takmer dvojnásobný rozdiel v dosiahnutí veľkej molekulovej remisie po 12 mesiacoch liečby v ramenách s nilotinibom (600 mg a 800 mg denne) v porovnaní s pacientami v ramene s imatinibom 400 mg denne (44 %, 43 % a 22 %) (31). Najlepšie výsledky dosiahli pacienti v ramene s nilotinibom v dávkovaní 300 mg 2x denne. Kumulatívna incidencia molekulovej odpovede na úrovni MR 4,5 ( $\leq 0,0032$  %) bola po 6 rokoch v ramene s nilotinibom 56 % v porovnaní s imatinibom 33 % ( $p < 0,0001$ ) (32). Medián času do jej dosiahnutia bol 45,5 mesiacov na nilotinibe a 61,1 mesiacov na imatinibe ( $p < 0,0001$ ) (32). V klinickej štúdii ENESTnd sa taktiež dokázalo, že včasnú molekulovú odpoveď v 3. mesiaci liečby dosiahlo v ramene s nilotinibom v 1. línii aj značné percento pacientov so stredným alebo vysokým rizikom indexu podľa Sokala v porovnaní s imatinibom (89 % vs 59 %) a aj tzv. veľkú molekulovú remisiu po 12 mesiacoch (47 % vs 20 %) (33). V oboch nilotinibových ramenách sprogredovalo menej pacientov do akcelerovanej alebo blastovej fázy ako v ramene s imatinibom (11/3,9 % a 6/2,1 % vs 21/7,4 %). Celkové prežítie s úmrtiami súvisiacimi s CML bolo v ramene s nilotinibom v dávkovaní 300 mg 2x denne 97,7 %, s nilotinibom v dávkovaní 400 mg 2x denne 98,5 % a v ramene s imatinibom 93,9 %. V ramenách s nilotinibom sa vyskytlo menej tzv. „treatment emergent“ BCR/ABL1 mutácií (34). Castagnetti et al pracovnej skupiny GIMEMA analyzoval liečbu 130 novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze liečených nilotinibom v dávke 300 mg 2x denne v 1. línii: hlbokú molekulovú odpoveď po 24 mesiacoch liečby dosiahlo 63 % pacientov a v mediáne sledovania 29 mesiacov ostávalo na liečbe 77 % pacientov (35).

Vstrebávanie nilotinibu je významne ovplyvnené príjmom jedla a môže tak značne zvýšiť jeho systémovú expozíciu. Preto sa odporúča liek užívať nalačno. U pacientov v chronickej fáze CML sa v rámci 1. línie liečby odporúča dávka 300 mg 2x denne a v prípade 2. línie 400 mg 2x denne. Po užití lieku by mal pacient ešte 1 hod zostať nalačno. Hlavným spôsobom jeho eliminácie z organizmu je metabolizmus pečene. S nilotinibom sa neodporúča užívanie inhibítorov ani silných indukto enzýmu P450 CYP3A4 (antacidá, blokátory H2 a inhibítory protónovej pumpy, antimykotiká ako napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol). Taktiež sa neodporúča užívať nilotinib s liekmi predlžujúcimi QTc interval vrátane antiarytmík, klaritromycínu alebo cyklických antidepresív. Počas celej liečby nilotinibom sa neodporúča konzumácia grapefruitu a výrobkov z neho. Odporúča sa pravidelne kontrolovať EKG záznam a monitorovať hladiny glykémie a elektrolytov v sére pacienta (najmä kálium a magnézium) a parametre metabolizmu lipidov.

## Bosutinib

TKI 2. generácie bosutinib je duálnym inhibítorom Abl a Src kinázy, ktorý vykazuje voči Bcr-Abl kináze 100x vyššiu účinnosť v porovnaní s imatinibom pri in vitro testovaní. Vďaka minimálnemu účinku na

**Obr. 3.** Horšia odpoveď na imatinib u pacientov s vysokým skóre podľa Sokala (4, 56). Údaje upravené podľa klinickej štúdie IRIS



EFS – prežítie bez udalosti

PFS – prežítie bez progresie

PDGFR a c-kit receptory má pomerne priaznivý bezpečnostný profil (nižšie riziko vzniku retencie tekutín pri jeho užívaní v porovnaní s imatinibom). Neúčinkuje však u pacientov s mutáciou T315I a V299L.

Od roku 2012 je indikovaný u pacientov s Ph pozitívnou CML, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú predchádzajúcu liečbu TKI (36). V klinickej štúdií BFORE sa dokázalo vyššie percento dosiahnutých cytogenetických (77 % vs 66 %) a molekulových odpovedí (47 % vs. 37 %) v ramene s bosutinibom v porovnaní s imatinibom aj u novodiagnostikovaných pacientov s CML (37). Podľa odporúčaní NCCN pre rok 2019 je už aj bosutinib možné zaradiť ako možnosť 1. línie liečby CML (16). Odporúčaná iniciálna dávka bosutinibu je v 1. línii 400 mg a v 2. a vyššej línii 500 mg 1x denne a užíva sa pri jedle. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky počas liečby bosutinibom patrí zvýšený výskyt hnačky (udáva sa až 83 %), ktorá sa objavuje najmä počas prvých týždňov liečby, nevoľa a zvracanie (38). Počas liečby bosutinibom sa nepozoroval zvýšený výskyt vážnych kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov a preto sa zdá byť bezpečnou voľbou aj u starších pacientov s kardiologickými ochoreniami.

## Ponatinib

Ponatinib je veľmi účinný TKI 3. generácie (multikinázový inhibítor, pan-Bcr-Abl), ktorý je schválený na liečbu Ph+ CML vo všetkých fázach ochorenia s rezistenciou alebo intoleranciou voči iným TKI (s rezistenciou a/alebo intoleranciou dasatinibu a nilotinibu, u ktorých klinicky nie je indikovaný imatinib) a u pacientov s identifikovanou mutáciou T315I alebo s Ph+ ALL a rezistenciou voči alebo intoleranciou dasatinibu, pre ktoré sa nehodí imatinib alebo u ktorých bola identifikovaná mutácia T315I. Hlavným klinickým významom ponatinibu je schopnosť prekonať rezistenciu spôsobenú prítomnosťou mutácie T315I Bcr-Abl1 kinázy. Ponatinib je účinný aj v prípade prítomnosti ďalších mutácií BCR-ABL1 a dokázal svoju účinnosť aj u pacientov s multi-TKI-rezistentnou CML. Ponatinib však cieľ taktiež na receptor 2 pre cievny endoteliálny rastový faktor (VEGFR), PDGFR, FLT3 a c-KIT, ktoré regulujú cievnu homeostázu (39). Vplyv tejto regulácie na možný vznik artériových cievnych oklúzií pri liečbe ponatinibom však dokázaný nie je.

Eliminácia lieku prebieha prostredníctvom CYP3A4, preto je pri hepatálnom poškodení nevyhnutná redukcia dávky. Opatrnosť je nutná pri súčasnom užívaní antimykotík zo skupiny azolov.

Účinnosť a bezpečnosť ponatinibu bola demonštrovaná v klinickej štúdií PACE (The pivotal phase 2 Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation trial) (40). Finálne 5-ročné výsledky štúdie dokázali, že ponatinib má potenciál dosiahnuť klinicky významné liečebné odpovede nezávislé od redukcie dávky aj v populácii významne predliečených pacientov. Odhadované 5-ročné celkové prežítie bolo v súbore 267 hodnotiteľných pacientov s CML 73 %. Kumulatívna incidencia nežiaducich artériových oklúzií však bola až 31 %. Analýzou prípadov artériových oklúzií sa zistila súvislosť s vyššou dávkou ponatinibu a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (hypertenzia, hypercholesterolémia, diabetes a obezita). V štúdií sa nezistil vyšší výskyt príhod žilového tromboembolizmu v porovnaní s populáciou s inými nádorovými ochoreniami (41).

Publikované boli práce, v ktorých sa analyzujú výsledky liečby CML ponatinibom už v rámci 2. línie, tzn. pri rezistencii a/alebo intolerancii TKI 2. generácie alebo imatinibu s mutáciami rezistentnými na druhogeneračné TKI. Breccia et al uvádza skúsenosti s ponatinibom už v 2. línii u 29 pacientov s CML, z ktorých 45 % pacientov zahájilo liečbu pre sekundárnu a 38 % pre primárnu rezistenciu na TKI, 10 % pre intoleranciu a 7 % pre mutáciu T315I. 60 % pacientov začalo liečbu v dávke 45 mg denne, 38 % v dávke 30 mg denne a 2 % v dávke 15 mg denne. Po mediáne sledovania 12 mesiacov si 85 % pacientov zlepšilo liečebnú odpoveď a 10 pacientov dosiahlo hlbokú molekulovú odpoveď, celkové prežítie bolo 100 %. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrila elevácia lipázy (2 pacienti), kožné zmeny (5 pacientov) a trombocytopenia stupňa 3 (5 pacienti). V súbore sa nevyskytli žiadne trombotické príhody (42).

Odporúčaná iniciálna dávka ponatinibu je 45 mg 1x denne, avšak prebiehajú klinické štúdie (napr. OPTIC - Optimizing Ponatinib Treatment in ranging trial), ktoré majú za cieľ optimalizovať dávku za účelom zníženia rizika kardiovaskulárných príhod (randomizácia do 3 ramien v dávke ponatinibu 45 mg vs 30 mg vs 15 mg 1x denne s možnosťou redukcie dávky na 15 mg denne v prípade dosiahnutia BCR/ABL IS  $\leq$  1 % v 12. mesiaci u pacientov v ramenách 30 a 45 mg denne) (43). Pred zahájením liečby sa odporúča dôsledné prehodnotenie kardiovaskulárneho rizika a ovplyvnenie možných rizikových faktorov (vysoký tlak krvi, hladina lipidov a cholesterolu v krvi atď.) za účelom zníženia rizika

kardiovaskulárných trombotických príhod. Na zvázenie je preventívne podávanie antiagregačnej profylaxie kyselinou acetylsalicylovou.

## Toxicita pri dlhodobej liečbe TKI

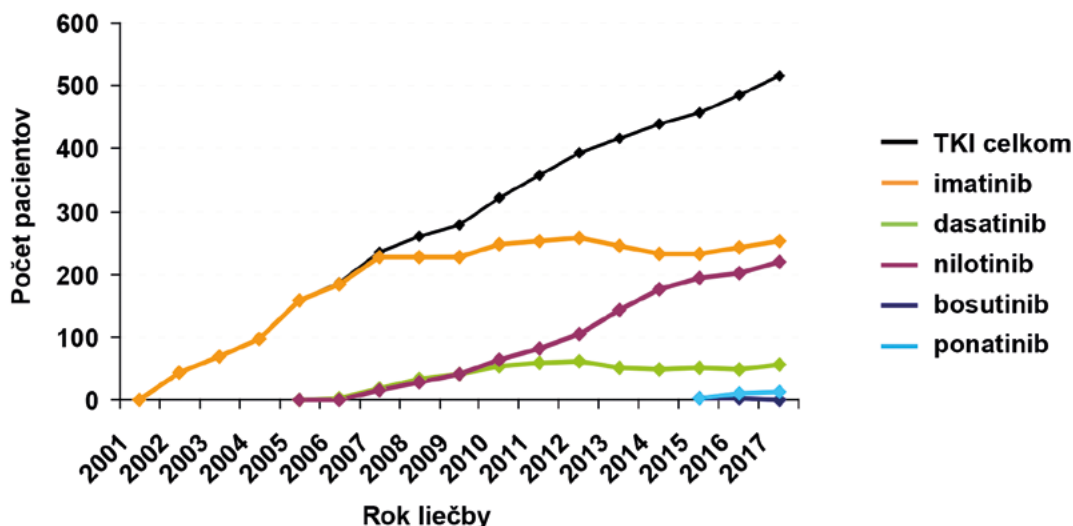
Liečba TKI je u väčšiny pacientov s CML dlhodobá a kontinuálna. Nežiaduce účinky dlhodobo podávanej terapie môžu spôsobiť opakovane prerušovanie liečby, zhoršenie odpovede na TKI a nie zriedka pozorujeme aj závažnejšie komplikácie liečby TKI (tab. 3). Z dlhodobého hľadiska sa zdá byť najbezpečnejší imatinib, pri užívaní ktorého zatiaľ neboli pozorované vážnejšie prejavy toxicity.

Najčastejším následkom dlhodobej liečby imatinibom môže byť zvýšenie kreatinínu v sére pacienta a zníženie glomerulárnej filtrácie (44). Ani po vyše 20 rokoch podávania imatinibu neboli pozorované závažné ireverzibilné nežiaduce účinky na rozdiel od TKI 2. a 3. generácie (dasatinib, nilotinib a ponatinib).

Medzi najčastejšie hematologické nežiaduce účinky liečby dasatinibom patrí anémia a trombocytopenia, ktoré sa pomerne dobre korigujú redukciami dávky alebo dočasným prerušením užívania lieku. Terapia dasatinibom sa môže u niektorých pacientov spájať so zvýšeným rizikom slizničného krvácania. Jeho príčinou môže byť okrem trombocytopenie aj zníženie funkcie krvných doštičiek podobné efektu kyseliny acetylsalicylovej (45). Liečbu dasatinibom by sme teda mali dôkladne zvážiť u pacientov užívajúcich antikoagulačnú alebo antiagregačnú liečbu. Z nehematologických účinkov patrí medzi najobávanejšie nežiaduce účinky vznik pleurálnych výpotkov a veľmi zriedkavý výskyt pľúcnej artériovej hypertenzie. Vo fáze III klinickej štúdie porovnávajúcej dasatinib a imatinib u novodiagnostikovaných pacientov s CML sa udáva 10 % (26/259) výskyt pleurálneho výpotku stupňa 1–2 u pacientov užívajúcich dasatinib (7). V 5-ročnom sledovaní pacientov v rámci fázy III štúdie DASISION sa udáva až 28 % výskyt pleurálneho výpotku pri dávkovaní 100 mg denne, pričom u pacientov starších ako 65 rokov sa pozoroval vyšší výskyt (28). Najmä u starších pacientov môže byť riziko vzniku pleurálneho výpotku vyššie aj v bežnej klinickej praxi, u väčšiny pacientov však ustúpi po prerušení alebo redukcii dávky, ale u symptomatických pacientov je nevyhnutné krátkodobé podávanie diuretík a kortikosteroidov. V publikácii Iurla et al z talianskych centier pre liečbu CML sa udáva 23% incidencia vzniku pleurálnych výpotkov u 853 pacientov liečených dasatinibom v štandardnej úvodnej dávke 100 mg denne u väčšiny pacientov, s mediánom času vzniku výpotku 16,6 mesiacov. 29,1 % pacientov muselo liečbu dasati-

**Tab. 4.** Odporúčania pre zvázenie prerušenia liečby TKI (68)

Kritéria	Zelené	Žlté	Červené
Kritériá inštitúcie splnené	Áno	–	Nie
Sokolov index pri diagnóze	Nie vysoký	Vysoký	–
BCR-ABL1 transkript pri diagnóze	Typický – b2a2 alebo b3a2	Atypický, ale môže byť presne kvantifikovaný	Nie kvantifikovateľný
CML anamnéza	Chronická fáza	Rezistencia alebo mutácia v kinázovej doméne	Akcelerovaná fáza alebo blastová kríza
Odpoveď na 1. líniu TKI	Optimálna	„varovanie“	Zlyhanie
Trvanie liečby TKI	> 8 rokov	3–8 rokov	< 3 roky
Hĺbka molekulovej liečebnej odpovede	MR 4,5	MR 4,0	Nie v MR 4,0
Trvanie hlbkej molekulovej odpovede monitorovanej v štandardizovanom laboratóriu	> 2 roky	1–2 roky	< 1 rok

**Obr. 4.** Prevalencia pacientov s CML liečených TKI k 20. 4. 2018 podľa analýzy registra CAMELIA SK

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Imatinib *</b>	1	44	69	96	159	185	228	227	226	248	254	258	246	233	232	242	254	184
<b>Dasatinib</b>					1	3	17	34	40	54	60	62	50	49	50	48	55	40
<b>Nilotinib</b>							15	29	42	64	81	104	144	177	194	201	219	153
<b>Bosutinib</b>															2	2	1	1
<b>Ponatinib</b>															3	10	13	7
<b>TKI celkom</b>	1	44	69	96	159	187	234	261	279	322	358	394	415	438	458	485	516	385

nilotiniom definitívne prerušiť (46). Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky dlhodobej liečby dasatinibom patrí pľúcna artériová hypertenzia, ktorá nemusí byť vždy reverzibilná (47). V štúdií DASISION sa pľúcna artériová hypertenzia vyskytovala len zriedkavo, u menej ako 3 % pacientov (28).

Zvýšené riziko artériových oklúzií sa spája s liečbou nilotinibom a ponatinibom (koronárna choroba srdca, cievne mozgové príhody, periférne artériové okluzívne ochorenie dolných končatín). U pacientov liečených bosutinibom, dasatinibom a imatinibom sa ischemické nežiaduce účinky nepozorovali. V klinickej štúdií PACE bola incidencia kardiálnych, mozgovo-cievnych alebo periférnych artériových oklúzií u pacientov liečených ponatinibom 19 % po 12 mesiacoch a až 29 % po 24 mesiacoch podávania (48). Zvýšené riziko artériových oklúzií bolo najmä u starších pacientov, pacientov s artériovou hypertenziou, diabetom a anamnézou ischemie v minulosti. U pacientov po prekonaní akútneho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody sa preto neodporúča liečba ponatinibom a v prípade vzniku ischemickej príhody počas liečby ponatinibom sa liečba musí prerušiť. V prípade nilotinibu bol pozorovaný zvýšený výskyt artériových oklúzných príhod v súvislosti s vyššou dávkou: v štúdií ENESTnd sa uvádza po 5 rokoch sledovania vyššia incidencia kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí v ramenách s nilotinibom (6,8 % pri dávkovaní 300 mg 2x denne a 12,6 % pri dávkovaní 400 mg 2x denne) v porovnaní s imatinibom (2,1 %) v štandardnom dávkovaní 400 mg denne (49). Incidencia artériových oklúzných príhod sa zvyšuje so zvýšenou expozíciou nilotinibu a predpokladá sa viac ako 20 % po 10 rokoch liečby. Castagnetti et al z pracovnej skupiny GIMEMA udáva výskyt 13 trombotických artériových príhod u 12 pacientov zo súboru 130 pacientov po liečbe nilotinibom v 1. línii (35).

Vznik artériovej hypertenzie alebo zhoršenie hypertenzie už u liečeného hypertonika býva pomerne častým nežiaducim účinkom ponatinibu. Cortes et al uvádzajú 9% incidenciu hypertenzie po 12 mesiacoch liečby ponatinibom u pacientov, ktorým zlyhala liečba ostatnými TKI (48). U pacientov liečených ponatinibom so vznikom hypertenzie sa odporúča vylúčiť stenózu obličkovej tepny.

U pacientov liečených nilotinibom sa častejšie vyskytuje porucha metabolizmu glukózy, a to najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus 2. typu. Ráčil et al predpokladá na základe analýzy súboru 51 pacientov liečených nilotinibom vznik inzulínovej rezistencie ako príčinu poruchy metabolizmu glukózy v tejto skupine pacientov (50). U 74,5 % pacientov došlo k signifikantnému zvýšeniu hladín glykémie nalačno po 3 a 12 mesiacoch liečby nilotinibom. U 72,5 % pacientov pozorovali zvýšenie hladiny inzulínu nalačno po 3 mesiacoch liečby nilotinibom a u 70,6 % pacientov došlo k zvýšeniu inzulínovej rezistencie. Liečba nilotinibom môže prispievať k vývoju metabolického syndrómu a tým zvyšovať riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Pred a počas liečby nilotinibom sa preto odporúča pravidelné monitorovanie glykémii a u diabetikov sa, pokiaľ to je možné, odporúča zvoliť iný TKI. Počas liečby sa taktiež odporúča povzbudiť pacienta k primeranej fyzickej aktivite, redukcii hmotnosti v prípade nadváhy, pravidelnému meraniu tlaku krvi ako aj k racionálnej životospráve. Taktiež je v prípade liečby nilotinibom častým laboratórnym nálezom zvýšenie LDL cholesterolu. Vyšetrenie parametrov metabolizmu lipidov sa odporúča pred začatím liečby ako aj počas liečby týmto TKI 2. generácie.

Všetky TKI môžu spôsobiť eleváciu pankreatických enzýmov v závislosti na dávke preparátu. Najmä v prípade nilotinibu a ponatinibu treba byť obozretný a v prípade klinických príznakov akútnej pankreatitídy

včas vyšetriť pankreatické enzýmy a zrealizovať zobrazovacie vyšetrenia (napr. CT vyšetrenie). Pri elevácii pankreatickej lipázy stupňa 3.–4. sa odporúča prerušenie liečby TKI až do úpravy stavu a následne je na zváženie obnovenie liečby nižšími dávkami. Pri rekurencii pankreatitídy je nevyhnutná zmena liečby na iný TKI. U pacientov s anamnézou pankreatitídy a/alebo nadmerného príjmu alkoholu sa neodporúča liečba nilotinibom. V prípade liečby bosutinibom sa môžeme u pacientov stretnúť s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami (častý je výskyt hnačiek), ale problémom môže byť liekom indukovaná hepatitída, preto u pacientov s anamnézou hepatopatie sa odporúča pri jeho podávaní zvýšená opatrnosť.

U pacientov s CML nebola zatiaľ pozorovaná štatisticky významne zvýšená incidencia sekundárnych malígnych ochorení spájaných s liečbou TKI. V retrospektívnej analýze 1 038 pacientov z registrov CAMELIA a INFINITY z centier Českej a Slovenskej republiky v rokoch 2000–2009 sa udáva výskyt sekundárnej malignity u 35 pacientov (3,37 %) pri liečbe TKI. Výskyt sekundárnych malignít u pacientov s CML pri liečbe TKI nebol štatisticky významný v porovnaní s výskytom zhubných ochorení v bežnej populácii v Českej republike (6,76 vs. 9,84), hoci bol o niečo vyšší (51). Kolektív autorov z talianskej pracovnej skupiny pre CML (GIMEMA) zistil 5,8% incidencia vzniku sekundárneho malígneho ochorenia u 514 pacientov s CML liečených imatinibom v 1. línii v mediáne sledovania 74 mesiacov, pričom nešlo o štatisticky významný rozdiel oproti výskytu malígnych ochorení v bežnej talianskej populácii (52). Sekundárne malígne ochorenia sú však vážnou komplikáciou liečby CML a zhoršujú prežívanie pacientov inak úspešnej liečených TKI.

Za účelom zníženia rizika možných nežiaducich účinkov dlhoročnej liečby TKI sa v klinickej praxi môže zvážiť redukcia dávky TKI u vybranej skupiny optimálne liečených pacientov. Aj na základe výsledkov niekoľkých publikovaných prác môžeme konštatovať, že mnohí pacienti si udržia optimálnu liečebnú odpoveď aj pri redukovaných dávkach TKI a deeskalácia dávky TKI je u pacientov v hlbokjej molekulovej odpovedi bezpečná (53, 54).

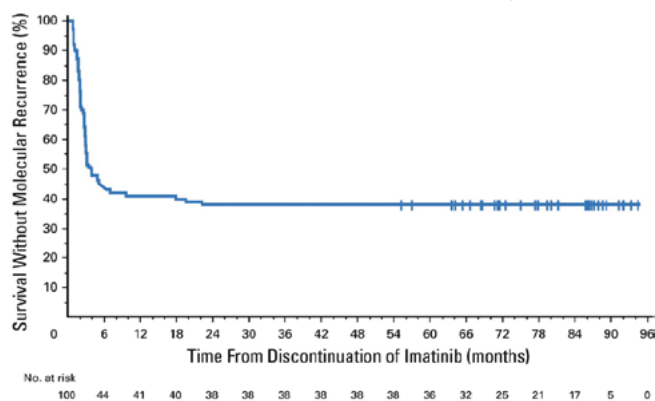
## Výber TKI v 1. a ďalšej línii liečby CML

V súčasnosti máme možnosť v súlade s aktuálne dostupnými odporúčaniami ELN z roku 2013 a ESMO z roku 2017 použiť v prvej línii liečby CML v chronickej fáze imatinib, dasatinib alebo nilotinib a odporúčania NCCN pred rok 2019 umožňujú v 1. línii použiť okrem imatinibu, dasatinibu a nilotinibu už aj bosutinib (14, 16, 55).

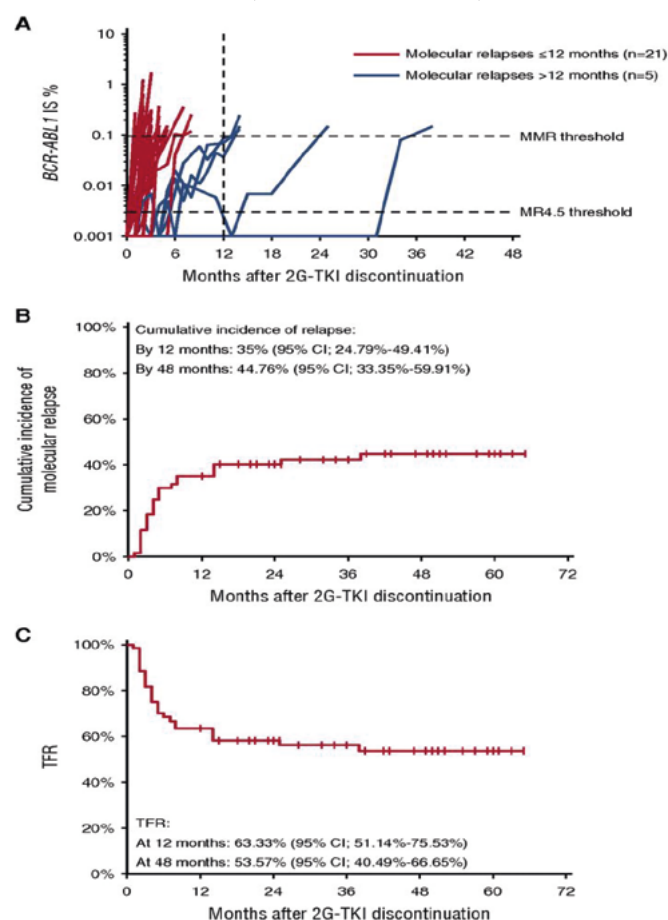
TKI 2. generácie (dasatinib, nilotinib a bosutinib) sa etablovali ako súčasť liečby CML 1. línie po roku 2010 na základe výsledkov klinických štúdií DASISION, ENESTnd a BFORE, ktoré potvrdili ich superioritu nad imatinibom u novodiagnostikovaných pacientov najmä v rýchlosti dosiahnutia cytogenetickej a molekulovej odpovede ako aj jej hĺbky (7, 9, 37).

Výber vhodného TKI závisí od veku pacienta, jeho pridružených ochorení, možných liekových interakcií, a v neposlednom rade od rizikového profilu pacienta a cieľa liečby (Obr. 2). V prípade mladšieho pacienta s menej priaznivými rizikovými ukazovateľmi pri stanovení diagnózy (napr. prídavné cytogenetické zmeny, zvýšené riziko akcelerácie ochorenia, akcelerovaná fáza CML, vysoké skóre podľa Sokala),

**Obr. 5.** Prežívanie bez molekulového relapsu po prerušení liečby imatinibom (11)



**Obr. 6.** Molekulové relapsy a TFR po prerušení liečby TKI 2. generácie (13)



TFR – remisia bez liečby

2G-TKI – inhibitory tyrozínkináz 2. generácie

ktorý nemá vážnejšie kardiologické alebo metabolické komorbidity sa môže už v 1. línii zvážiť liečba druhogeneračnými TKI (dasatinib, nilotinib alebo bosutinib) s cieľom rýchlejšieho dosiahnutia hlbokjej molekulovej remisie. U pacientov stredného a vyššieho veku s komorbiditami alebo u mladších pacientov s nízkym rizikom akcelerácie a progresie ochorenia sa môže aj v ére druhogeneračných TKI zvážiť liečba imatinibom. Celkové prežívanie po 5 rokoch pri použití imatinibu, dasatinibu alebo nilotinibu je 85–95 % bez významnejšieho štatistického rozdielu voči imatinibu (23). Pacienti s vysokým skóre podľa Sokala pri diagnóze majú nižšiu pravdepodobnosť, že budú optimálne odpovedať na liečbu imatinibom v 1. línii (Obr. 3) (4, 56). Nilotinib nie je ideálnou voľbou TKI u novodiagnostikovaného pacienta s diabetom, hypercholesterolémiou

a/alebo existujúcim artériovým ochorením pre nezanedbateľné riziko vzniku artériových obliterujúcich komplikácií (35, 49). Liečbu dasatinibom by sme mali dôkladne zvážiť u starších pacientov s chronickými ochoreniami pľúc a pleury z dôvodu zvýšeného rizika vzniku pleurálnych výpotkov, prípadne je na zváženie liečba nižšími dávkami (7, 28, 46).

Dôležitým míľnikom v liečbe TKI je miera poklesu BCR-ABL1 transkriptu po 3 mesiacoch liečby. Toto vyšetrenie nám pomôže včas identifikovať skupinu pacientov, ktorí nemusia dosiahnuť optimálnu liečebnú odpoveď a zvážiť skôr zmenu na iný TKI. Jednou z prvých prác, ktoré sa zaoberali touto problematikou je aj práca kolektívu autorov Hemato-onkologickej kliniky LF UP a FN v Olomouci, ktorí hodnotili hladinu molekulej odpovede po 3 mesiacoch liečby imatinibom v štandardnej dávke 400 mg denne u 54 novodiagnostikovaných pacientov (57). Medián hladín BCR-ABL1(IS) transkriptov bol u všetkých pacientov 4,354 (0,041–29,360). V práci sa potvrdili údaje z literatúry, že pacienti s hlbšou molekulejovou odpoveďou po 3 mesiacoch liečby majú väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť kompletnú cytogenetickú remisiu po 12 mesiacoch liečby a lepšie prežívanie bez progresie (58). Hodnota BCR-ABL1 (IS) po 3 mesiacoch liečby taktiež predpovedá následné dosiahnutie hlbkej molekulejovej odpovede po 1 roku liečby.

U pacientov s rezistenciou na TKI v 1. línii sa výber ďalšej liečby riadi prítomnosťou mutácií v BCR/ABL doméne (tab. 2), dôkazom prídavných cytogenetických zmien v kostnej dreni, vekom pacienta a jeho súbežne prebiehajúcimi ochoreniami. Dôležité je pred zmenou liečby posúdiť compliance a toleranciu pacienta na TKI a vylúčiť nepravidelné užívanie liekov z jeho strany. U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa pokiaľ to je možné snažíme uprednostniť iný TKI než dasatinib a v prípade kardiologických ochorení dôkladne zvažujeme vhodnosť liečby nilotinibom a ponatinibom u starších pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Liečebnú odpoveď v 2. a vyššej línii opäť hodnotíme v pravidelných intervaloch podľa ELN odporúčaní (14).

## Alogénna transplantácia krvotvorných buniek

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (TKB) predstavovala pred érou TKI jediný možný kuratívny prístup v liečbe pacientov s CML. Limitovaná však bola vekom pacienta (pacienti s vyšším vekom a pridruženými ochoreniami neboli vhodní kandidáti na TKB) a dostupnosťou HLA zhodného darcu. Prvá úspešná alogénna transplantácia kostnej drene u pacienta s CML bola realizovaná už v roku 1967 a išlo o transplantáciu od syngénneho darcu (59). Po roku 2002 zavedením imatinibu do liečby CML začal počet pacientov transplantovaných pre CML v chronickej fáze významne klesať a v súčasnosti patrí CML medzi zriedkavé indikácie alogénnej TKB.

Craddock publikoval v roku 2018 indikačné kritériá pre zvažovanie alogénnej TKB u pacientov s CML: u pacientov v chronickej fáze sa odporúča zvážiť TKB pri zlyhaní TKI v 1. línii a významnej pravdepodobnosti neoptimálnej odpovede aj na TKI 2. línii; v prípade mutácie T315I ak pacient neodpovedá alebo zlyhá na liečbe ponatinibom a v prípade opakovaných cytopénií ťažkého stupňa, ktoré limitujú adekvátne dávkovanie TKI a neumožnia tak dosiahnuť u pacienta optimálnu liečebnú odpoveď (60). U pacientov v akcelerovanej a najmä v blastovej fáze je potrebné alogénnu TKB zvážiť včas u každého vhodného pacienta a čo

najskôr realizovať HLA typizáciu pacienta a jeho súrodencov, a v prípade nedostupnosti HLA zhodného súrodencu začať vyhľadávanie nepríbuzného darcu v databáze registra darcov krvotvorných buniek. Alogénnu TKB sa v pokročilých štádiách CML odporúča realizovať až po dosiahnutí 2. chronickej fázy.

## Problematika starších pacientov s CML

Medián veku pri diagnóze CML je na základe epidemiologických údajov 65 rokov (61). Vďaka úspešnej liečbe TKI sa predlžuje prežívanie pacientov s CML, počet starších pacientov v ambulanciách hematológov sa zvyšuje a stúpajúci trend pozorujeme aj v prevalencii CML (Obr. 4). Problematika liečby starších pacientov s CML je preto veľmi aktuálna. U starších pacientov s CML sa častejšie v klinickej praxi stretávame s pridruženými ochoreniami, liekovými interakciami ako aj problémami s dodržiavaním liečebného režimu. Keďže liečba TKI je viazaná na klinické centrá (často vzdialené od miesta bydliska pacienta), môžu mať mnohí seniori problém dochádzať na pravidelné kontroly, čo zhoršuje spoluprácu pacienta pri liečbe a môže negatívne ovplyvniť jej výsledky.

Pred érou TKI (pri liečbe chemoterapiou a interferónom) bol vyšší vek považovaný za nepriaznivý prognostický faktor (skóre podľa Sokala, Hasfordov index) (4). Starší pacienti boli diskriminovaní z možnosti alogénnej TKB. Starší pacienti a pacienti s pridruženými ochoreniami neboli zahrnutí do väčšiny klinických štúdií. S nástupom imatinibu do liečby CML začali pribúdať skúsenosti s liečbou starších pacientov TKI nielen v zahraničných centrách, ale aj v centrách v Českej a Slovenskej republike. Analýza 2 060 pacientov liečených imatinibom v 1. línii dokázala, že vyšší vek pacienta nezohráva takú dôležitú úlohu pri odhade prognózy a viedla k zavedeniu tzv. EUTOS skóre (uplatňuje percento bazofilov v náteri periférnej krvi a veľkosť sleziny) (62).

V retrospektívnej analýze výsledkov liečby pacientov s CML v registri CAMELIA sa nezistila horšia odpoveď na liečbu u starších pacientov ani pravdepodobnosť prežívania bez progresie nebola horšia v porovnaní s mladšími pacientami (63). Horšie výsledky mala menšia skupina pacientov (40 pacientov, 6,1 %), ktorí neboli liečení TKI v 1. línii: 25,2 % prežívanie po 5 rokoch vs. 88,9 %;  $p = 0,001$ . Kolektív autorov Bělohávková et al nedokázal vplyv veku v čase diagnózy na dosiahnutie liečebnej odpovede u 103 pacientov s CML s mediánom veku 55 rokov liečených imatinibom (64). V skupine starších pacientov (35 pacientov s mediánom veku pri diagnóze 70 rokov) autori pozorovali častejší výskyt hematologickej toxicity ( $p = 0,0059$ ) v porovnaní skupinou mladších pacientov (68 pacientov, medián veku pri diagnóze 43 rokov), no nedokázal sa štatisticky významný rozdiel horšej cytogenetickej a molekulejovej odpovede v 12. a 18. mesiaci liečby ( $p = 0,1378$  a  $p = 0,0974$ ).

Vyšší vek by nemal byť prekážkou účinnej liečby TKI. Pred začatím liečby sa odporúča komplexné klinické vyšetrenie staršieho pacienta v spolupráci s internistami za účelom posúdenia pridružených ochorení a prevencie možných kardiovaskulárných a metabolických komplikácií (najmä v prípade nilotinibu a ponatinibu) a liekových interakcií. Nevyhnutné je posúdiť aj sociálnu situáciu pacienta. Odopretie TKI staršiemu pacientovi zhoršuje jeho prognózu a skracuje prežívanie.

U starších pacientov sa zistil častejší výskyt prejavov hematologickej toxicity liečby TKI. Potrebné je preto zvážiť včas redukcii dávky TKI, aby sa znížilo riziko možnej hematologickej toxicity závažnejšieho stupňa. V prípade liečby imatinibom môžeme u starších pacientov častejšie očakávať zníženie glomerulárnej filtrácie, čo sa prejavuje zvýšenými hodnotami kreatinínu v sére - v tomto prípade môže byť opäť riešením včasná redukcia dávky a zvýšenie príjmu tekutín u pacienta. Z dlhodobého hľadiska možných neskorých komplikácií liečby sa najmä u starších pacientov zdá imatinib bezpečnejšou voľbou pri výbere iniciálnej liečby v porovnaní s TKI 2. generácie nilotinibom, kde je aj v kombinácií s ďalšími rizikovými faktormi kardiovaskulárných chorôb (fajčenie, vysoký tlak krvi etc.) vyššie riziko vzniku artériových oklúzií (ischemická choroba dolných končatín, koronárna choroba) a hyperglykémii.

## Interferón $\alpha$ v liečbe CML

Interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) preukázal aktivitu pri liečbe mnohých onkologických ochorení a myeloidných neoplázií už v 70.–80. rokoch 20. storočia. V liečbe CML sa IFN $\alpha$  začal používať od roku 1981. Ako štandardná liečba CML bol odsúhlasený až po roku 1995 na základe výsledkov viacerých randomizovaných štúdií, ktoré preukázali lepšie prežívanie pri liečbe IFN $\alpha$  v porovnaní s konvenčnou chemoterapiou (65).

Po roku 2001 sa prvotínová liečba IFN $\alpha$  nahradila imatinibom. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktoré sa zaoberajú kombináciou imatinibu s IFN $\alpha$  za účelom zlepšenia trvácnosti cytogenetických a molekulových odpovedí. Podstatou účinku je odlišný mechanizmus účinku oboch liekov, a tak sa od tejto kombinácie očakáva synergický alebo aditívny efekt. Taktiež prebiehajú klinické štúdie s pacientami s intoleranciou alebo rezistenciou na imatinib, ktorí by profitovali z konsolidačnej alebo udržiavacej liečby IFN $\alpha$ .

V súčasnosti má IFN $\alpha$  najdôležitejšie miesto v manažmente plánovania gravidity u pacientiek s CML. IFN $\alpha$  neprechádza placentárnou bariérou. Podľa doterajších skúseností je bezpečný v 2. a 3. trimestri gravidity (66). V 1. trimestri gravidity sa v prípade nevyhnutnej liečby (napr. významná leukocytóza nad  $100 \times 10^9/l$  alebo trombocytóza nad  $500 \times 10^9/l$ ) odporúča zvážiť skôr leukaferéza, ktorá nemá negatívny vplyv na organogénu a priebeh gravidity, hoci v štúdiách na zvieratách sa mutagénny a teratogénny vplyv IFN $\alpha$  nepozoroval. Gravidita pacientok s CML by mala byť plánovaná: v prípade kompletnej hematologickej a molekulovej remisie je možné liečbu TKI dočasne prerušiť z dôvodu želanej gravidity. V prípade suboptimálnej liečebnej odpovede a želania gravidity zo strany pacientky je na zváženie podávanie IFN $\alpha$ . Dojčenie sa počas liečby TKI a IFN $\alpha$  neodporúča.

## Prerušenie alebo ukončenie liečby TKI u pacientov v hlbokoj molekulovej remisii

Vďaka úspešnej liečbe TKI sa dožívajú pacienti s CML priemernej dĺžky života podobnej zdravej populácii. Dôležité je preto zohľadniť otázku kvality života, etické a ekonomické aspekty dlhodobej (až doživotnej) terapie TKI. Možnosť tzv. TFR (treatment free remission, v preklade remisia bez liečby) môže znížiť morbiditu spôsobenú toxicitou TKI a ekonomické náklady na finančne nákladnú terapiu. Problematika možného prerušenia liečby TKI je veľmi aktuálna a bola predmetom viacerých klinických štúdií (napr. STIM1, EURO-

-SKI). V štúdiu STIM1 bola TFR po 60 mesiacoch prerušenia liečby imatinibom u 100 pacientov 38 % (Obr. 5) (11). Kritériom opätovného začatia liečby bola strata hlbokoj molekulovej remisie alebo zvýšenie BCR-ABL1 transkriptov o  $\geq 1$  logaritmus. V najväčšej klinickej štúdiu zaoberajúcej sa TFR EURO-SKI (755 pacientov liečených imatinibom, dasatinibom a nilotinibom) si 50 % pacientov udržalo TFR po 24 mesiacoch prerušenia liečby (12). Podmienkou prerušenia liečby bola hlboká molekulová remisia na úrovni MR4, ktorá trvala viac ako 12 mesiacov. Kritériom opätovného začatia liečby bola strata hlbokoj molekulovej remisie. Dostupné sú už prvé výsledky klinických štúdií zaoberajúcich sa prerušením liečby TKI 2. generácie nilotinibom a dasatinibom, od ktorých sa očakáva hlbšia a trvácnejšia molekulová remisia ako pri imatinibe, ktorá je predpokladom TFR. V multicentrickej observačnej štúdiu STOP 2G-TKI si udržalo TFR po 48 mesiacoch sledovania 53,7 % zo 60 analyzovaných pacientov liečených dasatinibom alebo nilotinibom (Obr. 6). Horšie výsledky sa pozorovali u pacientov s predchádzajúcou suboptimálnou odpoveďou na imatinib. Všetci pacienti s molekulovým relapsom dosiahli po opätovnom zahájení liečby opäť hlbokú molekulovú remisiu (13). V klinickej štúdiu D-STOP si udržalo TFR po 24 mesiacoch prerušenia liečby 57 % pacientov liečených dasatinibom (67).

Najdôležitejším kritériom možného prerušenia liečby TKI je dlhodobá, trvalá a zachovaná hlboká molekulová odpoveď (Tab. 4) (68). Počas prerušenia liečby TKI sa odporúča pravidelné molekulové monitorovanie RT-qPCR. V klinických štúdiách boli pacienti monitorovaní v mesačných intervaloch počas prvých 6–12 mesiacoch a následne v 3-mesačných intervaloch. Najmä počas prvých 6 mesiacov sa odporúča pravidelné časté monitorovanie, keďže práve počas tohto obdobia boli zistené molekulové relapsy najčastejšie. U pacientov s atypickým BCR-ABL1 transkriptom sa prerušenie liečby TKI neodporúča z dôvodu problematického molekulového monitorovania a rizika neskorého odhalenia relapsu. Podmienkou adekvátneho monitorovania pacienta po prerušení liečby TKI je úzka spolupráca hematológa s laboratóriom molekulovej genetiky a včasné doručenie výsledku (do 2–3 týždňov), aby pacient v prípade zisteného molekulového relapsu mohol opäť včas začať liečbu. Kľúčová je taktiež adherencia, edukácia a ochota pacienta dochádzať na časté kontroly do centier pre liečbu CML. Niektorí pacienti môžu prerušenie liečby vnímať negatívne a s obavami z možného relapsu leukémie a preto by mal byť výber vhodného pacienta veľmi starostlivý.

V klinickej štúdiu EURO-SKI boli u viacerých pacientov po prerušení liečby imatinibom hlásené muskuloskeletálne bolesti, ktoré sa objavili zvyčajne 1–6 týždňov po ukončení podávania imatinibu (69).

TFR sa stáva reálnou nádejou na úspešné prerušenie liečby u približne 40–60 % pacientov a posúva tak ďalej ciele terapie od doživotného užívania TKI k možnému ukončeniu liečby. Pri starostlivom výbere pacientov a pravidelnom molekulovom monitorovaní sa zdá byť prerušenie liečby TKI na základe dostupných výsledkov klinických štúdií bezpečné a aplikovateľné aj v klinickej praxi. V roku 2016 boli publikované jedny z viacerých odporúčaní, ktoré môžu byť akýmsi „návodom“ pri zvažovaní prerušenia liečby TKI u vhodných pacientov (68).

## Záver

Ešte pred vyše 3 desaťročiami bola CML fatálnym ochorením s mediánom prežívania 4–6 rokov, s progresiou do blastovej fázy, ktorej prognóza je krajne nepriaznivá. Vývoj liečebných možností od alogénnych transplantácií krvotvorných buniek v 90. rokoch 20. storočia smerom k cielenej terapii TKI po roku 2000 spôsobil prevrat v liečebnej stratégii, keďže zásadne došlo k predĺženiu celkového prežívania ako aj k zlepšeniu prognózy pacientov. V súčasnej modernej ére liečby CML dochádza len zriedka k progresii ochorenia do blastovej krízy, väčšina pacientov veľmi dobre reaguje na TKI, no problémom môže byť vznik nežiaducich účinkov dlhodobo podávanej terapie, ktoré môžu v niektorých prípadoch limitovať adekvátne dávkovanie liekov.

## LITERATÚRA

- O'Brien S, Berman E, Moore JO et al. NCCN Task Force report: tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Cancer Netw* 2011; 9: (Suppl. 2): S1–S25.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M European Leukemia Net. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350.
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2851–2857.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
- Žáčková D Tyrozinkinázové inhibitory v léčbě starších pacientů s chronickou myeloidní leukémií - editorial. *Vnitř Lék* 2015; 61: 760–761.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot MD et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 917–927.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260–2270.
- Hehlmann R, Laussek M, Sauße S et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31: 2398–2406.
- Kantarjian HM, Giles F, Bhatta K et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141–1144.
- Klamová H, Žižková H, Burda P et al. Současné trendy v léčbě a diagnostice chronické myeloidní leukémie. *Transfuzie Hematol dnes* 2017; 23: (Suppl. 1): S34–S46.
- Etienne G, Guilhot J, Réa D et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35: 298–305.
- Saussele S, Richter J, Gilhot J et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 747–757.
- Réa D, Nicolini FE, Tulliez M et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017; 129: 846–854.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet Recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
- Alhurajji A, Kantarjian H, Boddú P et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2018; 93: 84–90.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Vanc Netw* 2018; 16: 1108–1135.
- Cohen MH, Williams G, Johnson G et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 935–942.
- Guilhot J, Baccarani M, Clark RE et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European Leukemia Net. *Blood* 2012; 119: 5963–5971.
- Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686–4692.
- Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A et al. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016; 30: 562–569.
- Westin JR, Kurzrock R It's about time: lessons for solid tumors from chronic myelogenous leukemia therapy. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2549–2555.
- Mayer J, Klamová H, Žáčková D et al. Imatinib v první linii léčby nemocných s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi. *Transfuzie Hematol dnes* 2008; 14: 150–158.

Na základe odporúčaní odborných spoločností ELN z roku 2013, ESMO z roku 2017 a NCCN pre rok 2019 máme možnosť v 1. linii liečby zväžiť u novodiagnostikovaného pacienta imatinib, dasatinib, nilotinib alebo bosutinib (14, 16, 55). Výber TKI závisí od stratifikácie rizika CML u individuálneho pacienta, jeho veku, komorbidít ako aj profilu nežiaducich účinkov zvažovaného TKI. Imatinib je lacnejší než druhogeneračné TKI a k dispozícii sú už generiká imatinibu, ktoré môžu znížiť ekonomické náklady na inak finančne náročnú dlhodobú terapiu v mnohých krajinách.

Výzvou do budúcnosti je veľmi aktuálna problematika možnosti tzv. TFR, ktorá je nádejou aj pre mnohých pacientov s CML na možné vyliečenie ochorenia bez užívania TKI.

- Hughes T, White D Which TKI? An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients. *Hematology* 2013; 2013: 168–175.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
- Breccia M, Cannella L, Frustraci A et al. Pleural-pericardial effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005; 74: 89–90.
- Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.
- Shah NP, Kim DW, Kantarjian H et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010; 95: 232–240.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333–2340.
- Breccia M, Stagno F, Luciano L et al. Dasatinib first-line: Multicentric Italian experience outside clinical trials. *Leuk Res* 2016; 40: 24–29.
- Shah NP, Rousset P, Schiffer Ch et al. Dasatinib in imatinib-resistant or intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016; 91: 869–874.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251–2259.
- Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP et al. ENESTnd Update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (PTS) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and Sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood* 2013; 122: abstract 92.
- Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014; 123: 1353–1360.
- Hochhaus A, Saglio G, Larson RA et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2013; 121: 3703–3708.
- Castagnetti F, Breccia M, Gugliotta G et al. Nilotinib 300 mg twice daily: an academic single-arm study of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica* 2016; 101: 1200–1207.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118: 4567–4576.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 231–237.
- Cortes JE, Khoudry HJ, Kantarjian HM et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 2016; 91: 1206–1214.
- O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X et al. AP24534, a pan-BCR/ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009; 16: 401–412.

Další literatura u autorky  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Antikoagulační léčba tromboembolie u malignit – nové studie, nová doporučení

Jana Hirmerová

II. interní klinika FN Plzeň

Standardem v léčbě žilní tromboembolické nemoci (TEN) u onkologických nemocných se stal nízkomolekulární heparin (LMWH), obvykle po dobu 3–6 měsíců. Přímá orální antikoagulační léčba (DOAC) jako komfortnější varianta léčby neměla donedávna data o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s nádory. V posledních dvou letech však byly publikovány čtyři randomizované otevřené studie porovnávající DOAC a LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou. První byla velká studie s edoxabanem, následovaly menší studie s rivaroxabanem a apixabanem a nejnověji velká studie s apixabanem. Mezi studiemi jsou jisté rozdíly v designu, zařazovacích či vylučovacích kritériích, délce léčby. Lze shrnout, že léčba DOAC je spojena s trendem k redukci rizika recidivy TEN, ale také s určitým zvýšením rizika krvácení. Toto riziko je diferencované – převládá krvácení z horní části gastrointestinálního traktu, případně též z urogenitálního traktu. Podle nedávno aktualizovaných odborných doporučení jsou DOAC lékem volby pro TEN asociovanou s malignitou, ovšem při zohlednění rizika krvácení a lékových interakcí. Zatím doporučení uvádějí edoxaban a rivaroxaban, avšak díky novým datům lze očekávat i uplatnění apixabanu.

**Klíčová slova:** tromboembolická nemoc, malignita, antikoagulační léčba, nízkomolekulární heparin, přímá orální antikoagulační léčba.

## Anticoagulation therapy in cancer associated thromboembolism – new studies, new guidelines

Low molecular weight heparin (LMWH) has become a standard of treatment of cancer-associated thromboembolism (CAT). Until recently, direct oral anticoagulants (DOAC) have not had data about efficacy and safety in cancer patients. However, in the last two years, four randomized open-label studies comparing DOAC and LMWH in the treatment of CAT have been published. The first one was a large trial with edoxaban, followed by two smaller studies with rivaroxaban and apixaban, and, recently, by another large trial with apixaban. There are some differences among the studies concerning design, inclusion and exclusion criteria, length of treatment. In summary, DOAC are associated with a trend to the reduction of the risk of recurrence of venous thromboembolism; however, this is at the expense of some increase in bleeding risk. This risk is differential; the prevailing site of bleeding is the upper part of gastrointestinal tract, and, to a lesser extent, genitourinary tract. The updated guidelines for the treatment of CAT suggest DOAC as an alternative, however with careful consideration of the risk of bleeding and the risk of drug interactions. So far, the guidelines have mentioned edoxaban and rivaroxaban. With emerging evidence, apixaban is expected to play a role as well.

**Key words:** venous thromboembolism, cancer, anticoagulation, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants.

## Úvod

V první dekádě 21. století jsme byli svědky zásadní změny v přístupu k žilní tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů s maligním onemocněním. Do té doby se léčebné algoritmy příliš nelišily od postupu u pacientů neonkologických, tedy spočívaly v iniciální léčbě heparinem či nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin, LMWH) s převodem na warfarin, přičemž následná léčba warfarinem obvykle

trvala 3–12 měsíců. Právě počátkem 21. století se objevily práce prokazující výrazně vyšší riziko komplikací u onkologických pacientů s TEN oproti neonkologickým – např. 10x vyšší riziko úmrtí a 3x vyšší riziko závažného krvácení či recidivy TEN během prvních 3–6 měsíců antikoagulační léčby (1, 2). Objevily se hypotézy, že volba jiné antikoagulační terapie v této specifické skupině pacientů s TEN by mohla zmenšit výskyt závažných komplikací. Vzápětí bylo publikováno několik otevřených („open-label“)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., HIRMEROVA@fnplzen.cz

II. interní klinika FN Plzeň, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 225–231

Článek přijat redakcí: 6. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2020

randomizovaných studií, porovnávající LMWH oproti antagonistům vitamínu K (VKA) v dlouhodobé léčbě (3–6 měsíců) u TEN asociované s malignitou. Výsledky konzistentně potvrdily lepší účinnost LMWH ve srovnání s VKA při srovnatelné bezpečnosti, podobně jako následná metaanalýza, dokumentující snížení relativního rizika recidivy TEN o 53 % (3). Preference LMWH k iniciální i dlouhodobé léčbě TEN u onkologických pacientů byla poté zdůrazněna i v doporučeních mezinárodních odborných společností a stala se standardním postupem (2).

## Nástup nových antikoagulancií do praxe

V posledních letech se však rovněž rozšířilo naše armamentárium orální antikoagulační léčby. Postupně byla v léčbě TEN schválena 4 orální antikoagulační výrazně se lišící od warfarinu. Jejich mechanismus účinku spočívá v přímé inhibici určitého koagulačního faktoru, proto jsou nazývána přímá orální antikoagulační (direct oral anticoagulants, DOAC). Patří sem apixaban, edoxaban, rivaroxaban (inhibitory aktivovaného faktoru X) a dabigatran (inhibitor trombinu). V „registračních“ randomizovaných klinických studiích prokázala DOAC srovnatelnou účinnost a srovnatelnou či lepší bezpečnost oproti standardní léčbě TEN (LMWH následovaný VKA). Vzhledem k jejich výhodám (příznivý bezpečnostní profil, komfortnější užití pro většinu pacientů díky fixnímu dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace) se stala v reálné praxi často preferovanou volbou v léčbě TEN, podpořenou i v odborných doporučeních (4).

Z důvodů velmi malého zastoupení onkologických pacientů ve zmíněných studiích však v léčbě TEN asociované s malignitou ještě před několika lety stále platilo doporučení preference LMWH.

## Výhody a nevýhody LMWH

Léčba LMWH je podpořena kvalitními důkazy a dlouhou klinickou zkušeností. Obvykle nevyžaduje laboratorní kontroly, vzhledem ke

krátkému poločasu LMWH umožňuje krátké přerušení např. z důvodů invazivního výkonu. LMWH nemají významnější interakce s jinými léky či s potravou. V případě potřeby (např. kolísání renálních funkcí či počtu trombocytů) lze dávku snadno upravit, resp. titrovat.

Z možných nežádoucích účinků lze zmínit riziko heparinem indukované trombocytopenie (HIT), byť relativně vzácné, případně osteopenie či osteoporózy při delším užívání. Nevýhodou je nutnost denní subkutánní (s.c.) aplikace a s tím spojený diskomfort pro pacienta (často udávaná bolestivost, tvorba hematomů či alergické kožní reakce v místě vpichu). Někteří autoři sice argumentují dobrou spoluprací onkologických pacientů při dlouhodobé léčbě LMWH (5), v jiné studii však 21 % nemocných LMWH předčasně vynechalo pro nežádoucí účinky (6).

S nástupem DOAC do léčby TEN a příznivými zkušenostmi z reálné praxe se tak lékaři i pacienti začali zajímat o možnost orální terapie jako komfortnější varianty dlouhodobé léčby TEN i u onkologických nemocných.

Během posledních 2 let byly publikovány celkem 4 studie srovnávající DOAC s LMWH, tedy s dosavadním léčebným standardem v léčbě TEN asociované s malignitou. Před zavedením DOAC v této indikaci je důležité znát detaily o designu i výsledcích těchto studií.

## Studie s edoxabanem

Jako první proběhla velká studie HOKUSAI-VTE Cancer. Od poloviny roku 2015 do konce 2016 zařadila celkem 1 050 pacientů, výsledky byly publikovány na počátku roku 2018 (6).

Design a zařazovací kritéria uvádí podrobně tabulka 1.

Vyřazovací kritéria zahrnovala kromě obvyklých a očekávatelných kritérií (trombektomie, implantace kaválního filtru, trombolýza; podávání antikoagulační léčby z jiné indikace; krátká očekávaná délka života, resp. < 3 měsíce; závažné jaterní poškození; nekontrolovaná hypertenze;

Tab. 1. Randomizované studie srovnávající DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

Název studie	HOKUSAI-VTE Cancer	SELECT-D	ADAM VTE	CARAVAGGIO
DOAC	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban
Design	mezinárodní otevřená („open label“) randomizovaná studie	pilotní multicentrická otevřená randomizovaná studie	multicentrická otevřená randomizovaná studie	mezinárodní otevřená randomizovaná studie
Počet pacientů	1 050 původně zařazeno, 1 046 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v modifikované analýze „intention to treat“	406	300 původně zařazeno, 287 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v analýze	1 170 původně zařazeno, 1 155 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v modifikované analýze „intention to treat“
Zařazovací kritéria – TEN	Akutní symptomatická či incidentální proximální* HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)	Symptomatická proximální HŽT na DK, symptomatická či incidentální PE	Akutní HŽT na DK či HK, trombóza splachnických či mozkových žil, PE	Akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)
Zařazovací kritéria – malignita	Onkologické onemocnění (kromě bazaliomu a spinaliomu), diagnostikované či aktivní** v posledních 2 letech	Aktivní malignita (kromě bazaliomu a spinaliomu)	Aktivní malignita	Onkologické onemocnění (kromě bazaliomu, spinaliomu, primárních nádorů mozku, mozkových metastáz, akutní leukémie), diagnostikované či aktivní v posledních 2 letech

DOAC – přímá orální antikoagulační; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc; HŽT – hluboká žilní trombóza; DK – dolní končetina; PE – plicní embolie; HK – horní končetina

\* tj. postihující popliteální, femorální, ilickou žílu či dolní dutou žílu

\*\*tj. onkologické onemocnění diagnostikované v posledních 6 měsících; léčené v posledních 6 měsících; recidivující, lokálně pokročilý či metastazující zhoubný nádor; hematologické onemocnění, u něž nebylo dosaženo kompletní remise

ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce; aktivní krvácení či kontraindikace antikoagulační léčby) také:

- špatnou celkovou výkonnost, resp. hodnotu 3–4 na tzv. ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status), tj. pacient jen velmi omezeně schopen či zcela neschopen sebezpečně
- renální insuficienci s hodnotou kalkulované kreatininové clearance < 30 ml/min
- trombocytopenii s počtem krevních destiček < 50 × 10<sup>9</sup>/l
- déletrvající léčbu nesteroidními antiflogistiky, duální antiagregační medikací, kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávce > 100 mg denně či inhibitory glykoproteinu P (Pgp)

**Podávaná medikace:** 522 pacientů bylo léčeno edoxabanem v dávce 60 mg denně (edoxabanu předcházela počáteční, alespoň pětidenní léčba LMWH; redukována dávka edoxabanu 30 mg denně byla zvolena v případě renální insuficience, resp. kreatininové clearance 30–50 ml/min či v případě hmotnosti < 60 kg nebo přechodně při nutnosti užívání silných inhibitorů Pgp v průběhu studie) a 524 dalteparinem (v dávce 200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg). Léčba trvala 6–12 měsíců (medián 211 dní ve skupině edoxabanové a 184 dní ve skupině dalteparinové) a celkové sledování 12 měsíců.

**Výsledky:** Byla použita tzv. modifikovaná analýza „intention to treat“, tj. se zahrnutím pacientů, kteří užívali alespoň 1 dávku medikace, k níž byli randomizováni. Studie byla zaměřena na průkaz noninferiority edoxabanu ve srovnání s dalteparinem co do výskytu primárního výsledku, tedy recidivy TEN či závažného krvácení. Výskyt tohoto souhrnného ukazatele byl srovnatelný v obou skupinách – 12,8 % při léčbě edoxabanem a 13,5 % při LMWH (poměr rizik – hazard ratio HR 0,97; 95% interval spolehlivosti – konfidenční interval CI 0,70–1,36).

### Autoři zhodnotili i sekundární ukazatele

- Recidiva TEN byla méně častá ve skupině edoxabanové, avšak statisticky nevýznamně – 7,9 % ve skupině edoxabanové a 11,3 % ve skupině dalteparinové (HR 0,71; 95% CI 0,48–1,06). Z toho výskyt HŽT při léčbě edoxabanem oproti dalteparinu byl významně nižší – 3,6 % versus 6,7 %; výskyt PE srovnatelný – 5,2 % versus 5,3 %.
- K závažnému krvácení došlo významně častěji po edoxabanu – 6,9 % versus 4,0 % po dalteparinu (HR 1,77; 95% CI 1,03–3,04).
- Klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB) bylo rovněž častější po edoxabanu, avšak statisticky nevýznamně – 14,6 % versus 11,1 % (HR 1,38; 95% CI 0,98–1,94). Definice závažného krvácení a CRNMB je uvedena v tabulce 2.
- K úmrtí (z jakékoli příčiny) došlo u 39,5 % v edoxabanové a u 36,6 % v dalteparinové skupině (HR 1,12; 95% CI 0,77–1,11). Naprostá většina úmrtí nastala v souvislosti s onkologickým onemocněním (34,7 % versus 32,8 %).

**Analýza podskupin:** Sledované ukazatele nebyly výrazně rozdílné v jednotlivých podskupinách s výjimkou podskupiny nemocných s karcinomem gastrointestinálního traktu (GIT). Ti představovali zhruba třetinu studijní populace. Při léčbě edoxabanem měli výrazně vyšší riziko závažného krvácení. Rozdělením na podskupiny podle jednotlivých typů malignit bylo zjištěno, že edoxaban má u většiny typů malignit podobný poměr rizika ku prospěchu, avšak u karcino-

mu GIT je nižší riziko recidivy převáženo vyšším rizikem závažného krvácení (8).

**Limitace a přednosti studie:** Zřejmou limitací je design „open-label“, ten je ale ospravedlnitelný (dvojitě slepá studie s podáváním placebo v s.c. injekcích nebyla považována za vhodnou). Původní studie, prokazující superioritu LMWH nad warfarinem měly však rovněž tento design. Dále autoři upozorňují na fakt, že kratší trvání léčby dalteparinem oproti léčbě edoxabanem (medián 184 versus 211 dní) mohlo ovlivnit srovnání účinnosti v obou větvích. Nicméně rozdíl v trvání medikace byl dán hlavně častějším přerušením medikace v dalteparinové skupině z důvodu diskomfortu pacientů. To vlastně potvrdilo, že umožnění orální léčby TEN u onkologických pacientů je velmi žádoucí.

Předností studie je, že zahrnuje široké spektrum pacientů s různými typy malignit i různými typy protinádorové léčby.

**Dodatečná („post-hoc“) analýza extendované léčby** se soustředila na ty pacienty ze studie, kteří pokračovali ve studijní medikaci od 6. do 12. měsíce. Jednalo se o 273 nemocných na dalteparinu a 294 na edoxabanu. Sledovaný primární výsledek byl rovněž složen z recidivy TEN a závažného krvácení a jeho výskyt byl srovnatelný v obou skupinách – 2,2 % u dalteparinu versus 2,4 % u edoxabanu (recidiva TEN 1,1 % versus 0,7 %; závažné krvácení 1,1 % versus 1,7 %). Autoři zhodnotili extendovanou léčbu edoxabanem jako srovnatelnou s dalteparinem (9).

### Studie s rivaroxabanem

Pilotní studie SELECT-D byla uskutečněna ve Velké Británii, nábor probíhal od září 2013 do konce roku 2016, zařadila 406 pacientů a výsledky byly publikovány v polovině roku 2018 (10).

**Design studie a zařazovací kritéria** – viz tabulka 1.

**Vyřazovací kritéria** byla podobná jako ve studii HOKUSAI-VTE Cancer, i když s mírnými rozdíly. Nebyli zařazeni pacienti mladší než 18 let; s tělesnou hmotností < 40 kg; s hodnotou ECOG ≥ 3; s jaterní či renální insuficiencí; s pozitivní osobní anamnézou TEN; s velkým rizikem krvácení či s aktivním krvácením; nekontrolovanou hypertenzí; bakteriální endokarditidou; s antikoagulační medikací zahájenou již před vstupem do studie (resp. před > 96 hodinami) a s konkomitantní medikací ASA v dávce > 75 mg; dále ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce. Během studie nesměly být používány silné inhibitory či induktory cytochromu P450 CYP-3A4 či Pgp.

**Tab. 2.** Definice závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení

<b>Závažné krvácení („major bleeding“)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ s poklesem hemoglobinu o ≥ 20 g/l</li> <li>■ s nutností podat ≥ 2 transfúzní jednotky erytrocytů</li> <li>■ krvácení intrakraniální, intraspinální, intraokulární, perikardiální, intraartikulární, intramuskulární s kompartment syndromem, retroperitoneální</li> <li>■ s nutností chirurgické intervence</li> <li>■ fatální</li> </ul>
<b>CRNMB</b>	Manifestní krvácení nesplňující kritéria závažného krvácení, avšak s nutností: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ lékařského ošetření</li> <li>■ neplánované návštěvy lékaře</li> <li>■ přechodného vynechání antikoagulační léčby</li> </ul>

CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení („clinically relevant non-major bleeding“)

**Tab. 3.** Zastoupení jednotlivých typů malignit ve studiích srovnávacích DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

	HOKUSAI-VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	Edoxaban n = 522	Dalteparin n = 524	Rivaroxaban n = 203	Dalteparin n = 203	Apixaban n = 145	Dalteparin n = 142	Apixaban n = 576	Dalteparin n = 579
Kolorektální ca, %	15,9	15,1	27	23	12,2	19,6	21	19,5
Plicní ca, %	14,8	14,3	11	12	21,8	12,8	18,2	16,4
Urogenitální ca, %	12,5	13,5	ledvina 1 měchýř 5 prostata 7	ledvina 3 měchýř 2 prostata 4	8,7	9,3	11,5	12,6
Ca prsu, %	12,3	11,5	10	10	10,9	8,1	13,7	13,1
Ca pankreatu, hepatobiliární, %	9,4	7,6	pankreas 9 žlučník 1	pankreas 5 žlučník 1	15,6	16,2	7,6	7,4
Gynekologický ca	9,0	12,0	3; ovarium 6	3; ovarium 9	9,5	10,1	10,4	10,2
Ca v horní části GIT, %	6,3	4,0	GE spojení 5 žaludek 2	GE spojení 9 žaludek 3	4,8	2,7	4	5,4
Jiné solidní tumory	9,2	11,5	mozek 1 ca neznámého původu 1 sarkom 1 jiné 3 neznámé 1	mozek 1 ca neznámého původu 2 sarkom 0 jiné 3 neznámé 2	mozek 2 ORL 2,05 sarkom 2,0 štítná žláza 0 jiné 0	mozek 3,4 ORL 0,7 sarkom 0,7 štítná žláza 0,7 jiné 0,7	hlava a krk 2,4 kost, měkké tkáně 1,9 jiné 2,8	hlava a krk 1,4 kost, měkké tkáně 1,2 jiné 2,6
Hematologické malignity, %	10,7	10,5	CLL 1 Lymfom 5 MM 1	CLL 1 Lymfom 6 MM2	Leuke-mie 0,7 Lymfom 6,8 MM 1,4 Jiné 0	Leukemie 2,0 Lymfom 4,1 MM 3,4 Jiné 0,7	5,7	9
Melanom	nr	nr	nr	nr	0	2,7	0,7	1,2
Neuroendokrinní tumor	nr	nr	nr	nr	1,4	2,0	nr	nr

DOAC – přímá orální antikoagulancia; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc;

Ca – karcinom; GIT – gastrointestinální trakt; CLL – chronická lymfocytární leukémie; MM – mnohočetný myelom; ORL – nádory v oblasti ucha, krku a nosu; nr – not reported – neuvedeno

Během studie přibýlo ještě jedno vyřazovací kritérium. Předběžná analýza bezpečnosti (po zařazení prvních 220 pacientů) totiž odhalila rozdíl v krvácivých komplikacích mezi oběma větvemi studie, a to v podskupině 19 nemocných s karcinomem jícnu či gastroesofageálního spojení. Monitorující komise poté jako bezpečnostní opatření vyřadila případné další pacienty s touto lokalizací karcinomu z náboru do studie.

**Podávaná medikace:** k léčbě dalteparinem bylo randomizováno 203 nemocných, v obvyklém dávkovacím schématu (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících) s případnou redukcí dávky či přerušením léčby při poklesu počtu trombocytů či zhoršení renálních funkcí. Rivaroxaban užívalo rovněž 203 nemocných, v dávce 15 mg 2x denně po 3 týdny a poté 20 mg 1x denně, v celkové délce 6 měsíců, tato dávka byla přechodně snížena v případě zhoršení renálních funkcí. Léčba rivaroxabanem byla přerušena, pokud došlo k poklesu počtu trombocytů < 50 × 10<sup>9</sup>/l. Medián trvání léčby byl 5,8 měsíců ve skupině dalteparinové a 5,9 měsíců ve skupině rivaroxabanové. Nemocní byli sledováni až po dobu 24 měsíců, a to v intervalech 3 měsíců během prvního roku a poté v intervalech 6 měsíců.

## Výsledky

Byla použita analýza „intention to treat“ se zařazením 406 pacientů (z nich bylo 11 vyřazeno z různých důvodů na začátku studie a jen 216 nemocných dokončilo 6 měsíců studijní léčby, nejčastějším důvodem předčasného ukončení bylo úmrtí, a to v obou větvích studie).

Primárním výsledkem byl výskyt recidivy TEN, definované jako proximální HŽT, symptomatická či incidentální PE, ale také trombóza v jiných lokalizacích – trombóza podklíčkové, jaterní či dolní duté žíly. Kumulativní výskyt recidivy TEN po 6 měsících byl 11 % ve skupině dalteparinové a 4 % ve skupině rivaroxabanové (HR 0,43; 95% CI 0,19-0,99). Co do typu recidivy, v obou větvích nebyl významný rozdíl ve srovnání výskytu HŽT, PE či trombózy v jiné lokalizaci, ve skupině dalteparinové bylo výrazně více incidentální PE. Prediktory recidivy TEN v obou skupinách byla lokalizace tumoru (nejvyšší riziko recidivy TEN měli nemocní s karcinomem pankreatu a žaludku; poté s karcinomem plic, lymfomem, gynekologickými nádory a tumory močového měchýře; vyšší riziko také bylo spojeno se symptomatickou TEN oproti incidentální).

Sekundárním sledovaným výsledkem byly ukazatele bezpečnosti.

- Kumulativní výskyt závažného krvácení po 6 měsících byl po rivaroxabanu nevýznamně zvýšen – dalteparin versus rivaroxaban – 4 % versus 6 % (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96). Převládalo krvácení z GIT, nedošlo ke krvácení v oblasti centrálního nervového systému (CNS).
- CRNMB bylo významně častější po rivaroxabanu – 13 % versus 4 % po dalteparinu (HR 3,76; 95% CI 1,63–8,69), většina těchto krvácení byla z GIT či urotraktu.
- Během 6 měsíců zemřelo celkem 104 pacientů, ve skupině dalteparinové 56 a ve skupině rivaroxabanové 48.

**Limitace a přednosti studie:** Studie SELECT-D měla stejně jako HOKUSAI-VTE Cancer design „open-label“, byla však svým rozsahem

menší. Nábor probíhal pomaleji, než autoři předpokládali; původně bylo zamýšleno zařadit vyšší počet pacientů. Během studie byla z bezpečnostních důvodů změněna vyřazovací kritéria (resp. přestali být zařazováni nemocní s karcinomem jícnu či gastroesofageálního spojení). Jako přínosný detail lze hodnotit, že do hodnocení primárního výsledku byly zahrnuty i trombózy v jiných lokalizacích.

**Studie extendované léčby rivaroxabanem (SELECT-D: 12 m):** Již při zahájení studie SELECT-D bylo v plánu u části pacientů provést po dokončení 6 měsíců navazující studii s extenzí léčby po dalších 6 měsících. Měli být zařazeni nemocní buď se vstupní PE nebo s HŽT, pokud na kontrolní sonografii byla zjištěna reziduální trombotická okluze. Tito měli být randomizováni k další léčbě buď rivaroxabanem nebo placebem. Nicméně nábor do této pokračující studie probíhal pomalu a byl předčasně ukončen, zařazeno bylo jen 92 pacientů. V prvních 6 měsících studie SELECT-D zemřelo 25 % pacientů a u možných kandidátů pokračující studie jistě proběhla ze strany ošetřujících kliniků určitá selekce. Výsledky studie SELECT-D: 12 m sice prokázaly redukci rizika recidivy TEN při léčbě rivaroxabanem oproti placebo (4 % versus 14 %; HR 0,32, 95% CI 0,06–1,58), avšak bez statistické významnosti. Závažné krvácení a CRNMB bylo 0 % a 0 % na placebo; 5 % a 4 % na rivaroxabanu (11).

## Studie s apixabanem

### ADAM-VTE

Tato rovněž menší studie probíhala v USA od listopadu 2015 do října 2017 a výsledky byly publikovány v roce 2020 (12). Bylo zařazeno 300 nemocných.

Design studie a zařazovací kritéria – viz tabulka 1.

**Vyřazovací kritéria:** opět zahrnují věk < 18 let; očekávanou délku přežití ≤ 60 dní; hodnotu ECOG ≥ 3; jaterní či renální insuficienci; aktivní krvácení; počet trombocytů < 50 × 10<sup>9</sup>/l; zahájení antikoagulační medikace již před vstupem do studie (resp. před > 7 dny); předchozí selhání antikoagulace; HIT v minulosti; graviditu; užívání silných induktorů CYP 3A4.

**Podávaná medikace:** 142 nemocných užívalo dalteparin (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících) s případnou úpravou dávky při výrazné změně váhy (> 10%), při poklesu kreatininové clearance na 15–30 ml/min (při poklesu < 15 ml/min byl dalteparin přechodně vynechán až do úpravy stavu). K léčbě apixabanem bylo randomizováno 145 nemocných, a to v dávce 10 mg 2× denně po 7 dní a poté 5 mg 2× denně po 6 měsících, s případnou redukcí dávky na 2,5 mg 2× denně při nutnosti užití silných inhibitorů CYP 3A4 či Pgp. Dávky dalteparinu i apixabanu byly sníženy na profylaktické při poklesu počtu trombocytů na 25–50 × 10<sup>9</sup>/l a oba léky byly vynechány při snížení < 25 × 10<sup>9</sup>/l. Léčba byla rovněž přerušována na nezbytnou dobu v případě nutnosti invazivních výkonů. Medián trvání léčby byl 5,65 měsíců u dalteparinu a 5,78 měsíců u apixabanu. Pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců v měsíčních intervalech.

### Výsledky

Na rozdíl od předchozích 2 studií, v této byl primárním výsledkem výskyt závažného krvácení a studie byla zaměřena na průkaz superiority apixabanu. Výskyt závažného krvácení byl nízký – 0 ve skupině apixabanové a 1,4 % ve skupině dalteparinové.

Sekundární sledovaný výsledek, resp. výskyt recidivy TEN, byl signifikantně snížen při léčbě apixabanem – 0,7 % oproti 6,3 % při dalteparinu (HR 0,099; 95% CI 0,013–0,780). Hodnocen byl i výskyt arteriální trombózy, ten tvořil 0,7 % v obou skupinách.

**Tab. 4.** Lokalizace závažného krvácení ve studiích srovnávajících DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

	HOKUSAI-VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	Edoxaban n = 522	Dalteparin n = 524	Rivaroxaban n = 203	Dalteparin n = 203	Apixaban n = 145	Dalteparin n = 142	Apixaban n = 576	Dalteparin n = 579
Závažné krvácení, n (%)	33 (6,3)	17 (3,2)	11	6	0	2	22 (3,8)	23 (4,0)
Fatální, n	0	2	0	0	0	0	0	2
Intrakraniální, n	2	4				1	0	2
Intraspinalní							0	1
Perikardiální							1	0
Plicní							1	1
Horní dýchací cesty							1	2
GIT, n	20  horní 17 dolní 3	6  horní 3 dolní 3	jícen 3 žaludek 2 dolní GIT 1  neznámý zdroj 2	jícen 1 žaludek 3 dolní GIT 0  neznámý zdroj 0			11  horní GIT 5 dolní GIT 6	10  horní GIT 6 dolní GIT 4
Urogenitální, n	5	0	Hematurie 1				4	1
Abdominální							1	0
Retroperitoneální						1	0	1
Intraartikulární							0	1
Svalové							0	2
Kožní							1	1
Jiné	6	7	2	2				
Neurčené lokalizace							2	2

DOAC – přímá orální antikoagulační; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc; GIT – gastrointestinální trakt

Výskyt CRNMB byl 6,2 % po apixabanu a 4,2 % po dalteparinu.

Hodnocena byla také kvalita života, ta byla významně lepší u pacientů na apixabanu. Léčbu dalteparinem přerušilo 22 nemocných, apixabanem 6 nemocných.

Během studie došlo k úmrtí v 16 % v apixabanové skupině a 11 % v dalteparinové. Rozdíl nebyl statisticky významný a úmrtí nebyla v souvislosti ani s recidivou TEN ani s krvácením.

**Limitace a přednosti studie:** Studie byla poměrně malá, výskyt závažného krvácení i recidivy TEN byl menší než očekávaný a 6 % pacientů bylo ztraceno ze sledování. Bylo zařazeno méně nemocných s karcinomem horní části GIT než ve studii HOKUSAI-VTE Cancer, takže výsledky nejsou zcela porovnatelné.

Studie poskytla data o použití DOAC v onkologii i při trombózách v jiných lokalizacích a také o periprocedurální úpravě antikoagulační léčby. Důležitým přínosem bylo také zhodnocení kvality života v obou léčebných větvích.

## CARAVAGGIO

Jedná se o velkou a zatím poslední v řadě randomizovaných studií porovnávajících DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou. Nábor pacientů probíhal od dubna 2017 do poloviny loňského roku, se zařazením celkem 1170 pacientů, výsledky byly publikovány v dubnu 2020 (13).

**Design studie a zařazovací kritéria** – viz tabulka 1.

**Vyřazovací kritéria** byla jen lehce odlišná než v předchozích studiích – tromboektomie, implantace kaválnímu filtru, trombolýza; podávání antikoagulační léčby z jiné indikace či zahájení antikoagulační léčby již před randomizací; očekávaná doba dožití < 6 měsíců; hodnota ECOG 3–4; závažné jaterní poškození; nekontrolovaná hypertenze; bakteriální endokarditis; aktivní krvácení či kontraindikace antikoagulační léčby; kreatininová clearance < 30 ml/min; počet krevních destiček < 75 × 10<sup>9</sup>/l; hemoglobin < 80 g/l; anamnéza HIT; ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce; současné užívání thienopyridinů, ASA > 165 mg, duální antiagregační medikace, silných inhibitorů či induktorů CYP3A4 či Pgp; nedávná operace mozku, páteře či očí.

**Podávaná medikace:** k léčbě apixabanem bylo randomizováno 576 (10 mg 2× denně po 7 dní a poté 5 mg 2× denně po 6 měsících), k dalteparinu 579 nemocných (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících). Přerušeni léčby bylo možné z důvodů invazivních výkonů či poklesu počtu trombocytů pod 50 × 10<sup>9</sup>/l. Medián trvání léčby byl 178 dní u apixabanu a 175 u dalteparinu. Pacienti byli kontrolováni za 1, 3, 6 a 7 měsíců od randomizace.

## Výsledky

Jako primární ukazatel účinnosti byl hodnocen výskyt recidivy TEN (definovaná jako symptomatická či incidentální proximální HŽT dolní končetiny, symptomatická HŽT horní končetiny, symptomatická, incidentální či fatální PE) během 6 měsíců. Recidiva TEN byla méně častá po apixabanu, statisticky však nevýznamně (HR 0,63; 95% CI 0,37–1,07 – prokázána noninferiorita).

Primárním ukazatelem bezpečnosti byl výskyt závažného krvácení, tento se významně nelišil ve skupině apixabanové oproti dalteparino-

vé – 3,8 % versus 4,0 % (HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69), přičemž závažné krvácení z GIT se vyskytlo v 1,9 % versus 1,7 %.

Sekundárním výsledkem byl složený ukazatel recidivy TEN a závažného krvácení, v tomto opět nebyl významný rozdíl – apixaban versus dalteparin 8,9 % versus 11,4 % (HR 0,70; 95% CI 0,45–1,07). CRNMB se vyskytlo v 9 % versus 6 % (HR 1,42; 95% CI 0,88–2,30); ve skupině apixabanové se jednalo převážně o krvácení z urogenitálního traktu a horních cest dýchacích. CRNMB z GIT po apixabanu bylo sice častější, avšak statisticky nevýznamně. Počet úmrtí v obou skupinách se také významněji nelišil – 23,4 % versus 26,4 % (v naprosté většině příčina souvisela s onkologickým onemocněním – v 85,2 %, resp. v 88,2 %).

**Analýza podskupin:** V podskupině pacientů mladších než 65 let byla účinnost apixabanu podstatně vyšší než dalteparinu (recidiva TEN v 3,5 % versus 12,9 %; p = 0,0065).

**Limitace a přednosti studie:** Jako u předchozích studií, i zde byl ze zřejmých důvodů zvolen design „open-label“. Krvácení z GIT nebylo předem specifikováno jako sledovaný cíl. Vyřazení byli pacienti s tumory mozku, s mozkovými metastázami a akutní leukémií, na tyto diagnózy nelze tedy výsledky vztahovat.

Předností je, že byli zahrnuti pacienti s širokou škálou onkologických diagnóz, převážně v pokročilém stadiu; rovněž s širokým spektrem protinádorové léčby. Přibližně 1/3 nemocných měla nádor GIT.

## Doporučení odborných společností

Na nová data rychle zareagovaly mezinárodní odborné společnosti aktualizací doporučení v roce 2018 a 2019 (14–16).

Oproti předchozím doporučením (jednoznačně zdůrazňujícím preferenci LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou) jsou nyní jako lék volby uváděna rovněž DOAC s tím, že zvláštní důraz je kladen na:

- individualizaci léčby a respektování přání pacienta,
- volbu DOAC především u nemocných s nízkým rizikem krvácení,
- zhodnocení možných interakcí DOAC s probíhající onkologickou léčbou,
- preferenci LMWH u pacientů s vysokým rizikem krvácení a zejména v případě lumenálního nádoru GIT, nádorů urogenitálního traktu s předpokládaným rizikem krvácení, přítomnosti cystostomie či nefrostomie, aktivní slizniční patologie GIT (duodenální vřed, gastritis, esofagitis, colitis).

Autoři uvedených dokumentů z let 2018 a 2019 zdůraznili, že zatím pouze edoxaban a rivaroxaban mají data o porovnání s LMWH z randomizovaných studií.

Je pravděpodobné, že také nově publikovaná studie CARAVAGGIO nyní ovlivní odborná doporučení a následně i naše klinické rozhodování. V další verzi aktualizovaných doporučení bude jistě jako volba zmíněn i apixaban. Ukazatele účinnosti i bezpečnosti byly příznivé, výskyt závažného krvácení srovnatelný s LMWH, a to včetně krvácení z GIT i při poměrně velkém zastoupení tumorů GIT ve studii.

Jistě bude třeba velké opatrnosti při lokalizaci tumoru v horní části GIT (těch byl ve studiích jen malý podíl). U všech DOAC je nutno pomyslet na riziko krvácení z urogenitálního traktu (častá příčina CRNMB). Nedostatek informací máme o typech malignit, které byly ve studiích zastoupeny jen málo či vůbec, např. hematoonkologická onemocnění,

tumory mozku aj. Detaily o zastoupení jednotlivých typů malignit a o lokalizaci závažného krvácení ukazují tabulky 3 a 4.

Dále musíme mít na zřeteli lékové interakce (zejména současnou léčbu induktory nebo inhibitory CYP3A4 či Pgp).

Nemáme ani důkazy o bezpečnosti DOAC u pacientů vyřazených z náboru do studie, tedy např. se závažnější insuficiencí jater nebo ledvin, s těžší trombocytopenií či anémií, se zvýšeným rizikem krvácení. Problémem bude i použití DOAC v případě omezení či nemožnosti perorální léčby (nauzea, zvracení, mucositis, stavy po operacích na GIT) (17).

## LITERATURA

1. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100 (10): 3484–3488.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133(6 Suppl): 454S–545S.
3. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013; 122(14): 2310–2317
4. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–352.
5. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med*. 2005; 19(3): 197–201.
6. van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, Barrios D, Morillo R, Cannegieter SC, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(1): 74–79.
7. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615–624.
8. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res*. 2020; 185: 13–19.
9. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11): 1866–1874.
10. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2017–2023.
11. Marshall A, Levine M, Hill C, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12 m). *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 905–915.
12. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(2): 411–421.
13. Agnelli G, Becattini C, Meyer G. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 23; 382(17): 1599–1607.
14. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(9): 1891–1894.
15. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520.
16. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): e566–e581.
17. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open*. 2020; 5(1): e000610. doi:10.1136/esmoopen-2019-000610.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### JAK NA RADIODIAGNOSTIKU NEMOCÍ PLIC

Jaroslav Polák, Martina Vašáková

Zobrazovací metody, jmenovitě radiodiagnostika, jsou zásadním pomocníkem v rychlé diagnostice plicních nemocí a alespoň základní znalostí radiologického zobrazení hrudníku by měl být vybaven každý lékař. Pneumologové, jakožto odborníci věnující se nemocem plic diagnosticky a léčebně, by pak měli být vybaveni znalostmi mnohem podrobnějšími. Nic na tom nemění fakt, že na precizní diagnostice hrudníku se pak podílejí jak pneumologové, tak radiologové. Základem radiodiagnostického zobrazení hrudníku, které je obvykle rychle a všude dostupné, je prostý skiagram hrudníku, který by měl být proveden optimálně ve dvou projekcích, zado-přední a bočné. Skiagram vždy nepostačuje, a to zejména při diagnostice nádorů a difuzních plicních procesů, kde si velmi často musíme pomoci výpočetní tomografií hrudníku, případně magnetickou rezonancí, které poskytují podstatně lepší rozlišení charakteristiky, umístění a rozsahu lézí.

Mimořádná publikace, která již delší dobu na českém trhu chyběla. MUDr. Jaroslav Polák, DrSc., je nestorem české radiodiagnostiky plic a prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., je dnes nejvlivnější česká expertka v oblasti pneumologie. Maxdorf 2020, 184 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-635-1, Cena: 595 Kč, Formát: 154x230 mm, brožovaná

# Gastrointestinální a jaterní projevy nemocí přenášených klíšťaty

Mária Budzáková<sup>1</sup>, Jan Trna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní oddělení Nemocnice Boskovice

<sup>2</sup>Gastroenterologické oddělení MOÚ Brno

V rámci diferenciální diagnostiky gastrointestinálních (GIT) a jaterních potíží je pouze výjimečně zvažována jejich příčinná souvislost s chorobami přenášenými klíšťaty. Vzhledem k tomu, že Česká republika patří pro řadu těchto chorob mezi endemické oblasti, je nutné při GIT potížích nejasné etiologie zvažovat i tuto možnost. Tento článek popisuje GIT a jaterní projevy chorob v České republice častých (především lymeská borrelióza, méně ehrlichioza a tularémie) a dále zmiňuje i choroby typické spíše pro jiné geografické oblasti (horečka Skalických hor, Koloradská klíšťová horečka, recidivující horečka přenášená klíšťaty, Q horečka a babesióza). Lymeská borrelióza vyvolává nespecifické GIT potíže relativně často, často též vede k elevaci funkčních jaterních testů (JT). Jak GIT, tak jaterní postižení může výjimečně probíhat dramaticky, obecně je však prognóza při antibiotické terapii dobrá. Lymeská borrelióza by tudíž měla být součástí diferenciální diagnózy u pacientů z endemických oblastí výskytu klíšťat, s elevací JT, nevysvětlitelných dyspeptických potíží, a to bez ohledu na přítomnost erythema migrans. Ehrlichioza by měla být zvažována především v rámci diferenciální diagnostiky akutního febrilního onemocnění s GIT symptomy (především průjmy), zejména pokud je přítomna leukopenie/trombocytopenie a/nebo elevace aminotransferáz. Na tularémii je potřeba pomýšlet jako vzácnou příčinu nejasné cholestatické hepatopatie, zvláště u pacientů s anamnézou přisátí klíštěte. Obecně lze poukázat na nutnost důkladného odběru anamnézy, včetně cíleného dotazu na přisátí klíštěte, i v případě tak zdánlivě nesouvisejících potíží, jako jsou GIT a jaterní symptomy.

**Klíčová slova:** babesióza, Koloradská klíšťová horečka, ehrlichioza, horečka Skalických hor, jaterní choroby, lymeská borrelióza, příznaky, Q horečka, recidivující horečka přenášená klíšťaty, trávicí trubice, tularémie, symptomy.

## Gastrointestinal and hepatic symptoms of tickborne diseases

While investigating patients with gastrointestinal (GI) and/or hepatic symptoms, tickborne diseases are only rarely considered to be the cause. However, the Czech Republic is an endemic region for several of tickborne diseases and, therefore, they should be a part of differential diagnosis of GI symptoms of unknown origin. This article describes GI and hepatic symptoms of several tickborne diseases – Lyme disease, ehrlichiosis, Rocky mountain spotted fever, tularemia, Colorado tick fever, tickborne relapsing fever, Q fever and babesiosis. GI and hepatic symptoms are quite common in Lyme disease patients. The prognosis is generally favourable with antibiotics treatment, however, serious courses have been described. Lyme disease should be a part of differential diagnosis of liver tests elevation and GI symptoms in patients from endemic regions regardless erythema migrans presence. Ehrlichiosis should be a part of differential diagnosis of acute febrile illness with GI symptoms especially in the presence of leukopenia/thrombocytopenia and/or liver tests elevation. Tularemia should be considered as a rare etiology of cholestatic hepatopathy and a history of a tick bite. In general, the importance of careful patient interviewing, including the history of a tick bite, can be highlighted also as a part of investigation of patients with seemingly unrelated GI and/or hepatic symptoms.

**Key words:** babesiosis, Colorado tick fever, ehrlichiosis, gastrointestinal diseases, hepatic diseases, Lyme disease, Q fever, Rocky mountain spotted fever, tick-borne relapsing fever, tularemia, symptoms.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D., jan.trna@seznam.cz

Gastroenterologické oddělení MOÚ, Žlutý kopec 543/7, 602 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 232–235

Článek přijat redakcí: 15. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2019

## Úvod

V rámci diferenciální diagnostiky gastrointestinálních (GIT) a jaterních potíží etiologicky obvykle zvažujeme běžná infekční agens, idiopatické střevní záněty, malabsorpční stavy, nádory, komplikace léčby antibiotiky či jinými léky a řadu dalších možností. Existují však infekční onemocnění, která primárně nejsou spojena s postižením gastrointestinálního traktu, ale přesto jej relativně často negativně ovlivňují. Mezi tyto choroby, které bývají při diferenciální diagnostice GIT potíží opomíjeny, patří i nemoci přenášené klíšťaty. Tímto přehledovým článkem bychom chtěli připomenout, že v případě nejasných GIT potíží u lidí žijících nebo procházejících endemickými oblastmi (zejména s anamnézou přisátí klíštěte), bychom měli zvažovat i možnost nemocí přenášených klíšťaty. Pokud jsou tyto potenciálně závažné nemoci zjištěny brzy, lze je účinně léčit a předejít chronickým potížím a případně i smrti.

Klíšťata prokazatelně přenáší celou řadu virových, protozoálních a bakteriálních chorob. V této publikaci se zmíníme o 8 z nich, které jsou v různé míře spojeny s GIT či jaterními projevy. Blíže tak budou popsány GIT a jaterní projevy lymeské borreliózy, ehrlichiozy, horečky Skalisticých hor (Rocky mountain spotted fever – RMSF), tularémie, Koloradské klíšťové horečky (Colorado tick fever – CTF), recidivující horečky přenášené klíšťaty (tick-borne relapsing fever – TBRF), Q horečky a babesiozy. Souhrn četností GIT a jaterních symptomů u jednotlivých chorob je uveden v Tab. 1.

## Lymeská borrelióza

Jedná se o onemocnění, jehož původcem jsou bakterie rodu *Borrelia*. Vyskytuje se především v oblasti mírného pásma severní polokoule. Česká republika (ČR) je svým geografickým charakterem velmi vhodným biotopem pro výskyt nejčastějšího typu přenašeče – klíštěte *Ixodes ricinus*. Z onemocnění přenášených klíšťaty proto dominuje právě lymeská borrelióza (LB), jejíž výskyt navíc dle některých zdrojů stoupá (1).

Zastoupení gastrointestinálních příznaků u LB je variabilní, údaje z ČR nejsou k dispozici, jejich četnost a souvislost s LB je navíc v běžné klinické praxi pravděpodobně podceňována. Dle údajů získaných ve Spojených státech amerických (USA) (studie zahrnující 314 pacientů v časném stadiu borreliózy) jsou nespecifické GIT potíže časté – anorexie byla přítomna u 23 % pacientů, nauzea u 17 %, vomitus u 10 %, bolesti břicha u 8 %, hepatomegalie byla detekována u 5 % pacientů s časnou LB, splenomegalie pak u 6 % a průměrem trpěla 2 % pacientů

s LB (2). Kazuisticky jsou popsány i případy poruchy pasáže charakteru pseudoobstrukce refrakterní ke konzervativní léčbě, kdy po komplexním vyšetření byla diagnostikována lymeská neuroborrelióza a stav odezněl po cílené antibiotické terapii (3).

Relativně často nacházíme při LB laboratorní známky hepatopatie. Elevace JT bývá přítomna dle některých studií u 10–27 % pacientů (4). V další studii hodnotící 115 pacientů s LB mělo gastrointestinální symptomy 30 % pacientů, elevaci alespoň jednoho JT 40 % pacientů, s nejčastější elevací gamaglutamyltransferázy (GGT) (28 % pacientů) a alaninaminotransferázy (ALT) (27 % pacientů) (5). Podobně vysoké procento (43,2 %) pacientů s LB a elevovanými JT prokázala i studie publikovaná v roce 2014 (6). Abnormální nálezy JT jsou spojené spíše s diseminovanou formou LB než u lokalizované formy (66 % vs. 34 %) (5). Prognóza těchto pacientů je při správné antibiotické terapii dobrá. JT dle studií s follow-up pacientů klesají během 2–4 týdnů od zahájení léčby (5, 7). Nicméně byly popsány i případy těžkého fatálního poškození jater (8).

Použitelnost výše uvedeného v podmínkách ČR je komplikovaná nedostatkem recentních dat a především dat z Evropy. Zatímco v USA je původcem LB především *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, tak v Evropě jsou nejčastějšími původci *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* je ve studiích z Evropy uváděna většinou jako 3. nejčastější (9, 10). Řada studií prokazuje poněkud odlišný klinický obraz LB v závislosti na vyvolávajícím agens, nicméně klinické projevy se mezi jednotlivými podtypy výrazně překrývají (11, 12). Data zabývající se rozdíly v četnosti postižení GIT a jater mezi jednotlivými podtypy borrelií pak v moderní literatuře chybí úplně a tato oblast je tudíž potenciálně vhodnou oblastí výzkumu. Dalším teoreticky možným vysvětlením rozdílů v četnosti GIT a jaterních projevů mezi USA a Evropou by mohla být koinfekce borreliemi a ehrlichie. Nicméně množství klíšťat infikovaných ehrlichie a stejně tak množství klíšťat s duální a vícečetnou nákazou kolísá jak v Evropě, tak v USA v jednotlivých studiích ve velmi širokém rozmezí a nelze jednoznačně říci, že by tato situace byla zásadně častější v USA (13–15).

Patogeneze poškození jater u pacientů s LB představuje souhrn přímé jaterní invaze spirochetou a imunologických odpovědí. Bylo prokázáno, že *Borrelia burgdorferi* proniká cévními endotelovými buňkami in vitro (16), spirochety byly prokázány v jaterních sinusoidách a parenchymu jater (17). K pokračujícímu jaternímu poškození může vést zkřížená imunologická reakce mezi antigenními

**Tab. 1.** Souhrn četnosti GIT a jaterních symptomů u jednotlivých chorob, upraveno podle (20)

Manifestace	LB	Ehrlichioza	RMSF	Tularémie	CTF	TBRF	Q horečka	Babesioza
Nechutenství	+	++	+	+	+	+	+	+
Nauzea	+	++	++	++	++	+++	++	+
Zvracení	+	++	++	++	++	+++	++	+
Bolest břicha	+	++	++ až +++	++	+	++	+	+
Průjem	+	++	++	++ až +++	+	+ až ++	++	+
Hepatomegalie	vzácně	+ až ++	+	+ až ++	vzácně	+	+	+
Splenomegalie	+	+ až ++	+	+ až ++	vzácně	vzácně až +	+	+
Ikterus	+	+++	+	+	+	+	+	+ až ++
Zvýšený bilirubin	+	+++	+ až ++	+	+	+	+ až ++	++ až +++
Zvýšená ALT	++	++++	++ až +++	++	+	++	++	+

(LB – lymeská borrelióza, RMSF – horečka Skalisticých hor, CTF – Koloradská horečka, TBRF – Recidivující horečka přenášená klíšťaty), upraveno podle (13, 20)

komponentami borrelií a hepatocytů (18). Vzácně může LB vyústit v granulomatózní hepatitidu (19). Popsaný případ dokumentuje rozvoj dyspepsií a histologicky verifikované granulomatózní hepatitidy s nálezem spirochet v jaterní tkáni u pacientky s dlouhodobě neléčenou LB. Podle některých autorů je zapříčiněno borreliovou infekcí asi 10 % všech hepatocelulárních lézí, považovaných za infekční hepatitidy sérologicky nezařaditelné.

Diagnóza LB by měla být součástí diferenciální diagnózy u pacientů z endemických oblastí výskytu klíšťat a s elevací JT, nevysvětlitelných dyspeptických potíží, a to bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost erythema migrans (20).

## Ehrlichioza

Do diferenciální diagnostiky nemocí přenášených klíšťaty přibyla v ČR v posledních letech ehrlichioza. Je způsobena dvěma typy bakterií – rickettsií. Jednou z nich je *Ehrlichia chaffeensis*, která vede k postižení monocytů, hovoříme pak o lidské monocytární ehrlichioze, a druhou je *Anaplasma* (dříve *Ehrlichia*) *phagocytophila* vyvolávající lidskou granulocytární ehrlichiozu. Jsou zaznamenány případy pacientů se souběžným nálezem borrelií a ehrlichii. Onemocnění se projevuje chřipkovými příznaky, artralgiemi, myalgiemi, někdy kožními projevy, případně průjemem či lymfadenopatií (21). Laboratorně bývají zvýšené sérové aminotransferázy (přítomno až u 80 % pacientů) a pancytopenie (22). GIT potíže jsou většinou nespecifické a zahrnují nauzeu, zvracení, průjmy (u asi 10 % pacientů, může být i primárním projevem) a bolesti břicha (20, 23). Potíže většinou odeznívají bez následků, nicméně byly popsány i případy s vážným GIT krvácením a úmrtím v souvislosti s trombocytopenií (24). Též byly popsány případy hepatopatie progredující až do stadia jaterního selhání, upravujícího se až po cílené antibiotické terapii (25).

Na patogenezi poškození jater se podílí proliferace bakterií v hepatocytech vedoucí k přímému poškození a sekundárně též další poškození stimulací imunologických a nespecifických zánětlivých mechanismů. Spektrum histologického poškození kolísá od fokální jaterní nekrózy až po tvorbu granulomů a cholestatickou hepatitidu (26).

V endemických oblastech by ehrlichioza měla být součástí diferenciální diagnostiky akutního febrilního onemocnění s GIT symptomy (především průjmy), zejména pokud je přítomna leukopenie/trombocytopenie a/nebo elevace aminotransferáz. Progresi k multiorgánovému selhání a smrti lze předejít včasným klinickým podezřením a včasnou léčbou doxycyklinem (20).

## Horečka Skalistých hor (Rocky mountain spotted fever – RMSF)

RMSF je nejčastější rickettsiální onemocnění v Severní a Střední Americe (27). Původcem je bakterie *Rickettsia rickettsii* a přenašečem jsou klíšťata *Dermacentor variabilis* a *Dermacentor andersoni*. Bývá považována za rickettsiální chorobu s nejtěžším průběhem, která může končit fatálně (28). Choroba se v prvních dnech manifestuje dokonce častěji gastrointestinálními symptomy, než typickou vyrážkou (tmavá, někdy až krvavá, začínající na zápěstích a kolem kotníků a postupně se šířící po celém těle), která dala chorobě jméno. GIT obtíže jsou přítomny u asi 80 % pacientů a zahrnují

nevolnost, zvracení, průjem (asi u 1/3 případů, může se jednat o první příznak) a bolest břicha. Potíže bývají výrazné a náhlé, a jsou proto popsány i případy, kdy došlo k záměně za akutní apendicitidu či akutní cholecystitidu (29). U některých pacientů došlo k masivnímu krvácení do horního GIT (30). Laboratorně bývá přítomna elevace aminotransferáz a ojedinele ikterus, který lze považovat za prediktor nepříznivého průběhu choroby (31). Prokazatelně bývá i postižení pankreatu a projevy vaskulitidy (32).

Nejpravděpodobnějším patofyziologickým mechanismem, kterým RMSF vede k poškození GIT, je poškození nervových zakončení v GIT a vaskulitida vedoucí k ischemizaci tkání GIT (33). V játrech mohou rickettsie infikovat endoteliální výstelku, jaterní sinusoidy a portální systém, ale neinvadují do hepatocytů – histologický nález pak odpovídá mírné fokální hepatitidě a periportálnímu zánětu. V případech fulminantní RMSF může aktivně rostoucí rickettsie vést k rozsáhlé destrukci jaterního vaskulárního systému vedoucí až k jaternímu selhání (34).

Na RMSF nutno myslet u febrilních pacientů z endemické oblasti, s cefaleou a GIT potížemi a též u pacientů se symptomy náhlé příhody břišní, u kterých není nalezena její jasná příčina. Pacient si nemusí být vědom přísátí klíštětem a v prvních dnech nemusí být přítomna vyrážka. Podezření na tuto diagnózu může podpořit nález suspektní vaskulitidy. Pro zlepšení prognózy pacientů je zásadní včasné zahájení antibiotické terapie v průběhu prvních dnů, kdy však není na tuto chorobu často pomýšleno (35). Úmrtnost je i při včasné terapii signifikantní – udávaná okolo 7 % (28).

## Tularémie

Tularémie je choroba způsobená bakterií *Francisella tularensis*. Nemoc je rozšířena po celé severní polokouli mezi 30. a 70. rovnoběžkou a cesty nákazy pro člověka představují jednak klíšťata a jednak kontakt se zvířaty – především zajíci (36). Z GIT příznaků této nemoci mohou být přítomny anorexie, nevolnost, zvracení, průjmy, vzácně krvavé s dokumentovaným fatálním průběhem na podkladě střevní nekrózy (37). Hepatopatie je vcelku častá – v 75 % jsou mírně až středně zvýšené hladiny aminotransferáz, v průběhu času se může rozvíjet hepatosplenomegalie (20). V těžších případech může být přítomen ikterus (38), vzácně ascites, cholangioitida a jaterní absces (39).

Histologicky bývají nalézány nekrotické změny s dilatací sinusoidů a smíšeným zánětlivým infiltrátem (38).

Na tularémii by se mělo pomýšlet jako na vzácnou příčinu nejasné cholestatické hepatopatie především u pacientů z endemických oblastí a s anamnézou přísátí klíštěte. Postižení jater při tularémii je obecně nejspíše poddiagnostikováno.

## Koloradská klíšťová horečka (Colorado Tick Fever – CTF)

Jedná se o febrilní onemocnění způsobené virem rodu Coltivirus. Endemická oblast je v západní části USA a přilehlých částech Kanady (40). Gastrointestinální projevy Koloradské klíšťové horečky nejsou výrazné. Pacienti si stěžují na nauzeu, zvracení, bolesti břicha. V sou-

boru 228 pacientů představovaly tyto dyspeptické potíže 20 % (41). V pozdním stadiu choroby se jako další komplikace může rozvinout jaterní poškození, nejspíše sekundárně ukládáním imunokomplexů (42). Celkově má většinou choroba benigní průběh s kompletní úpravou symptomů při podpůrné léčbě.

## Recidivující horečka přenášená klíšťaty (tick-borne relapsing fever – TBRF)

TBRF je způsobena spirochetami rodu *Borrelia*. Jedná se o odlišné druhy od těch, které způsobují lymeskou borreliózu. Endemickými oblastmi jsou Severní a Jižní Amerika, vzácně je však onemocnění hlášeno téměř celosvětově (20). Nespecifické gastrointestinální symptomy jsou časté – více než 70 % pacientů udávalo nauzeu a zvracení, v menší míře byly zastoupené průjemy, žloutenka, hepatosplenomegalie (43). Laboratorně je relativně častá trombocytopenie s krvácivými komplikacemi, které však nebyvají život ohrožující (44). *Borrelie* se množí v játrech a způsobují fokální nekrózu, která může progredovat až do fatálního jaterního selhání. U těhotných žen může být tato choroba příčinou potratu (45). Je nutné mít na paměti, že kvůli zkřížené sérologické reaktivitě může být TBRF falešně diagnostikována jako lymeská borrelióza (46).

## LITERATURA

- Janovská D Epidemiologická situace v České republice. In: Bartůněk P (ed). Lymeská borrelióza. 4. vydání. Praha: Grada Publishing 2013, 25–43.
- Steere AC, Bartholomew NH, Craft JE et al. The Early Clinical Manifestations of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76–82.
- Scheftel DF, Nordentoft T Intestinal Pseudoobstruction Caused by Chronic Lyme Neuroborreliosis. A Case Report. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 440–442.
- Kazakoff MA, Sinusas K, Macchia C Liver function test abnormalities in early Lyme disease. *Arch Fam Med* 1993; 2: 409–413.
- Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology* 1996; 23: 1412–1417.
- Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ et al. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. *PLoS One* 2014; 9: e93243.
- Massaroti EM, Luger SW, Rahn DW et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92: 396–403.
- Zanchi AC, Gingold AR, Theise ND et al. Necrotizing granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2629–2632.
- Stanek G, Strle F Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev* 2018; 42: 233–258.
- Derdáková M, Lencáková D Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann Agric Environ Med* 2005; 12: 165–172.
- Wang G, van Dam AP, Schwartz I et al. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 633–653.
- Stanek G, Reiter M The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 487–493.
- Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD et al. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 708–727.
- Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004539.
- Stuenkel S, Granquist EG, Silaghi C *Anaplasma phagocytophilum* – a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3: 31.
- Comstock LE, Thomas DD Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1989; 57: 1626–1628.
- Duray PH, Steere AC Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 65–79.
- Aberer E, Brunner C, Suchanek G et al. Molecular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue. *Ann Neurol* 1989; 26: 732–737.
- Middelweerd MJ, McClain SA, Bandoski C et al. Granulomatous hepatitis associated with chronic *Borrelia burgdorferi* infection: a case report. *Research* 2014; 1: 875.

## Q horečka

Toto onemocnění se nepřenáší přímo přísátím klíštěte, ale kontaktem s mlékem, močí nebo plodovou vodou infikovaných zvířat, požitím nebo vdechnutím aerosolů, které obsahují původce této choroby – kokobacil *Coxiella burnetii*.

Typickým gastrointestinálním projevem je jaterní poškození, často subklinické. Naopak leukopenie a trombocytopenie časté nejsou (47). Antibiotická terapie obvykle vede k normalizaci JT.

Histologicky je přítomna fokální hepatocelulární nekróza, v závažných případech i rozsáhlá nekróza a granulomy (48). Zvláštní histologický nálezy granulomů s fibrinovým kruhem a lipidovým centrem je relativně typický pro Q horečku, ačkoliv podobný obraz může být přítomen i u dalších chorob, jako např. infekční mononukleóza či Hodgkinův lymfom (49).

## Babesióza

Onemocnění s celosvětovým výskytem včetně České republiky je způsobené parazitem rodu *Babesia* (50). Projevuje se nespecifickými dyspeptickými potížemi jako nauzea, vomitus, anorexie, bolesti břicha, ojediněle je výskyt hepatosplenomegalie či lehké hyperbilirubinémie při hemolýze. U pacientů po splenektomii nebo jinak imunokompromitovaných pacientů je průběh závažnější včetně rozvoje multiorgánového selhání (51).

- Zaidi SA, Singer C Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1206–1212.
- Olano JP, Hogrefe W, Seaton B et al. Clinical manifestations, epidemiology, and laboratory diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis in a commercial laboratory setting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 891–896.
- Nutt AK, Raufman J Gastrointestinal and hepatic manifestations of human ehrlichiosis: 8 cases and a review of the literature. *Dig Dis* 1999; 17: 37–43.
- Gershel JC Human granulocytic ehrlichiosis presenting as abdominal pain. *Pediatrics* 2000; 106: 602–604.
- Wallace BJ, Brady G, Ackman DM et al. Human Granulocytic Ehrlichiosis in New York. *Arch Intern Med* 1998; 158: 769–773.
- Schiffman J, Haq M, Procopio F et al. Ehrlichiosis infection in a 5-year-old boy with neutropenia, anemia, thrombocytopenia, and hepatosplenomegaly. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 324–327.
- Ismail N, McBride JW Tick-Borne Emerging Infections: Ehrlichiosis and Anaplasmosis. *Clin Lab Med* 2017; 37: 317–340.
- Parola P, Paddock CD, Socolovschi C et al. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 657–702.
- Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD et al. Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999–2007. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86: 713–719.
- Walker DH, Henderson FW, Hutchins GM Rocky Mountain spotted fever: mimicry of appendicitis or acute surgical abdomen? *Am J Dis Child* 1986; 140: 742–744.
- Middleton DB Rocky Mountain spotted fever: gastrointestinal and laboratory manifestations. *South Med J* 1978; 71: 629–632.
- Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D et al. Risk factors for fatal outcome from rocky mountain spotted fever in a highly endemic area-Arizona, 2002–2011. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1659–1666.
- Gottlieb M, Long B, Koyfman A The Evaluation and Management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: a Review of the Literature. *J Emerg Med* 2018; 55: 42–50.
- Randall MB, Walker DH Rocky Mountain spotted fever: gastrointestinal and pancreatic lesions and rickettsial infection. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 963–967.
- Sahni A, Fang R, Sahni SK et al. Pathogenesis of Rickettsial Diseases: Pathogenic and Immune Mechanisms of an Endotheliotropic Infection. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 127–152.
- Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1118–1121.
- Zellner B, Huntley JF Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 146.
- Dienst FT Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc* 1963; 115: 114–1127.

Další literatura u autorů  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Sekundární prevence po akutním koronárním syndrómu

Ján Murín<sup>1</sup>, Jozef Bulas<sup>1</sup>, Ľudovít Gašpar<sup>1,4</sup>, Alexander Klabník<sup>2</sup>, Martin Wawruch<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Kardiologická ambulancia, Oravská poliklinika, Námestovo, Slovenská republika

<sup>3</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup>Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie Piešťany, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Pacienti po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu majú veľmi vysoké riziko recidívy podobných príhod. Po stabilizácii stavu akútneho ochorenia a prepustení pacienta domov je dôležité aplikovať chorému edukáciu o ochorení a ako recidíve predchádzať úpravou diéty a životného štýlu aj liečbou prítomných kardiovaskulárnych rizikových faktorov/ochorení, t.j. hypertenzie, dyslipidémie, diabetu event. stabilizáciou iných kardiovaskulárnych ochorení. Do liečby patrí antiagregačná liečba (často duálna, ak po perkutánnej koronárnej intervencii sa použil aj koronárny stent), liečba blokátormi RAAS, betablokátormi a statínmi (silnými ako atorvastatin a rosuvastatin v najvyššej tolerovanej dávke). Avšak objavujú sa i ďalšie rizikové faktory, kde osobitne patrí aj vaskulárna inflamácia. Stáva sa už ďalším rizikovým faktorom, sú už aj prvé úspešné klinické štúdie ako inflamáciu blokať a tomuto novému faktoru venujeme tiež pozornosť. Dobrou sekundárnou kardiovaskulárnou prevenciou vieme ohromne zlepšiť prognózu postihnutých.

**Kľúčové slová:** akútne koronárne syndróm, kardiovaskulárne rizikové faktory, sekundárna kardiovaskulárna prevencia, vaskulárna inflamácia.

## Secondary prevention after acute coronary syndrome

Patients suffering acute coronary syndrome have a very high risk for a repeated syndrome. After stabilization of acute coronary syndrome and discharge of a patient it is important to educate the patient how to prevent it in the future (dietary and life style changes), but treatment of all cardiovascular risk factors/diseases, as hypertension, dyslipidemia, diabetes but stabilization of all cardiovascular diseases is also important. Important is also antithrombotic treatment (mostly double antiplatelet treatment when percutaneous coronary intervention was used with a coronary stents), RAAS blockers, betablockers and statins (strong as atorvastatin and rosuvastatin in the highest possible dose). There are also new risk factors, and vascular inflammation belongs here. We have nowadays also some successful clinical studies how to block inflammation and how to use this treatment. A good secondary cardiovascular prevention is able to improve enormously prognosis of these patients

**Key words:** acute coronary syndrome, cardiovascular risk factors, secondary cardiovascular prevention, vascular inflammation.

## Úvod

Pacienti, ktorí prekonajú epizódu akútneho koronárneho syndrómu (AKS), majú vždy vysoké riziko pre recidívu ischemických kardiovaskulárnych (KV) príhod, a každá takáto príhoda máva obvykle vysoký potenciál byť príhodou fatálnou (1–7). Zvýšená predispozícia k aterotrombotickým príhodám zvykne perzistovať mnoho rokov (možno i natrvalo) (8–11),

a poukazuje to na skutočnosť, že patologický biologický KV stav spomínaných rekurentných príhod sa podstatne odlišuje od stabilnej formy ischemickej choroby srdca (IChS), kde pacienti neprekonali v minulosti ischemickú koronárnu príhodu. A to je súčasne i dôvodom pre spustenie dlhodobej sekundárnej medikamentózne prevencie pacientom po prekonaní AKS, keďže tvoria veľmi rizikovú skupinu chorých i po AKS príhode.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 236–241

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2019

Boli očekávání, že zlepšíme prognózu pacientov s ICHS využitím revaskularizačnej liečby (perkutánou koronárnou intervenciou – PKI) vo všetkých miestach koronárných stenóz, ale zatiaľ sa to významnejšie nepotvrdilo v porovnaní s medikamentóznou liečbou, ale s výnimkou ošetrovania „upchatej“ koronárnej artérie“ pri AKS (12–17). Istý progres v intrakoronárnom zobrazovaní ukázal veľmi zložitý obraz patofyziológie vzniku AKS – a viedol k odchodu od konceptu „vulnerabilného plaku“ ku konceptu „vulnerabilného pacienta“, kde nestačí vykonať len revaskularizáciu „koronárných lézií s významnou obštrukciou prietoku“ (18, 19). A to tiež zdôrazňuje význam optimálnej medikamentózne liečby, včítane kontroly rizikových faktorov, po prekonaní AKS. Aj isté klinické štúdie potvrdili benefit medikamentózne liečby u týchto chorých (20–22). Existujú pre to „Odporúčania“, žiada sa však, aby sme ich intenzívnejšie realizovali – tzv. liečbou na cieľové hodnoty krvného tlaku, LDL-cholesterolu, glykémie a pod., ale aby sme v praxi súčasne riešili i novšie „rizikové faktory“, napr. „zvýšený vaskulárny zápal“ proti-zápalovou liečbou (23–28).

Ako predchádzať rekurencii ischemických príhod po prekonaní AKS

Hlavným prístupom optimálnej medikamentózne liečby k redukcii rekurencie ischemických príhod po AKS je jednak liečba antiagreganciami či antitrombotikami, ale tiež hypolipidemická liečba – nakoľko pri vzniku AKS hrá úlohu disrupcia dozretého aterosklerotického plaku (preplneného lipidmi) a následne aktivácia trombocytov – až so vznikom koronárneho trombu. Úlohu tu hrá i „vaskulárny zápal“ a i jeho potlačenie je dôležité pri zlepšení prognózy týchto chorých.

Nevenujeme sa tu ostatnej liečbe v rámci sekundárnej KV prevencii po AKS, t.j. diéte, redukcii váhy, odstráneniu fajčenia či farmakologickej intervencii procesu remodelácie (ACE inhibítorom či sartanom, betablokátorom alebo antagonistom mineralokortikoidných receptorov) – nakoľko tieto prístupy už dávno preukázali v klinických štúdiách ako aj v klinickej praxi KV benefit, ako je to zhrnuté v Európskych a Amerických guidelineoch (29–34).

## Čo je známe o aterotrombotickom reziduálnom riziku po prekonaní AKS

### Patofyziológia

Patofyziológia vzniku AKS v dnešnej dobe je známa a jej priebeh býva nasledovný:

- nastane ruptúra aterosklerotického plaku s tenkou „čiapkou“, oddeľujúcou vnútro plaku od kontaktu s krvou,
- vo vnútri plaku sa nachádza veľké „lipidické jadro“, charakteristické pre „vulnerabilný plak“,
- pri ruptúre „čiapky“ nastane expozícia protrombotického materiálu plaku ku krvi, a preto okamžite vznikne aktivácia trombocytov so vznikom trombocytárneho trombu, ale s pokračujúcim vývojom plnohodnotného trombu s obturáciou koronárnej perfúzie v danom mieste (35).

Isté (nové) zobrazovacie postupy (intravaskulárna ultrazvuková „histologizácia plaku“, infračervená spektroskopcia, optická koherenčná tomografia) preukázali nové údaje o „vulnerabilnom

plaku“ – prítomnosť subklinických ruptúr plakov býva u veľkého spektra pacientov s ICHS (a vo veľkom rozsahu: 4–79 %) (19) a asi 75 % vulnerabilných plakov vývíja v priebehu asi 12 mesiacov charakteristiky stability plakov (sú tu teda cykly s ruptúrou plakov a cykly hojenia plakov) (36). Mnohé fibrotické plaky, ktoré významne zužujú koronárny lumen tepny, vykazujú aj morfológické prejavy o predošliých ruptúrach a hojeniach (37–39). Mnohé ruptúry plakov nevytvárajú trvalý a/alebo okluzívny trombus, a teda sa vlastne ani nemanifestujú klinicky. Disrupcia (ruptúra) plakov môže teda nastať jednak u „stabilných“ foriem ICHS, ale aj u „AKS“. Tzv. „stabilné“ plakové lézie, ktoré obmedzujú koronárny prietok, pravdepodobne pochádzajú z proliferácie hladkosvalových arteriálnych buniek a z produkcie extracelulárnej matrix (a „dráždičmi“ predošliých činností býva predošlá subklinická ruptúra plaku s trombózou). Trombín a produkty trombocytov, uvoľnené lokálne v mieste ruptúry plaku (platelet derived growth factor – PDGF a transforming growth factor  $\beta$  – TGF $\beta$ ), vedú aktivovať „hojenie plaku“ (t.j. depozíciu kolagénu, zhrubnutie čiapky plaku), aby odolával ďalšej ruptúre. Len v prípade AKS je tomu inak – disrupcia plaku prekročí prah klinickej manifestácie, nakoľko tvorba trombu a jeho dlhšia časová prítomnosť dovoľuje vývoj/trvanie distálnej myokardiálnej ischemie – zdá sa však, že týchto prípadov AKS s koronárnou ischemiou je menej ako tých prípadov „stabilných plakových lézií“ (40).

Teda ruptúra samotného plaku nestačí vždy vytvoriť okluzívny koronárny trombus. Lokálny protrombotický stav v oblasti plaku a nepriaznivá rovnováha protrombotických a fibrinolytických vlastností (okolitej krvi a tiež trombocytárna hyperreaktivita určujú osud rupturovaného plaku z pohľadu okluzívneho koronárneho trombu a preto klinického stavu AKS (1, 8, 19, 44). Tieto dôležité (a novo objavené) skutočnosti vysvetľujú, že invazívny liečebný prístup (s výnimkou PKI v primárnej koronárnej obštrukčnej oblasti u STEMI) nemôže s istotou zabezpečiť chorému trvalý benefit a opäť pripomínajú dôležitosť farmakologickej liečby, ktorá protipôsobí chorobným činiteľom podporujúcim vývoj koronárnej trombózy, v zlepšení prognózy pacientov s ICHS.

### Riziko vzniku akútneho infarktu po prekonaní epizódy AKS

Riziko vzniku akútneho infarktu po prekonaní epizódy AKS býva najvyššie v 1. mesiaci po AKS a ostáva vysokým v prvom roku po AKS, v úrovni asi 5–7 % (10, 41, 42). Osoby, ktoré nemajú po AKS v priebehu nasledovného roku ischemickú koronárnu príhodu, patria do podskupiny pacientov, ktorých označujeme termínom „post-AKS stabilná forma ICHS“. Ale KV riziko týchto pacientov je trvale vyššie než je tomu u pacientov s ICHS, ktorí v minulosti neprekonali epizódu AKS (1, 3, 43–45).

Pomerme veľa informácií máme o krátkodobej i strednodobej prognóze pacientov s AKS, ale nevieme toho veľa o pacientoch s „post-AKS stabilnou formou ICHS“. Tri registre, informujúce o reálnom stave chorých s „post-AKS stabilnou formou ICHS“, sú zo Švédska (76 687 pacientov), z Kanady (6 749 pacientov) a z USA (13 492 pacientov). Preukázali ročný výskyt KV príhod (úmrtie, reinfarkt myokardu, cieвна mozgová príhoda) v úrovni 6,7 % (švédsky register), 6,7 % (kanadský register) a 4,4 % (americký register) a takto tomu bolo potom i v ďalších rokoch (10, 46, 47). Aj 2 nedávne klinické štúdie ponúkli údaje o podskupine

pacientov s „post-AKS stabilnou formou ICHS“ a v placebovom ramene liečby bol výskyt veľkých KV príhod 4,1 % a 3,0 % (2, 27). Takže skutočne pacienti v podskupine „post-AKS stabilná forma ICHS“ majú trvale vyššie riziko rekurentných aterosklerotických príhod vrátane mortality, oproti pacientom so stabilnou ICHS bez prekonalného AKS. Lepšie dodržiavanie princípov liečby podľa guidelineov je dôležité, ale klinické (práve spomínané) štúdie preukazujú, že časť pacientov (i pri vynikajúcej guidelineovej liečbe) je stále vo zvýšenom KV riziku (2, 27).

## Ako by sme dnes mali uvažovať o pacientovi so zvýšeným reziduálnym KV rizikom s „post AKS stabilnou formou ICHS“

### Intenzívnejšia liečba

#### Vyžaduje intenzívnejšiu liečbu známych rizikových faktorov a redukcii ich pôsobenia:

- Sem patrí duálna antiagregačná liečba (dual anti-platelet therapy – DAPT). Prvotne sa podávala pacientom k redukcii rizika trombózy v stente po PKI (perkutánnej koronárnej intervencii) (48, 49). V PLATO (the study of PLAtelet inhibition and patient Outcomes) štúdiu (multicentrická, dvojito-slepá, randomizovaná, 18 624 pacientov s AKS) porovnávali po ošetrovaní chorých PKI dlhodobú (1 rok) liečbu tikagrelorom (2x 90 mg/denne) s liečbou klopidogrelom (75 mg denne) a preukázali významnú redukcii výskytu „KV mortality, infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod“ liečbou tikagrelorom (9,8 % pacientov vs 11,7 % pri liečbe klopidogrelom s RR 0,84,  $p < 0,0001$ ) bez významnejšieho vzostupu veľkých krvácajúcich príhod (49a). I ďalšie podobné štúdie sa fokusovali na ochranu stentovej trombózy, ale podhodnocovali benefit tejto (DAPT) liečby v redukcii reinfarktov u vysoko rizikových post-AKS pacientov. Tu rekurencia infarktov môže byť z iných vulnerabilných plakov ako bol plak riešený PKI, a isté dáta tu hovoria až o 50–80% výskyte týchto infarktov z iných plakov, než tých čo boli riešené pomocou PKI prvotne (2, 3, 44, 50). Pacienti po AKS, ktorí sú len medikamentózne liečení a užívajú DAPT až 12 mesiacov, mávajú redukcii výskytu veľkých KV príhod (41, 51, 52), podobne ako „post-AKS pacienti so stabilnou formou ICHS“ s dlhodobou DAPT liečbou (2, 27, 53, 54). Štúdia PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) u post-AKS pacientov so stabilnou formou ICHS preukázala, že liečba tikagrelorom + aspirínom viedla k 16% redukcii vo výskyte veľkých KV príhod (27) a podobný výsledok mala i metaanalýza 6 štúdií s dlhodobou DAPT liečbou u podobných pacientov (oproti liečbe len monoterapiou pomocou aspirínu) (54). Táto DAPT liečba mala aj vyšší výskyt väčších krvácaní, nie však fatálnych a je preto vhodné rizikových pacientov pre krvácanie z tejto liečby vylúčiť. Benefit tejto liečby však prevyšuje riziko krvácania. Veľmi užitočným sa tu javí rizikové stratifikačné skóre odhadujúce „čistý benefit“ výskytu ischémie

myokardu a zvýšeného krvácania pri dlhodobej liečbe DAPT u pacientov s AKS – pochádza z klinickej štúdie PRECISE-DAPT (Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation platelet therapy) (55). Dnes sa zdá, že istí pacienti by mali značne profitovať z dlhodobej DAPT liečby a sú to pacienti s vysokou aterosklerotickou záťažou: chorí s periférnym arteriálnym ochorením, chorí s cerebrovaskulárnym ochorením a chorí s difúznou koronárnou chorobou srdca, a tiež chorí s polyvaskulárnym arteriálnym ochorením; i pri výbere chorých k liečbe treba však zohľadniť ich riziko pre zvýšené krvácanie (podľa štúdie PRECISE-DAPT by skóre malo byť  $< 25$  a chorí by nemali mať v nedávnej minulosti krvácajúce príhody) (55).

- Pokusy s hodnotením trombocytárnych funkcií, vrátane genetického testovania. Isté štúdie sa venovali „funkčnému testovaniu trombocytov“ (platelet function testing - PFT) a podľa výsledku použili antiagregačnú liečbu „na mieru chorého“. Zistili, že vysoká a nízka trombocytárna reaktivita (pri liečbe P2Y inhibítorom trombocytov) predikuje výskyt ischemických KV príhod ale aj príhod krvácajúcich (56, 57). Ale v klinických štúdiách sa tento „funkčný“ strategický prístup neukázal (zatiaľ?) ako úspešný (31, 34, 58–61) u chorých s AKS, ale ani u chorých so stabilnou formou ICHS. Nedávna štúdia CREATIVE (Clopidogrel Response Evaluation and Anti-platelet Intervention in High Thrombotic Risk PCI Patients) sa v tomto smere síce ukázala pozitívnu (ale bolo tu len 1 centrum, išlo o východo-Aziátov, testoval sa tu klopidogrel + aspirín vs klopidogrel + cilostazol), a to v prospech druhej kombinácie DAPT (62). Použitie novej generácie P2Y12 inhibítorov (prasugrel, tikagrelor) však minimalizuje v praxi hodnotenie variability efektu klopidogrelu. Aj genetická variácia ovplyvňuje odpoveď na antiagregáciu, hlavne na klopidogrel (zdá sa však, že zmeny genotypu zodpovedajú len za 6–12 % variability efektu antiagregačného) (63, 64), a aj v tomto prípade sa nepreukázalo, že genetické vyšetrenie tu pomáha.
- Antikoagulačná liečba. Inhibícia koagulačných faktorov popri antiagregačnej liečbe u chorých pre AKS, by mohla zlepšiť KV prognózu týchto chorých. Ale benefit bol veľmi často prevážený značným vzostupom veľkých krvácajúcich príhod, vrátane intrakraniálnych (65). Preto donedávna tento liečebný prístup (warfarín) nebol využívaný. Situácia sa zmenila príchodom nových orálnych antikoagulancií, tzv. DOACs (direct oral anti-coagulants). V štúdiu ATLAS ACS2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) preukázala liečba rivaroxabanom (2,5 mg 2x denne) v nižšej dávke v porovnaní s liečbou placebom až 16% redukcii vo výskyte veľkých KV príhod (pričom 93 % pacientov užívalo aj DAPT; pacienti boli pri randomizácii po nedávno prekonalnom AKS a sledovanie chorých trvalo 13 mesiacov), avšak v tomto rivaroxabanovom ramene liečby bol aj nárast výskytu veľkých krvácaní (vrátane intrakraniálneho) (66). Iný výsledok však preukázala štúdia APPRAISE-2 (the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2, dvojito-slepá, placebom kontrolovaná a randomizovaná), porovnávajúca liečbu apixabanom (2x 5 mg denne) s liečbou placebom pridanými k štandardnej antiagregačnej aj

ostatnej liečbe u pacientov s AKS a ďalšími  $\geq 2$  rizikovými faktormi pre výskyt ischemických príhod. Štúdiu predčasne ukončili pri randomizovaných 7 392 pacientoch, a to pre vzostup krvávacích príhod v ramene liečby apixabanom (1,3 % vs 0,5 % v placebovom ramene liečby), ale pri absencii redukcie výskytu ischemických KV príhod v ramene liečby apixabanom (7,5% výskyt KV mortality, infarktov myokardu a ischemických cievnych mozgových príhod vs. 7,9% výskyt spomenutých príhod v placebovom ramene liečby s RR 0,95 s  $p = 0,51$ ) – teda nepotvrdila výsledok štúdie ATLAS ACS2 TIMI 51 (66a). Dôležitou však bola štúdia COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) (45):

- u pacientov so stabilným KV ochorením kombinácia rivaroxabanu (2,5 mg 2x denne) + aspirín redukovala výskyt veľkých KV príhod o 24 % oproti ramenu liečby len aspirínom, pričom sledovanie súboru chorých bolo 23 mesiacov;
  - pri liečbe bol zvýšený výskyt veľkých krvácaní (nie však intrakraniálnych a fatálnych);
  - až 61,8 % chorých prekonalo infarkt myokardu a spomedzi týchto pacientov 95,5 % z nich sa vyskytovalo vo fáze „post-IM stabilnej ICHS“;
  - v podskupine chorých s prekonaným infarktomyokardu kombinácia rivaroxaban + aspirín redukovala výskyt veľkých KV príhod o 26 % a hodnota 22% redukcie KV príhod bola po zohľadnení aj zvýšeného výskytu krvácania (t.j. tzv. netto benefit tejto kombinačnej liečby). Neprekvapilo by, keby sa tieto výsledky uplatnili aj v klinickej praxi a aj vstupom do ďalších guidelineov. Na to si však treba ešte chvíľu počkať.
- Hypolipidemická liečba. V roku 2005 bola publikovaná metaanalýza 14 klinických štúdií, ktoré porovnali liečbu statínmi vs liečbu placebovou (vstupne 90 056 pacientov, medián hladiny sérového LDL-cholesterolu 3,8–4,95 mmol/l) a preukázali, že redukcia výskytu KV príhod koreluje tesne s absolútnou redukciovou sérovej koncentrácie LDL-cholesterolu a nezávisle od vstupnej hodnoty LDL-cholesterolu (67). Viaceré štúdie tiež preukázali bezpečnosť liečby, hlavne z hľadiska svalových prejavov (68, 69). Ale v dennej klinickej praxi viacerí pacienti (7–30 %) kvôli muskuloskeletálnym ťažkostiam prerušujú túto liečbu. Alternatívy voči statínom už dnes máme:
- Ezetimib (inhibitor cholesterolovej absorpcie v čreve) bol testovaný v klinickej štúdií IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (24), kde porovnali liečbu ezetimibom + statínom vs liečbu len statínom u 18 144 pacientov s AKS (vstupný medián sérového LDL-cholesterolu bol 2,43 mmol/l) a kombinačná liečba redukovala výskyt veľkých KV príhod o 6,4 % (významne), pričom liečba bola bezpečná. Výskyt reinfarktov poklesol významne o 13 % a cievnych príhod o 21 %. Na základe tejto štúdie je treba pridať liečbu ezetimibom k liečbe statínovej vtedy, keď pri maximálnej statínovej liečbe pacient utrpí KV príhodu, keď pri statínovej liečbe nie je dobrá tolerancia lieku a keď sa pri statínovej (znášanej dávke) liečbe nedosiahne cieľová úroveň LDL-cholesterolu v sére (dnes je to 1,8 mmol/l). Štúdia IMPROVE-IT demonštrovala prvýkrát prídavný klinický benefit pridania non-statínovej liečby (ezetimib) k bazálnej statínovej liečbe. V štúdií

bolo 18 144 pacientov s AKS (71 % to boli NSTEMI-AKS) a pridanie ezetimibu významne redukovalo riziko výskytu „KV mortality – výskytu veľkých KV príhod – cievnej mozgovej príhody“ o 6,4 % (relatívnych) a o 2 % absolútne, pričom trvanie štúdie bolo 7 rokov.

- PCSK9 inhibítory sú dnes významnou alternatívou voči statínom ale testované boli v liečbe spolu so statínmi. V oblasti AKS bola nedávno publikovaná štúdia ODYSSEY OUTCOME (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab), ktorá tiež potvrdila benefit v redukcii veľkých KV príhod alirokumabom u chorých po AKS (26). Štúdia ODYSSEY OUTCOMES zahrnuje 18 924 pacientov s AKS a v období 1 mesiac až 1 rok po AKS boli pacienti (na štandardnej liečbe AKS) randomizovaní k liečbe alirokumabom (PCSK9 inhibítory) vs k liečbe placebo, pričom všetci zaradení mali výbornú statínovú liečbu (40–80 mg atorvastatínu ev. 20–40 mg rosuvastatínu). Medián liečby a sledovania pacientov činil 2,8 rokov, 35 % zaradených boli prípady STEMI, 48 % prípady NSTEMI a 16,6 % pacientov s nestabilnou angínou pectoris. Revaskularizáciu podstúpilo 72 % pacientov. Medián vstupnej sérovej hladiny LDL-cholesterolu (LDL-Ch) bol 2,24 mmol/l. Alirokumab redukoval za 4 roky liečby LDL-Ch hladinu z priemernej úrovne 2,62 na úroveň 1,37 mmol/l (o 54,7 %). Alirokumab redukoval výskyt primárneho end-pointu (doba do úmrtia, výskyt nefatálneho infarktu či cievnej mozgovej príhody, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris) o 15 % (RR 0,85, štatisticky významne, a aj jednotlivé komponenty primárneho end-pointu boli redukované). Benefit liečby alirokumabom bol najvyšší u podskupiny pacientov so vstupnou sérovou hladinou LDL-Ch > 2,6 mmol/l (najrizikovejšia podskupina) a tu bol benefit redukcie primárneho end-pointu o 24 % (významný). Liečba bola bezpečná. Táto liečba teda umožňuje liečbu na cieľ do nižšej úrovne sérového LDL-Ch (od hodnoty 1,8 mmol/l do oblasti hodnôt 1,3–1,4 mmol/l). Aj štúdia FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk, randomizovaná, dvojito-slepá, placebo kontrolovaná štúdia, 27 564 pacientov s aterosklerotickým KV ochorením) potvrdila, že evolokumab redukoval výskyt „KV mortality, infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod, hospitalizácií pre nestabilnú angínu pectoris či pre koronárnu revaskularizáciu“ (9,8 % vs 11,3 % v placebovom ramene liečby s RR 0,85,  $p < 0,001$ ) (26a) podobne ako predošlá štúdia. Nedávne „alternatívne“ liečebné prístupy sú už dnes aj z praktického hľadiska dôležité: dovoľujú redukovať sérové hladiny LDL-Ch ešte viac, a tým iste nastane ďalšia redukcia KV príhod u takto liečených a pôsobia iným mechanizmom ako statíny a tak sa pridávajú v hypolipidemickom efekte k efektu statínov.

### Vyžaduje i zohľadnenie nových liečebných prístupov, ktoré naznačil ďalší nedávny klinický výskum

Klinické štúdie preukázali, že aj biomarkery zápalu (CRP hlavne) vedú predikovať výskyt KV príhod po prekonanom AKS (71, 72). Ide tu hlavne o biomarker hsCRP a sila predpovedi KV rizika je podobná predpovednej

síle koncentrace LDL-Ch v sére či výške systolického tlaku krvi (73, 74). Samotný CRP sa nezúčastňuje procesu aterotrombózy, je však markerom prítomnosti „vaskulárneho zápalového zaťaženia“ pacienta s dopadom na vznik vaskulárnych príhod. Môžeme „tento vaskulárny“ zápal liečbou ovplyvniť? Statíny redukujú nielen sérovú hladinu LDL-Ch, ale aj sérovú hladinu hsCRP (75). V štúdiách so statínmi mali najväčší klinický benefit tí pacienti, ktorí zaznamenali v priebehu liečby redukciiu hladiny sérového LDL-Ch i hsCRP pod hodnotou mediánu (LDL-Ch i hsCRP) v štúdiu, čím potvrdili, že i protizápalový vplyv statínov prispieva k redukcii KV príhod (76, 77). V štúdiu PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) mali pacienti, ktorí pri liečbe statínmi dosahovali hodnotu CRP < 2 mg/l len 2,8% ročný výskyt reinfarktov či úmrtí oproti tým, kde CRP bolo > 2 mg/l a výskyt spomenutých príhod bol 3,9/rok (74). Zobrazovacie štúdie s intravaskulárnym ultrazvukom preukázali, že redukcii CRP statínov liečbou predikuje u pacienta regresiu plakov a ich neskoršiu stabilizáciu – a táto predikcia bola nezávislá od sérovej hladiny LDL-Ch (78, 79). Zatiaľ však Európske i Americké guideliney ešte neinkorporovali túto „protizápalovú liečbu“ do svojich publikácií.

Nemožno na tomto mieste nepripomenúť klinickú štúdiu CANTOS, nakoľko bola prvou klinickou štúdiou preukazujúcou dôkaz, že liečebná intervencia k potlačeniu vaskulárnej inflamácie (nezávisle od redukcii LDL-Ch v sére) má za následok klinický benefit – redukcii KV príhod (28). Inhibitor IL1 $\beta$  (kanakinumab) v dávke 150 mg každé 3 mesiace významne redukoval hladiny CRP (neovplyvnil hladiny LDL-Ch) a takto redukoval o 15 % (významne) výskyt veľkých KV príhod u chorých s prekonaným akútnym infarktomyokardu a vstupnou sérovou hladinou CRP  $\geq$  2 mg/l. Podskupina pacientov, s poklesom CRP pod 2,0 mg/l po prvej dávke kanakinumabu dosiahla 25% redukciiu výskytu veľkých KV príhod a 31% redukciiu KV i celkovej mortality. Iste tu išlo o podskupinu chorých so zvýšeným reziduálnym zápalovým rizikom, ktorí odpovedali priaznivo na liečbu kanakinumabom (80). Pacientov s vysokým reziduálnym zápalovým rizikom nie je v klinickej praxi málo. V štúdiách PROVE-IT a IMPROVE-IT až 1/3 chorých so statínovou liečbou mala sérové hladiny hsCRP > 2 mg/l, čo dvojnásobne prevyšovalo počet chorých so sérovými hladinami LDL-Ch > 1,75 mmol/l (81). Aj u pacientov liečených PCSK9 inhibítormi predikuje sérová hladina hsCRP výskyt rekurentných KV príhod a aj tu asi 1/3 pacientov má zvýšenú zápalovú aktivitu hoci sérové hladiny LDL-Ch sú veľmi nízke (82, 83). Aj iné štúdie sa zameriavajú na protizápalovú liečbu u pacientov s prekonaným AKS (kolchicínom: COLCOT, LoDoCo, CLEAR SYNERGY) (84–86). A metotrexát v štúdiu CIRT (the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, randomizovaná, dvojito-slepá štúdia u 4786 pacientov, dostávali 15–20 mg metotrexátu týždenne vs placebo, sledovali výskyt „nefatálneho infarktu a cievej mozgovej príhody, KV mortality a hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris s potrebou urgentnej revaskularizácie, sledovanie chorých 2,3 rokov“) redukciiu KV príhod nepreukázali ale metotrexát neredukoval v sére sérové koncentrácie IL1 $\beta$ , IL6 a ani CRP (87, 87a). Teda pri očakávaní klinického benefitu antiinflamačnej liečby ide asi i o použitie správneho protizápalového lieku, ktorý inhibuje správnu prozápalovú aktivitu.

Nové antidiabetiká, t.j. GLP1 receptorové agonisty a SGLT2 inhibítory, sú dnes indikované u diabetikov s KV ochorením, akým

AKS nesporne je. U nás liečbu indikuje diabetológ. Liečbu SGLT2 inhibítormi preferujeme ak pacient trpí srdcovým zlyhávaním a ak sa zhoršujú renálne funkcie chorého. GLP1 receptorové agonisty majú mnohé aj pleiotropne účinky, ochraňujú endotel a vaskulárne funkcie, redukujú hmotnosť, potláčajú chuť k jedlu, redukujú krvný tlak. Je v štúdiách dokladované, že sú KV protektívne (90).

### Vyžaduje i zlepšenie klinickej praxe a tu je významnou otázkou „čo je kľúčové“ pri definovaní reziduálneho (KV) rizika pacienta

Do tejto kategórie patria pacienti po AKS, ktorí postúpili revaskularizáciu (obvykle PKI) obturovaného miesta v koronárnej artérii a ktorí sú súčasne nastavení na liečbu sekundárnej (medikamentózne) prevencie podľa publikovaných guidelineov. A čo treba u týchto chorých kontrolovať?

- Implementáciu zmien životného štýlu a skvelú komplianciu s medikamentóznou guidelineovou liečbou. Švédsky register preukazuje, že výskyt hypolipidemickej liečby po AKS (v prvom roku u 78,2 % pacientov) klesá v 2 roku na 73 % a v prípade aspirínu je to 91,4 % (1. rok) a 82,4 % (v 2. roku) (10). EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) III a IV surveye preukázali, že fajčiari pri AKS ostávajú fajčiarimi i neskôr (17,2 % a 16,0 % neskôr) (88, 89).
- Klinici majú u pacientov po AKS liečiť „na cieľové hodnoty“ sérovú LDL-Ch, tlak krvi, glykémiu a pod. Teda úprava klasických KV rizikových faktorov je obvykle kľúčová v reálnej praxi.
- Ak pacienti neznášajú pre nežiaduce účinky napr. antiagregačnú liečbu DAPT, tak môžu profitovať z agresívnejšej kombinovanej hypolipidemickej liečby – alebo u iných pacientov to môže byť naopak, t.j. majú nežiaduce účinky zo statínovej liečby a tak posilníme liečbu iného KV rizikového faktora.
- Je čas začať uvažovať aj o „protizápalovej liečbe“ u pacientov vo vysokom KV riziku, hlavne ak sú prekážky (napr. nežiaduce účinky) v liečbe sekundárnej KV prevencie po AKS.

### Záver

Napriek obrovskému úsiliu u chorých s AKS riešiť ich akútny stav (PKI, trombolýza) a napriek dobrej medikamentózne liečbe v sekundárnej KV prevencii ostávajú mnohí títo chorí naďalej vo vysokom riziku recidívy KV príhod. Na tomto zvýšenom riziku sa podieľa kombinácia pôsobenia predispozičných rizikových faktorov s individuálnymi biologickými charakteristikami konkrétnych pacientov.

Prvým krokom je iste sekundárna preventívna liečba podľa guidelineov, zacielená u konkrétnej osoby na tie jej najdôležitejšie rizikové faktory – ale hlavne liečba na dosiahnutie „cieľa“, t.j. dosiahnuť čo možnú kontrolu všetkých rizikových faktorov. V oblasti sérových hladín LDL-Ch je vhodné, hlavne u veľmi rizikových osôb, ísť na čo najnižšie hladiny. Je však treba postupne uvažovať už aj o kontrole (liečbou) vaskulárnej inflamácie.

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18.*

## LITERATÚRA

- Fitzgerald DJ, Roy L, Catelia F, et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983–989.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2211–2221.
- Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2492–2502.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e48.
- Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1173–1177.
- Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001; 104: 1229–1235.
- Kornowski R, Goldbourt U, Zion M, et al. for the SPRINT Study Group. Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 883–888.
- Trip MD, Cats VM, van Capelle FJL, et al. Platelet Hyperreactivity and Prognosis in Survivors of Myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549–1554.
- Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–2764.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: Nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1136a–1170a.
- Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global registry of acute coronary events (GRACE) follow-up. *Am J Med* 2015; 128: 766–775.
- Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10: 315–324.
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 376: 1234–1244.
- Engström T, Kelbaek H, Helqvist S et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI 3-PRIMULTI): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386: 665–671.
- Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease. The CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 963–972.
- Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013; 128: 141–151.
- Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2165–2174.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772–1778.
- Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the „vulnerable plaque“: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–855.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
- 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.
- Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016; 37: 1720–1722.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
- Murín J, Čaprná M, Kasperová V. Čo priniesla klinická štúdiá ODYSSEY OUTCOMES. *Cardiol Lett* 2018; 27: 62–67.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. (FOURIER). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–254.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082–1115.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13–C18.
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1590–1597.
- Rioful G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–808.
- Mann J, Davies MJ. Mechanism of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265–268.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934–940.
- Ain DL, Jang IK. Natural history of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2015; 26: 463–465.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
- Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARTIC-interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1577–1585.
- Lemesle G, Tricot O, Meurice T, et al. Incident myocardial infarction and very late stent thrombosis in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2149–2156.
- 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. *Lancet* 2017; 6736: 1–14.
- Tangri N, Ferguson TW, Whitlock RH, et al. Long term health outcomes in patients with a history of myocardial infarction: a population based cohort study. *PLoS One* 2017; 12: 1–11.
- Kern DM, Mellström C, Hunt PR, et al. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 703–711.
- Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. (PLATO study) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–235.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Heparinem indukovaná trombocytopenie: kazuistika a přehled literatury

**Pavel Polák<sup>1</sup>, Yvona Kaloudová<sup>2</sup>, Hana Krupicová<sup>2</sup>, Pavel Coufal<sup>2</sup>, Břetislav Lipový<sup>2</sup>, Jiřina Zavřelová<sup>1,3</sup>, Marie Prudková<sup>1,3</sup>, Andrea Štěpařová<sup>1,3</sup>, Lucie Říhová<sup>1,3</sup>, Renata Bezděková<sup>1</sup>, Romana Králová<sup>1</sup>, Lukáš Frola<sup>4</sup>, Miroslav Penka<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

<sup>2</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

<sup>3</sup>Katedra laboratorních metod LF MU Brno

<sup>4</sup>Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je imunologicky zprostředkovaná komplikace navazující zpravidla na expozici heparinu, méně často se rozvíjí po expozici jiným léčivům anebo spontánně. Mezi rizikové faktory rozvoje HIT patří typ použitého heparinu, jeho dávka a způsob aplikace i doba expozice, velké trauma či operace a obezita. Pravděpodobnost HIT dobře koreluje s tzv. 4 T-skóre. Laboratorní testy k potvrzení či vyloučení HIT se mají provádět u pacientů se střední až vysokou pravděpodobností HIT (4 T-skóre více než 3 body). Screeningové testy jsou založeny na průkazu protilátek proti komplexům heparinu a destičkového faktoru 4, cílem konfirmačních testů je průkaz aktivace trombocytů. Léčba HIT spočívá v okamžitém ukončení aplikace heparinu a v důsledné antitrombotické léčbě alternativními modalitami. Autoři popisují případ HIT u interně polymorbidní obézní pacientky s rozsáhlou infikovanou popáleninou projevující se extrémní urtikariální reakcí v místě aplikace nadroparinu a trombotizací žil podkoží. Díky včasné diagnostice a léčbě fondaparinuxem nedošlo k rozvoji závažnějších tromboembolických příhod.

**Klíčová slova:** fondaparinux, heparinem indukovaná trombocytopenie, přímá perorální antikoagulancia, trombóza, 4 T-skóre.

## Heparin-induced thrombocytopenia: a case report and literature overview

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immunologically-mediated complication, which usually follows heparin exposition, less frequently exposition to other drugs or even occurs spontaneously. The type of heparin, its dose and mode of application as well as the exposition time, major trauma or operation, and obesity represent the main risk factors for HIT. The probability of HIT correlates with so-called 4T-score. A confirmatory laboratory diagnostic should be exclusively reserved for patients with a medium to a high probability of HIT development (more than 3 points in 4T-score). The screening method is based on serological detection of antibodies against heparin-platelet factor-4 complexes; confirmation tests aim to identify the activation of platelets. The treatment of HIT requires an immediate interruption of heparin application and rigorous antithrombotic treatment with an alternative agent. Herein authors describe a clinical case of HIT manifested as an extreme urticarial reaction in the location of nadroparin application as well as thrombosis of deep subcutaneous veins in a polymorbid obese patient with an extensive and infected burn. Due to timely diagnosis and fondaparinux treatment, no more severe thrombotic events occurred in this patient.

**Key words:** direct oral anticoagulants, fondaparinux, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Polák, Ph.D., polak.pavel@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 242–248

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2019

## Úvod

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je klinicko-patologický syndrom charakterizovaný trombocytopenií a trombotickými komplikacemi. Patofyziologicky se rozlišuje tzv. HIT-1, též zvané jako heparinem asociovaná trombocytopenie (HAT), kdy dochází k přechodnému poklesu počtu trombocytů v důsledku přímého účinku heparinu, a to zpravidla již v prvních 2 dnech léčby (tedy neimunitním mechanismem), přičemž minimální počet trombocytů zpravidla neklesá pod  $80,0 \times 10^9/l$  a léčbu heparinem není třeba přerušit. Oproti tomu je HIT-2 imunitním onemocněním, kdy dochází ke vzniku specifických protilátek IgG, nejčastěji proti komplexu destičkového faktoru 4 (platelet factor 4, PF-4) uvolňovaného z a granulí trombocytů a heparinu u pacientů léčených buď nefrakcionovaným, nebo nízkomolekulárním heparinem (Obr. 1); méně často se jedná o nežádoucí účinek jiných léčiv či dokonce o spontánní onemocnění bez zjištěného spouštěcího faktoru (1–3). V dalším textu je pojednáváno již pouze o problematice HIT-2. Mezi rizikové faktory rozvoje HIT patří mj. obezita a velký chirurgický (především ortopedický) zákrok (4, 5). Incidence HIT se odhaduje mezi 0,1–7,0 %/rok a je závislá na době léčby heparinem, na typu použitého heparinu (vyšší riziko při použití nefrakcionovaného heparinu) i na charakteristikách pacientů. U třetiny až poloviny pacientů s HIT se rozvíjí trombotické komplikace kdekoli v cévním řečišti (nejčastěji se jedná o žilní trombózy s možným postižením i mozkových splavů, může však jít i o rozsáhlou mikrovaskulární trombotizaci anebo méně často o akutní tepenné trombotické uzávěry) – přibližně 1/3 nemocných na komplikace HIT umírá, u 1/5 je během léčby HIT třeba amputovat končetinu pro nezvratnou poruchu cirkulace (3). K vyjádření klinického podezření na HIT se používá tzv. 4 T-skóre, jež se vypočítává dle aktuální hodnoty trombocytů, dle času uplynulého od zahájení terapie heparinem, dle trombotických projevů a vyloučení jiných možných příčin (Tab. 1) (2, 3, 6–8). K laboratorní diagnostice se používají nejdříve screeningové testy založené na sérologickém průkazu cirkulujících protilátek třídy IgG proti komplexu PF-4/heparin metodou ELISA (v časných fázích HIT přesahuje senzitivita i specifita těchto testů 90,0 %, přičemž specifita je vztahována ke klinickému stavu). Je však známo, že cirkulující protilátky proti komplexu PF-4/heparin se u pacientů léčených heparinem vyskytují poměrně pravidelně a ne vždy nutně aktivují trombocyty s následnými devastujícími důsledky. Proto je vždy při pozitivním sérologickém testu nutno doplnit konfirmační vyšetření prokazující zvýšenou aktivitu trombocytů po stimulaci imunokomplexy tvořenými IgG, PF-4 a heparinem. V současnosti je zlatým standardem ke konfirmaci test uvolnění serotoninu (serotonin-release assay – SRA), v němž jsou nejdříve trombocyty zdravého dárce inkubovány s radionuklidem značeným serotoninem, posléze je přidáno sérum pacienta se suspektní HIT a stejná šarže heparinu, kterou byl pacient dosud léčen (v nízké a ve vysoké koncentraci). Nález je pozitivní v případě průkazu uvolnění radionuklidem značeného serotoninu z trombocytů po expozici nízké koncentraci heparinu (senzitivita 90–98 %, specifita  $\geq 95$  %). Test SRA však není běžně dostupný, a proto se provádí i další funkční testy, mezi něž patří testy agregace trombocytů a průtoková cytometrie (3, 6, 7–12). V níže uvedené kazuistice byly provedeny testy agregace trombocytů v přítomnosti heparinu (konkrétně příslušné šarže nadroparinu, která

byla u pacientky použita v profylaxi tromboembolických komplikací) s průkazem patologicky excesivní agregace trombocytů v přítomnosti jeho nízké koncentrace. Diagnóza HIT byla potvrzena rovněž pomocí průtokové cytometrie prokazující zvýšenou expresi fosfatidylserinu na zevní membráně aktivovaných trombocytů pomocí annexinu.

## Samotný průběh HIT lze dle laboratorních nálezů rozdělit do 5 fází:

- **suspektní fáze** je charakterizována poklesem počtu trombocytů a nejednoznačným výsledkem funkčního i sérologického testu;
- **akutní fáze** je charakterizována trombocytopenií a pozitivitou sérologických i funkčních testů;
- **subakutní fáze A** se vyznačuje již normalizací počtu trombocytů a přetrvávající pozitivitou sérologických i funkčních testů;
- **v subakutní fázi B** je již funkční test negativní (navzdory perzistenci protilátek v séru prokazatelných metodou ELISA v sérologickém testu);
- poslední fází je **odeznělá HIT**, kdy již nejsou v séru nemocného více prokazatelné specifické protilátky.

Pokud nedochází k obnově počtu trombocytů během 4 týdnů, hovoříme o **perzistující** HIT. Z klinického hlediska je významné, že riziko trombotických komplikací (tzv. HITT – HIT s trombózou) trvá do doby, než je upraven počet trombocytů k normě (2, 3, 7).

Po vysazení heparinu dochází u více než 90,0 % pacientů k restituci počtu trombocytů během 7 dnů; negativitu funkčních testů je dosaženo v mediánu 50 dnů a cirkulující protilátky proti komplexu PF4-heparin lze v séru pacientů detekovat v mediánu ještě 85 dnů. V budoucnu je však vysoká pravděpodobnost, že po reexpozici heparinu, i třeba jednorázově, dojde k obnovené tvorbě protilátek IgG aktivujících trombocyty

Tab. 1. Výpočet 4T-skóre a jeho interpretace

	0	1	2
<b>Trombocytopenie</b>	pokles o 30 % vstupní hodnoty anebo pokles pod $10 \times 10^9/l$	pokles o 30–50 % vstupní hodnoty anebo minimální počet $10–19 \times 10^9/l$	pokles o více než 50 % vstupní hodnoty anebo minimum nad $20 \times 10^9/l$
<b>čas (Time)</b>	méně než 4 dny (pokud nebyla expozice heparinu v posledních 100 dnech)	méně než 1 den nebo více než 10 dnů při expozici heparinu 31–100 dnů před aktuální expozicí	5.–10. den nebo 1. den při expozici heparinu v posledních 30 dnech
<b>Trombóza</b>	neprokázaná	progresivní/ rekurentní nebo suspektní trombóza a/ nebo kožní erytém	nová trombóza, nová kožní nekróza nebo systémová reakce po bolusovém podání UFH
<b>ostatní možná příčina (oTher)</b>	prokázaná	možná	vyloučená
<b>Interpretace</b>	0–3 body	4–5	$\geq 6$
<b>Riziko HIT</b>	nízké	střední	vysoké
<b>Doplnění specifických testů</b>	ne	ano	ano
<b>Změna medikace</b>	ne	ano	ano

(sérokonerze) – tento jev bývá pozorován za 5–10 dnů od reexpozice a je nazýván jako rekurentní HIT (2, 3, 7).

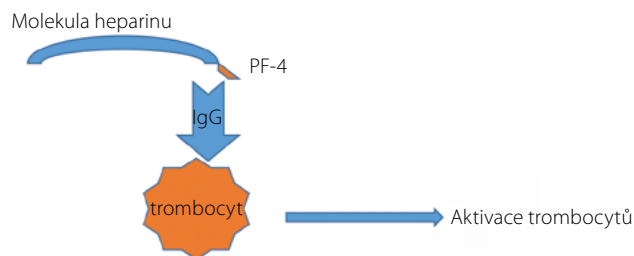
Heparinem indukovaná trombocytopenie je klinicky velmi variabilní onemocnění a vzhledem ke své nízké incidenci vyžaduje především bdělost ošetřujících lékařů. Autoři předkládají kazuistiku HIT diagnostikovanou v akutní fázi na základě abnormální kožní reakce v místě aplikace nízkomolekulárního heparinu nadroparinu.

## Popis případu

Žena ve věku 62 let, morbidně obézní (hmotnost 120 kg při výšce 165 cm, body mass index 44,1 kg/m<sup>2</sup>), hypertonička s diabetes mellitus 2. typu, byla přijata na Klinikou popálenin a plastické chirurgie FN Brno (KPPCH FN Brno) dne 10. 1. 2019 pro inveterovanou neošetřenou popáleninu pravého prsu. Dlouhodobá medikace pacientky sestávala z antidiabetik (glimepirid, metformin, dapagliflozin, inzulin lisprum), antihypertenziv (indapamid, urapidil, spironolakton, lercanidipin), kyseliny acetylsalicylové, rosuvastatinu a z kombinovaného preparátu hořčičku a kalía. Pacientka udávala alergii na penicilinová antibiotika. Fyzikálnímu vyšetření dominovala putridně páchnoucí flegmóna pravého prsu v terénu popáleniny III. stupně zasahující přibližně 5,0 % celkového tělesného povrchu a další menší ložisko popáleniny III. stupně v pravém mezogastriu. V laboratorních parametrech byla nápadná leukocytóza (diferenciální rozpočet bílých krvinek vstupně neproveden), výrazně zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu a retence dusíkatých katabolitů v séru (Tab. 2). Již v den přijetí do nemocnice byla zahájena antitrombotická léčba nadroparinem v dávce přibližně 50 U/kg hmotnosti, současně byla zahájena kombinovaná antibiotická léčba vankomycinem a meropenemem. Dne 11. 1. 2019 byla provedena rozsáhlá nekrektomie s evakuací množství purulentního obsahu z hlubších tkání pravého prsu. Bakteriologické vyšetření hnisu prokázalo masivní přítomnost grampozitivních kůků *Streptococcus pyogenes* a *Staphylococcus aureus*, anaerobní kultivace byla negativní. Pro riziko krvácení z plošných ran byla antitrombotická profylaxe převedena na kontinuální nitrožilní aplikaci nadroparinu v dávce přibližně 32 U/kg hmotnosti. Přechodně byla zaznamenána tendence k regresi flegmóny, nicméně při revizi dne 17. 1. 2019 byl z oblasti pravého prsu evakuován další absces. V dalším průběhu bylo dne 25. 1. 2019 přistoupeno k débridementu, nekrektomii a přenesení autologního kožního štěpu z oblasti pravého stehna. Při operační revizi dne 30. 1. 2019

byla provedena incize v celkové délce 14 cm rapidně se zvětšující lividně zbarvené nodozity v levém mezogastriu, se serózní (!) sekrecí z rány, v jejíž hloubce byla resekována kompletně trombotizovaná žíla průměru přibližně 4 mm i se svými odstupy (celková délka resekované žíly přibližně 13 cm). Vzhledem k tomuto jinak naprosto nezvyklému nálezu bylo přivoláno hematologické konzilium – místo incize bylo kompletně kryto, na kontralaterální straně v pravém podbřišku však byla nápadná lividně probarvená nodozita velikosti přibližně 5 × 5 cm se širokým erytematózním lemem (Obr. 2), dále byl přítomen asymetrický těstovitý otok levé dolní končetiny s četnými petechiemi především v oblasti kontaktu pokožky s podložkou. V rámci diferenciální diagnostiky byla zvažována flegmóna, současně bylo vyjádřeno i podezření na možnou HIT, a proto bylo doporučeno okamžité provedení screeningového testu, jenž vyšel jednoznačně pozitivně. Akutně bylo doplněno sonografické vyšetření levé dolní končetiny i levé horní končetiny (z důvodu zcela čerstvě zavedené kanyly do v. jugularis interna vlevo) – bez průkazu trombotického žilního uzávěru. Bezprostředně po získání výsledku screeningového testu HIT byla ukončena aplikace nadroparinu a byla zahájena aplikace profylaktické dávky fondaparinuxu (Arixtra®) 2,5 mg s.c. 1x za 24 hod. (1. dávka byla aplikována za 12 hod. od poslední dávky nadroparinu). Profylaktická dávka fondaparinuxu byla volena záměrně vzhledem k čerstvému a poměrně rozsáhlému operačnímu poranění i vzhledem k renální insuficienci. Následující pracovní den byl doplněn funkční test agregace trombocytů

**Obr. 1.** Mechanismus aktivace trombocytů a rozvoje trombocytopenie u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)



Komplex sestávající z molekuly heparinu a z molekuly destičkového faktoru-4 (PF-4) představuje imunogenní podnět s následnou syntézou imunoglobulinů třídy IgG. Tzv. Fc fragment molekuly IgG takto vzniklého ternárního komplexu je vázán na receptory FcγRIIA na povrchu trombocytů, čímž dochází k intenzivní aktivaci trombocytů, jejich degranulaci, adhezi a agregaci s rychlým vznikem tzv. destičkových trombů a se sekundární trombocytopenií.

**Tab. 2.** Vývoj laboratorních parametrů

	10. 1.	21. 1.	25. 1.	28. 1.	30. 1. v 7:00	30. 1. v 17:00	31. 1.	1. 2.	2. 2.	3. 2.
leukocyty (× 10 <sup>9</sup> /l)	26,10	–	4,12	6,43	7,48	6,98	8,11	8,13	7,77	6,61
erytrocyty (× 10 <sup>12</sup> /l)	3,21	–	3,32	3,31	3,47	2,79	2,96	2,61	2,56	2,62
hemoglobin (g/l)	99,0	–	100,0	101,0	108,00	85,00	89,5	80,0	78,0	79,0
hematokrit	0,29	–	0,32	0,32	0,33	0,26	0,28	0,24	0,24	0,24
trombocyty (× 10 <sup>9</sup> /l)	287,0	–	294,0	96,0	67,4	44,0	65,5	86,0	123,0	170,0
D-dimery	–	0,86	–	–	2,51	–	–	–	1,91	–
urea (mmol/l)	23,7	3,7	–	–	6,4	–	–	–	–	–
kreatinin (μmol/l)	135,0	46,0	–	–	60,0	–	–	–	–	–
C-reaktivní protein (mg/l)	344,3	41,6	22,2	85,3	122,8	–	–	243,4	–	191,0
prokalcitonin (ng/ml)	1,89	–	–	–	0,2	–	–	–	–	–

JEDNOU DENNĚ

# arixtra

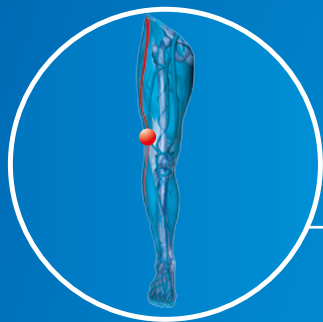
fondaparinuxum natriicum

SYNTECKÝ A SELEKTIVNÍ INHIBITOR  
AKTIVOVANÉHO FAKTORU X (XA),  
INJEKČNÍ ANTIKOAGULANT POUŽÍVANÝ  
PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM INDIKACÍ<sup>1</sup>



**AKS**  
AKUTNÍ KORONÁRNÍ  
SYNDROM

2,5 mg



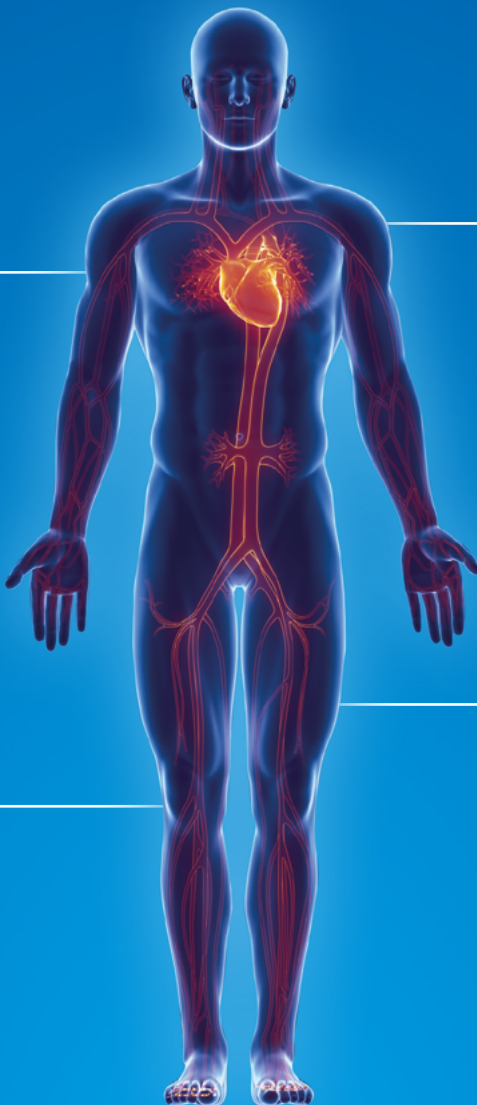
**SVT**  
POVRCHOVÁ ŽILNÍ  
TROMBÓZA

2,5 mg



**VTE**  
PREVENCE ŽILNÍCH  
TROMBOEMBOLICKÝCH  
PŘÍHOD

2,5 mg



Reference: 1. SPC Arixtra 24. 8. 2018.

**Zkrácená informace o léku Arixtra 2,5 mg/0,5 ml – Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg fondaparinuxum natriicum. Pomocná látka se známým účinkem: obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutické indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/ nebo akutní respirační onemocnění, a/ nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění. Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u dospělých pacientů, u kterých není indikována urgentní (< 120 minut) invazivní léčba (PCI). Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfuční terapie. Léčba akutní symptomatiké spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence ortopedie a chirurgie: Arixtra 2,5 mg 1x d s.c., 1. dávka 6 hod, po výkonu za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení. Aplikace do snížení rizika TEN příhod, min. 5–9 dní (po operaci fraktury kyčle zvážít profylaxi až na dalších 24 dní). Prevence interna: Arixtra 2,5 mg 1x d s.c. Léčba pacientů s UA/NSTEMI, u kterých není indikována urgentní (< 120 minut) invazivní léčba (PCI): Arixtra 2,5 mg 1x d s.c. co nejdříve, max. 8 dní nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve. V průběhu PCI by měl být přidán heparin (UFH) podle běžné klinické praxe se zohledněním potenciálního rizika krvácení a doby od posledního podání Arixtry. Opětovné zahájení aplikace po vyjmutí vodiče dle klinického posouzení (ve studii ne dříve než za 2 hod.). Léčba STEMI u pacientů kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfuční terapie: Arixtra 2,5 mg 1x d, 1. dávka i.v., následující dávky s.c. Léčbu zahájit co nejdříve, max. 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve. Je-li prováděna PCI (jiná než primární), měl by být v jejím průběhu podán UFH podle běžné klinické praxe se zohledněním potenciálního rizika krvácení a doby od posledního podání Arixtry. Podávání Arixtry dětem do 17 let nedoporučeno. Pacienti s SVT: před zahájením léčby Arixtrou třeba potvrdit, že tromboflebitida je od safenofemorální junctce vzdálená > 3 cm, nutno vyloučit současnou VTE. Je-li to možné, nepodávat u pacientů s SVT plánovaných k invazivnímu zákroku Arixtru v průběhu 24 hodin před výkonem (opětovné podávání nejdříve 6 hodin po zákroku, za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení). **Kontraindikace:** Precitlivlost na kteroukoliv složku přípravku; aktivní klinicky významné krvácení, akutní bakteriální endokarditida; těžké poškození ledvin ( $Cl_{\text{crea}} < 20 \text{ ml/min}$ ). **Zvláštní upozornění:** Opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, u pacientů podstupujících operační výkon, míšň/epidurální anestézii nebo míšň punkci, u starších pacientů a u pacientů s  $Cl_{\text{crea}} < 50 \text{ ml/min}$  (tj. < 0,83 ml/s). Opatrnost u pacientů s HIT (vzácené byly u pacientů léčených Arixtrou hlášený případy HIT. Kauzální souvislost dosud nebyla stanovena). Podání nedoporučeno u STEMI pacientů před/v průběhu primární PCI a pacientů s UA/NSTEMI podstupujících urgentní revaskularizaci. **Lékové a jiné interakce:** Při podávání Arixtry v prevenci VTE nepodávat současně látky zvyšující riziko krvácení (např. desirudin, fibrinolytika, antagonisté GP IIb/IIIa, UFH, LMWH, heparinoidy). Ostatní antiagregancia a NSAID s opatrností. Při nutném současném podávání pacienta pečlivě sledujte. Fondaparinux užívat s opatrností u pacientů současně léčených dalšími přípravky zvyšujícími riziko krvácení. Ochranný kryt jehly předplněné stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může vyvolat alergickou reakci. **Těhotenství a kojení:** Arixtra by neměla být předepisována těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné. Kojení během léčby Arixtrou nedoporučeno. **Nežádoucí účinky:** Časté: pooperační krvácení, anémie, krvácení (hematomy, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní). Před použitím se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Hlášení podezření na nežádoucí účinek prosím proveďte na [www.sukl.cz/nahlazit-nezadouc-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlazit-nezadouc-ucinek). **Doba použitelnosti/uchovávání:** 3 roky/Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Reg.č.:** EU/1/02/206/001-004, EU/1/02/206/021-023. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 21. 3. 2002/21. 3. 2007. **Datum poslední revize SPC:** 24. 8. 2018. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Odborné medicínské otázky týkající se léků společnosti Aspen získáte na lince 228880774 a na e-mailové adrese [Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk). Datum poslední revize textu zkrácené informace: 13. 12. 2019.

Ochranné známky jsou vlastněny nebo licencovány skupinou společností Aspen Group. ©2019 Společnosti Aspen Group nebo její poskytovatelé licence. Všechna práva vyhrazena.

a flowcytometrické vyšetření s jednoznačně pozitivním nálezem, čímž byla diagnóza HIT potvrzena, laboratorně byl již zaznamenán mírný vzestup počtu trombocytů. K úplné restituci počtu trombocytů došlo 4. den od ukončení aplikace nadroparinu, bez krvácivých či trombotických komplikací. Nebyla však zaznamenána tendence ke spontánnímu hojení rozsáhlé incize v levém mezogastriu (pravděpodobně v důsledku trombotické okluze mikrocirkulace zřetelné makroskopicky perioperačně) a proto bylo nutno v odstupu 2 týdnů její okraje resekovat a readaptovat. Histologicky byly v resekatu zachyceny pokročilé regresivní a reparativní změny s venulární trombotizací v okrajích (Obr. 3). Po propuštění z hospitalizace dne 11. 3. 2019 užívala pacientka ještě 2 měsíce rivaroxaban 20 mg denně, operační rány se zhojily bez komplikací, nebyly zaznamenány nové tromboembolické komplikace.

## Diskuze

Heparinem indukovaná trombocytopenie je sice vzácné onemocnění, nicméně vzhledem k vysokému procentu tromboembolických komplikací i riziku fatálního vyústění se vždy jedná o emergentní stav vyžadující promptní korekci medikace (2, 3, 7, 13). Pro výše popsanou pacientku byl životně významný správný medicínský instinkt ošetřujících chirurgů. V době první hematologické konzultace byla pravděpodobnost HIT vysoká (4 T-skóre 6 bodů), což si vyžádalo bezprostřední ukončení aplikace nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH) s převedením na syntetický pentasacharid fondaparinux v dávce adjustované klinickému stavu. Pozitivita sérologických i funkčních testů

a další prohlubování trombocytopenie i dokumentované žilní trombózy plně zapadají do stadia akutní HIT (2, 3). Jelikož již byly jednoznačné klinické známky trombotických komplikací, vnučuje se otázka, zda neměla být první dávka fondaparinuxu aplikována ihned po obdržení pozitivního výsledku screeningového testu HIT – molekuly nadroparinu byly v té době jistě z velké míry vyvázané, a tedy neutralizovány v imunokomplexech. Bylo by sice možno pokusit se odhadnout případnou reziduální aktivitu LMWH vyšetřením aktivity anti-Xa-LMWH, nicméně dynamika HIT může být natolik fulminantní, že by samotná hodnota anti-Xa-LMWH nemusela být vypovídající, a to jednak kvůli již zmíněné vazbě nadroparinu v imunitních komplexech, jednak z důvodu rychlého vývoje onemocnění v čase. Kritickým tedy zůstává okamžité přerušení aplikace heparinu (a to včetně tzv. heparinové zátky v centrálních žilních katetrech) a aplikace a nástup účinku alternativní antitrombotické profylaxe (13, 14).

Z popsaných případů a jejich sérií vyplývá, že stanovení diagnózy HIT bývá často komplikováno rozličnými klinickými i laboratorními fenomény – např. španělští autoři recentně popsali případ HIT po tinzaparinu manifestující se pouze jako plošné kožní nekrózy v místě aplikace, ale bez doprovodné trombocytopenie (15). Jsou popsány i případy spontánně vzniklé HIT (zcela bez expozice heparinu) (16) či případy tzv. opožděné HIT, která se rozvíjí až v odstupu dnů či týdnů od poslední aplikace heparinu (6–8, 10, 11).

Falešně negativní výsledky screeningového sérologického testu mohou být na samém počátku onemocnění, u pacientů s defektem buněčné či protilátkové imunity, po masivní transfuzní terapii nebo

**Tab. 3.** Alternativní možnosti antitrombotické profylaxe

Preparát	Fondaparinux (Arixtra®)	Argatroban	Bivalirudin	Danaparoid sodný	Rivaroxaban (Xarelto®)
<b>mechanismus účinku</b>	syntetický pentasacharid s aktivitou anti-Xa se závislostí na antitrombinu	syntetický inhibitor trombinu (i vázaného v trombu)	syntetický inhibitor trombinu	komplex glykosaminoglykanů s aktivitou anti-Xa bez závislosti na antitrombinu	
<b>způsob aplikace</b>	s.c.	kontinuálně i.v.	kontinuálně i.v.	i.v. bolus + kontinuálně	p.o.
<b>běžná dávka</b>	Dle hmotnosti (5 mg 1krát za 24 hod. při hmotnosti ≤ 50 kg; 7,5 mg 1krát za 24 hod. při hmotnosti 50–100 kg; 10 mg 1krát za 24 hod. při hmotnosti ≥ 100 kg)	2 µg/kg/min	0,15 mg/kg/hod.	Bolus (1 500 U při hmotnosti ≤ 60 kg; 2 250 U při hmotnosti 60–75 kg; 3 000 U při hmotnosti 75–90 kg; 3 750 U při hmotnosti ≥ 90 kg); poté kontinuálně 400 U/hod. po dobu 4 hod, 300 U/hod. další 3 hod. a udržovací dávka 200 U/hod.	15 mg 2krát denně 21 dnů nebo do dosažení počtu trombocytů ≥ 150 × 10 <sup>9</sup> /l a poté 20 mg 1krát denně
<b>korekce dávky</b>		jaterní insuficience, kardiální insuficience, anasarca, po kardiokirurgické operaci		renální insuficience: udržovací dávka 150 U/hod	
<b>indikace</b>		jaterní insuficience; nutnost dialýzy	nutnost hemodialýzy	nutnost hemodialýzy	
<b>biologický poločas</b>	17–24 hod	40–50 min	25 min	24 hod.	
<b>monitorace</b>	není nutná	aPTT (cíl: 1,5–3,0 R)	aPTT (cíl: 1,5–2,5 R)	anti-Xa (cíl: 0,5–0,8 U/ml)	
<b>doplňující údaje</b>	kontraindikace při renální insuficenci	riziko krvácivých komplikací; nesníží riziko amputací/úmrť			

*Argatroban, bivalirudin ani danaparoid sodný nejsou v ČR v době publikace běžně dostupné.*

po plazmaferéze. Proto je při trvajícím klinickém podezření nezbytné 4T-skóre stanovovat opakovaně a opakovat i laboratorní diagnostiku. Naopak bylo zaznamenáno signifikantně vyšší procento pozitivit screeningových sérologických testů HIT u pacientů se systémovou infekcí (16–18).

Dle Americké hematologické společnosti není u asymptomatických pacientů s nízkou pravděpodobností HIT doporučena rutinní monitorace počtu trombocytů. Při středním a vysokém riziku je doporučeno počet trombocytů monitorovat následovně: u pacientů exponovaných heparinu v posledních 30 dnech již ode dne 0; u pacientů, kteří nebyli v posledních 30 dnech heparinu exponováni ode dne 4 do dne 14, respektive do ukončení léčby heparinem a to v pravidelných 2–3denních intervalech; rovněž je doporučeno monitorovat počet trombocytů u pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem, (unfracionated heparin – UFH) či LMWH, kteří mají střední až vysokou pravděpodobnost HIT po velkém traumatu, po velké operaci či po porodu (2).

Duplexní sonografie žil dolních končetin k vyloučení skryté flebotrombózy je doporučena u všech pacientů s prokázanou HIT, duplexní sonografie žil horních končetin by se měla provádět pouze v případě, že je v daném povodí zaveden centrální žilní katétr – tak bylo postupováno i v popsaném případě (2).

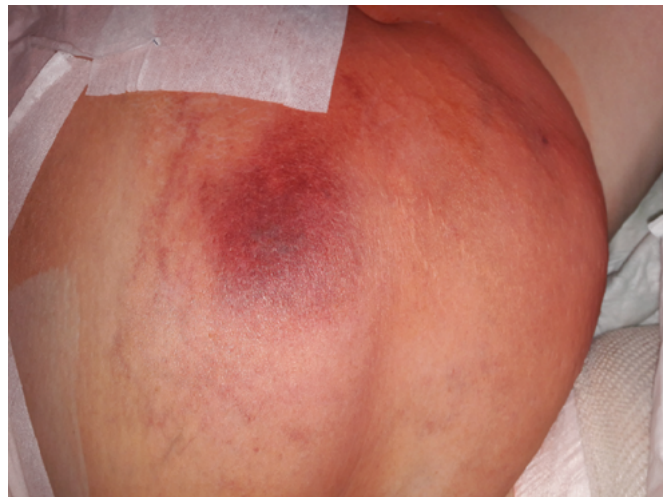
Antitrombotickou/antikoagulační profylaxi je třeba podávat alespoň do doby, než je restituován počet trombocytů alespoň na  $150,0 \times 10^9/l$  (nebo dle některých autorů do doby dosažení stabilního plateau počtu trombocytů s vzestupem jejich počtu alespoň o 10,0 % po 3 dny po sobě), ale pokud nejsou známky pokračující HIT, tak by léčba neměla trvat déle než 3 měsíce. Doba léčby nekomplikované HIT se však zpravidla pohybuje mezi 4–6 týdny. Oproti tomu je nutno antikoagulační terapii prolongovat alespoň na 3 měsíce v případě prokázané trombózy (2, 3, 13).

Aplikace trombocytárních koncentrátů je u HIT vyhrazena pro pacienty s velmi vysokým rizikem krvácení (např. po kardiochirurgické operaci), při manifestním krvácení a při poklesu počtu trombocytů pod  $20,0 \times 10^9/l$  (2, 3, 13).

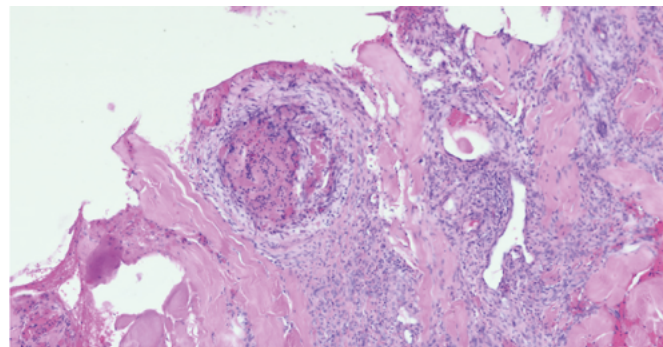
Přehled léčiv používaných jako alternativy k heparinu je uveden v Tab. 3. Dříve dostupný lepirudin není od roku 2012 registrován. V našich podmínkách zůstává nejdostupnější alternativou syntetický pentasacharid s aktivitou anti-Xa dependentní na antitrombinu: fondaparinux (Arixtra®). Jeho použití je dokumentováno spíše jednotlivými kazuistikami či menšími soubory, paradoxně nebyl jeho účinek při léčbě HIT dosud potvrzen randomizovanými studiemi (19).

U HIT v subakutní fázi A je v současnosti upřednostňováno použití přímých perorálních antikoagulancií před antagonisty vitamínu K – nejvíce dat má v této indikaci rivaroxaban. Převedení na DOAC probíhá bez překryvu s parenterální antitrombotickou terapií (20, 21). V případě nutnosti hemodialyzační terapie se preferenčně užívají léky s krátkým biologickým poločasem typu argatroban, danaparoid sodný či bivalirudin; alternativou zůstává citrátová hemodialýza, která by se však neměla provádět během akutní HIT. Případnou léčbu antagonisty vitamínu K (vitamin K antagonist – VKA) nelze zahájit před restitucí počtu trombocytů alespoň na  $150,0 \times 10^9/l$  pro riziko končetinové gangrény při současném poklesu aktivity proteinu C. Při zahájení léčby VKA se doporučují spíše malé nasycovací dávky a překrytí s parenterální

**Obr. 2.** Kožní reakce v místě aplikace nadroparinu (rozvoj pozorován v řádu minut od aplikace)



**Obr. 3.** Trombóza podkožních cév v mikroskopickém obraze



antitrombotickou terapií alespoň po dobu 5 dnů. Probíhá-li terapie antagonisty vitamínu K v době stanovení diagnózy HIT, pak je třeba tyto léky okamžitě přestat podávat a neutralizovat jejich účinek aplikací vitamínu K. Problematická je konverze z argatobanu na VKA, jelikož argatroban sám o sobě zvyšuje hodnotu INR a hrozí tedy poddávkování VKA. Překrytí argatobanu s VKA by mělo trvat alespoň 5 dnů. Aplikaci argatobanu je možno ukončit při hodnotách INR  $\geq 4$  s tím, že za 4–6 hod po jeho vysazení je třeba provést další kontrolu INR a je-li tato pod 2, pak to svědčí pro dosud neúčinnou antikoagulační léčbu VKA a pro nutnost opětovného zahájení konkomitantní terapie argatrobanem (2, 3, 13). Za jistých okolností lze zvážit i nitrožilní aplikaci vysokých dávek imunoglobulinů IgG (IVIG) (22).

Problematickou zůstává i případná možnost expozice heparinu v budoucnosti – např. při nezbytném kardiochirurgickém výkonu. Přesto není u pacientů s anamnézou HIT kontraindikace heparinu absolutní. Hlavním důvodem je dobře dokumentovaná skutečnost, že vytvořené protilátky ve třídě IgG nevykazují dlouhodobou perzistenci a za 3 měsíce již zpravidla nejsou prokazatelné (medián 85 dnů) (13). Pokud je v době ještě perzistujících protilátek v séru podán heparin, dochází prakticky bezprostředně k rozvoji HIT. Naopak po jejich vymizení (tzv. séroreverzi) musí po reexpozici heparinu uplynout několik dnů (v mediánu 4), aby byly protilátky opět sérologicky prokazatelné, a HIT se zpravidla rozvíjí ještě o den později. Těchto poznatků lze s výhodou využít v situacích, kdy lze jen obtížně heparin nahradit jinou alternativou. Kanadští autoři takto připravují pacienty s anamnézou HIT proběhlou před více než

3 měsíci na akutní kardiochirurgické výkony s doporučením standardní perioperační terapie nefrakcionovaným heparinem s přechodem na danaparoid v postoperačním období. Pokud je třeba operační výkon provést u pacientů s pozitivním sérologickým i funkčním testem HIT, pak se jako účinná alternativa jeví použití výměnné plazmaferézy během samotné operace. Použití bivalirudinu v perioperačním období je zatíženo vysokým rizikem trombotických komplikací v klampovaných cévách či cévních vacích a přidání protidestičkové terapie (iloprost) k UFH bývá komplikováno závažnou hypotenzí. Každopádně u pacientů s anamnézou HIT podstupujících operační výkon je pro rizika rekurence HIT zapotřebí provádět každodenní kontroly krevního obrazu, především v období mezi 5. a 10. postoperačním dnem, a to i pokud nebyli reexponováni heparinu. Pokud je plánován elektivní kardiochirurgický výkon (náhrada srdeční chlopně mechanickou protézou) u pacienta užívajícího VKA, lze postupovat následovně: 2 dny před výkonem vysadit VKA, v den operace podat koncentrát protrombinového kom-

plexu (obsahuje malé množství heparinu) a vitamin K, perioperačně podávat standardně UFH a koncem operace jeho účinek neutralizovat protaminem, první 4 pooperační dny podávat UFH a od večera 4. pooperačního dne převést pacienta na fondaparinux. V případě nutnosti hemodialýzy lze použít s jistotou dávkou opatrnosti i UFH, který by se měl podávat raději pomalu kontinuálně než bolusem, a před i po dialýze je nutno zkontrolovat počet trombocytů a sérologii HIT (13, 23).

Pacient, jenž prodělal HIT v posledních 3 měsících, by měl mít tento údaj pečlivě veden a zdůrazněn ve své zdravotnické dokumentaci (2, 3).

## Závěr

Autoři popisují heparinem indukovanou trombocytopenii vzniklou v návaznosti na aplikaci nadroparinu u obézní pacientky s rozsáhlým tkáňovým postižením a diagnostikovanou v akutní fázi onemocnění.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).*

## LITERATURA

- Králová S, Klodová D, Gumulec J, et al. Heparinem indukovaná trombocytopenie. Vnitř Lék 2006; 52: (Suppl. 1): 98–106.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2018; 2: 3360–3392.
- Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. Glob Cardiol Sci Pract 2018; 2018: 15.
- Bloom MB, Zaw AA, Hoang DM, et al. Body mass index strongly impacts the diagnosis and incidence of heparin-induced thrombocytopenia in the surgical intensive care unit. J Trauma Acute Care Surg 2016; 80: 398–403.
- Mattioli AV, Manenti A, Farinetti A. Impact of obesity on heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery patients. Blood Coagul Fibrinolysis 2018; 29: 661.
- Linkins LA, Bates SM, Lee AY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. Blood 2015; 126: 597–603.
- Thomson J, Kuriakose P, To L, et al. Development of an algorithm for the systematic evaluation of patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis 2019; 478–480.
- Zheng G, Streiff MB, Allison D, et al. A novel diagnostic algorithm for heparin-induced thrombocytopenia. Int J Lab Hematol 2018; 527–532.
- Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, et al. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: a population-based study. Lancet Haematol 2018; 5: e220–e231.
- Favaloro EJ. Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? Am J Hematol 2018; 93: 308–314.
- Warkentin TE, Sheppard JI, Linkins LA, et al. High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. Blood 2018; 132: 1345–1349.
- Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, et al. The platelet serotonin-release assay. Am J Hematol 2015; 90: 564–572.
- Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2016; 128: 348–359.
- Riegerová B, Malý R, Lojík M, et al. Heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu u komplikované ileofemorální flebotrombózy léčené katétretem řízenou trombolýzou. Interv Akut Kardiol 2007; 7: 74–77.
- Bosch-Amate X, Fustà-Novell X, Mascaró-Gally JM. Trombocitopenia trombótica inducida por heparina: una entidad rara potencialmente grave. Aten Primaria 2019; article in press (available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718306681>; accessed Feb 5<sup>th</sup>, 2019).
- Omer T, Mullaguri N, George P et al. False-negative platelet factor 4 antibodies and serotonin release assay and the utility of repeat testing in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Case Rep Hematol 2019; 2019: 1585014.
- Maharaj S, Chang S. Anti-PF4/heparin antibodies are increased in hospitalized patients with bacterial sepsis. Thromb Res 2018; 171: 111–113.
- Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? Am J Hematol 2007; 82: 1037–1043.
- Schindewolf M. Fondaparinux in heparin-induced thrombocytopenia: A decade's worth of clinical experience. Res Pract Thromb Haemost 2019; 3: 9–11.
- Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. Blood 2017; 130: 1104–1113.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. J Thromb Haemost 2016; 14: 1206–1210.
- Mohanty E, Nazir S, Sheppard JI, et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. J Thromb Haemost 2019; XXX: XXX–XXX.
- Zapletal O, Blatný J, Štarha J. Heparinem indukovaná trombocytopenie při léčbě nízkomolekulárními hepariny u dětí. Je čeho se obávat? Vnitř Lék 2010; 56: (Suppl. 1): S55–S57.

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



**Odpovědná firma roku 2019 Olomouckého kraje**

**SOLEN MEDICAL EDUCATION**

# Mikroskopická polyangiitída

Daniel Tobiáš, Kristína Brázdilová, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Slovenská republika

Mikroskopická polyangiitída (MPA) je zriedkavá, systémová, nekrotizujúca, ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) asociovaná vaskulitída s postihnutím malých ciev, bez dôkazu nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu. Stanovenie diagnózy mikroskopickej polyangiitídy je často náročné vzhľadom na jej prezentáciu súborom nešpecifických symptómov. Na našej klinike sme toto ochorenie diagnostikovali u 35-ročného pacienta, ktorý bol k nám prijatý pre migrujúce artritídy s febrilitami a papulóznym exantémom. Touto kazuistikou chceme poukázať na dôležitosť zväzenia aj takých zriedkavých ochorení akým je, MPA v rámci diferenciálno-diagnostického procesu najmä v prípade pacientov prezentujúcich sa nešpecifickými symptómami vzhľadom na vysokú mortalitu tohto ochorenia bez adekvátnej liečby.

**Kľúčové slová:** ANCA, cerebritída, glomerulonefritída, pankreatitída, polyangiitída, vaskulitída.

## Microscopic polyangiitis

Microscopic polyangiitis is a rare, systemic, necrotizing, pauci-immune, ANCA associated small vessel vasculitis, with no evidence of granulomatous inflammation. Diagnosing microscopic polyangiitis is often difficult because of its presentation by a number of non-specific symptoms. We treated a 35-year old patient, who was admitted for migrating arthritis and fever with papulous rash. In this case, we want to point out the importance of considering the diagnosis of MPA and similar rare diseases in the process of differential diagnosis, mainly in patients presenting with non-specific symptoms, because the mortality of this disease without adequate treatment is alarmingly high.

**Key words:** ANCA, cerebritis, glomerulonephritis, pancreatitis, polyangiitis, vasculitis.

## Úvod

Mikroskopická polyangiitída je systémová, nekrotizujúca, ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) asociovaná vaskulitída s postihnutím malých ciev, bez dôkazu nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu (1). Toto ochorenie bolo podľa American College of Rheumatology pôvodne klasifikované za formu polyarteritis nodosa (2), no od roku 1992 je na základe International Chapel Hill Consensus Conference osobitnou formou vaskulitídy (3, 4). Ide sa o systémové ochorenie, pre ktoré je typické postihnutie cievnej steny autoimunitne podmieneným zápalom s následnými prejavmi vyplývajúcimi z jej poškodenia. Etiológia nie je presne známa, bola však pozorovaná asociácia mikroskopickej polyangiitídy (MPA) s niektorými liečivami ako propyltiouracil alebo s niektorými ochoreniami ako primárna biliárna cirhóza. Predpokladá sa, že za závažnosť a miesto cievneho postihnutia sú zodpovedné cytokínmi indukované zmeny v expresii a funkcii adhézných molekúl spolu so zmenou aktivity leukocytov a endotelových buniek (5, 6). Incidencia ochorenia sa udáva na 1–3 prípady na 100 000. Klinický

obraz tohto ochorenia je skutočne pestrý a najčastejšie zahŕňa nešpecifické príznaky – chudnutie, zvýšená telesná teplota až horúčky, bolesti svalov a kĺbov (ktoré súčasne patria aj postihnutiu muskuloskeletálneho systému), slabosť, únava. Ďalšie príznaky sa manifestujú podľa postihnutia jednotlivých orgánových systémov. Najčastejším a najtypickejším je postihnutie obličiek a pľúc v zmysle glomerulonefritídy, renálneho zlyhávania resp. alveolárneho krvácania, dyspnoe, kašľa, hemoptýzy (23). Ďalším často postihnutým orgánom je koža, kde sa ochorenie môže manifestovať ako exantém, leukocytoklastická vaskulitída, purpura, livedo reticularis, ischemia akrálnych častí končatín, ulcerácie na koži, kožné nekrózy alebo gangréna. Medzi najčastejšie neurologické prejavy patrí mononeuritis multiplex, môžu sa však vyskytovať aj omnoho zriedkavejšie prejavy (22). Ku gastrointestinálnemu postihnutiu patria bolesti brucha, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, pankreatitída. Postihnutie kardiovaskulárneho systému sa prejavuje bolesťami na hrudníku, známkami hypertenzie alebo srdcového zlyhávania, v zriedkavých prípadoch sa môže prejavovať aj ako infarkt myokardu. K menej častému

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Daniel Tobiáš, tobiasdaniel244@gmail.com

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 249–252

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2019

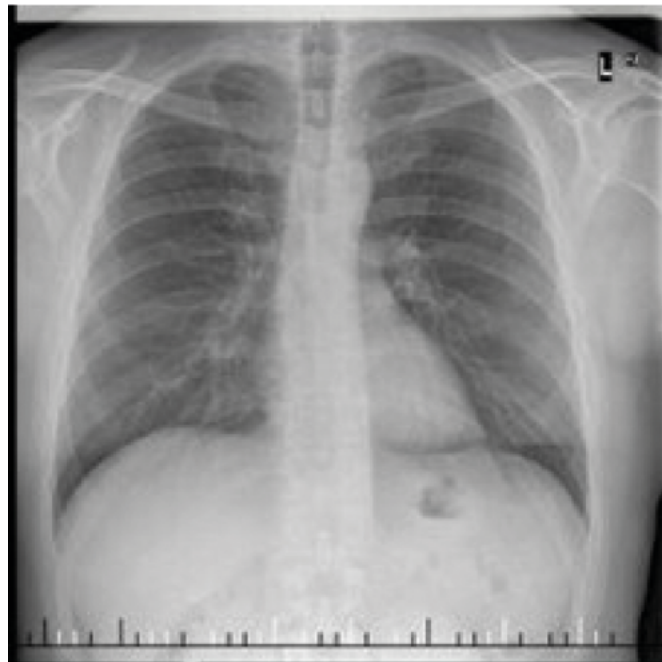
postihnutiu patrí postihnutie očí s prejavmi episkleritídy alebo uveitídy. U mužov bola veľmi zriedkavo ako prejav tohto ochorenia popisovaná orchitída (7, 8, 13). Medzi klasifikačné kritériá tohto ochorenia patrí: rýchlo progredujúca glomerulonefritída (RPGN), alveolárne krvácanie, iné orgánové postihnutie (purpura, subkutánne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, mononeuritis multiplex), histologický nález: nekrotizujúca vaskulitída arteriol, kapilár a venúl, perivaskulárna infiltrácia zápalovými bunkami a laboratórny nález – pozitívna MPO (myeloperoxidáza) ANCA, zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP), proteinúria, hematúria, zvýšené hladiny sérovej urey a kreatinínu (9). Charakteristikou, MPA je postihnutie malých ciev – arteriol, kapilár a venúl. Takéto postihnutie pri polyarteritis nodosa chýba, čo je jeden z hlavných rozdielov medzi týmito ochoreniami., MPA spolu s granulomatózou s polyangiitídou a eozinofilnou granulomatózou s polyangiitídou patria k ANCA asociovaným vaskulitídam s postihnutím malých ciev. Mikroskopická polyangiitída sa líši od granulomatózy s polyangiitídou absenciou formácie granulómov a postihnutia hornej časti respiračného traktu. Na liečbu mikroskopickej polyangiitídy sa používa imunosupresívna liečba. Výber konkrétneho liečiva závisí od rozsahu a závažnosti ochorenia. Používanými liečivami sú kortikoidy, cyklofosamid, azatioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil, inhibítory C5a receptora, biologická liečba rituximabom (10). Prognóza tak závažného ochorenia ako je, MPA je úzko spätá so závažnosťou orgánového postihnutia. V prípade včasnej a správnej liečby však približne 90 % pacientov dosiahne zlepšenie stavu a približne 75 % dosiahne dokonca remisiu. 5-ročné prežívanie sa pohybuje na úrovni okolo 75 %. K relapsu dochádza približne v 30 % prípadov v priebehu 1–2 rokov. Bez adekvátnej liečby je pravdepodobnosť remisie signifikantne nižšia a riziko relapsov signifikantne vyššie (12).

## Kazuistika

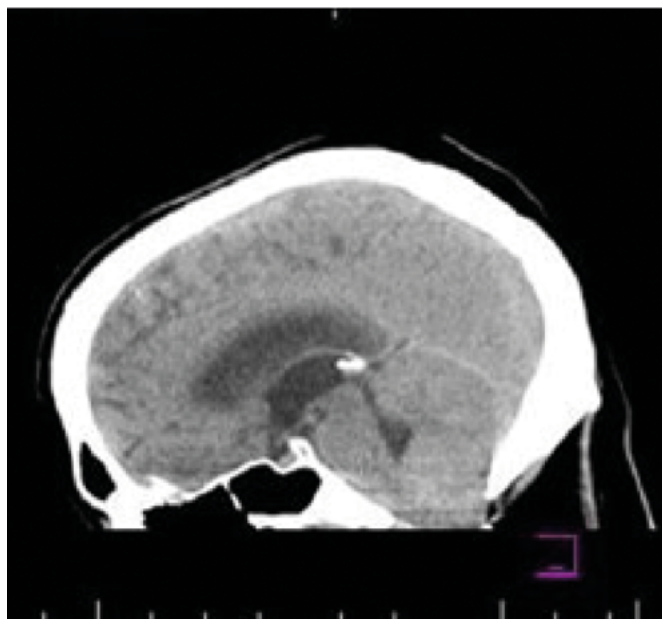
V tejto kazuistike prezentujeme prípad 35-ročného pacienta s anamnézou autoimunitnej hepatitídy v regresii, ktorý bol vyšetrovaný na centrálnom príjme našej nemocnice pre opuch a bolesť veľkých kĺbov s febrilitami s maximom 38,2 °C a kožným výsevom v oblasti predkolení. Bol prijatý na V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava. Vzhľadom na laboratórne parametre – obraz zápalového syndrómu bez klinických prejavov infekcie, proteinúriu a objektívny nález bola už pri prijíme vyjadrená suspekcia na systémové zápalové ochorenie – vaskulitídu. Realizovala sa biopsia z pravého predkolenia, kde boli popísané črty perivaskulárnej lymfohistiocytárnej dermatitídy a fokálnej leukocytoklastickej vaskulitídy. V rámci prešetrenia orgánového postihnutia sa pacientovi realizoval Dopplerovské USG vyšetrenie dolných končatín s vylúčením hlbokoj žilovej trombózy, echokardiografia bez nálezu perikardiálneho výpotku, RTG hrudníka a USG brucha bez znakov eventuálnej serozitídy (Obr. 1).

High Resolution-CT a spirometria boli tiež bez pozitívneho nálezu, na vyšetrenom očnom pozadí bol nález vaskulitídy sietnice oboch očí. Vzhľadom na uvedený nález sme začali pulznú liečbu glukokortikoidmi a lokálnu liečbu triamcinolom. Hospitalizácia bola komplikovaná bolesťami hlavy s nauzeou, a preto sme doplnili MRI mozgu a cervikálnej chrbtice, kde sa popísal obraz incipientného zápalového procesu cerebellárnych hemisfér s patologickými signálovými zmenami prevažne

**Obr. 1.** RTG hrudníka bez znakov eventuálnej serozitídy



**Obr. 2.** MRI mozgu a cervikálnej chrbtice. Obraz incipientného zápalového procesu cerebellárnych hemisfér s patologickými signálovými zmenami prevažne v oblasti kortiko-medulárnej junkcie hemisfér kaudálne a edémom s protrúziou cerebellárnych tonzíl do foramen magnum a incipientným 3-komorovým hydrocefalom s naznačeným miernym transependymálnym prienikom likvoru



v oblasti kortiko-medulárnej junkcie hemisfér kaudálne a edémom s protrúziou cerebellárnych tonzíl do foramen magnum a incipientným 3-komorovým hydrocefalom s naznačeným miernym transependymálnym prienikom likvoru (Obr. 2).

Po konzultácii s neurológom a neurochirurgom sme spočiatku postupovali konzervatívne, avšak pre ďalšie zhoršovanie stavu a nález edému mozgu na kontrolnom CT hlavy sme pacienta preložili Neurochirurgickú kliniku LF UK a UN Bratislava-Kramáre, kde mu bola realizovaná externá drenáž. Konzultovaný infektológ v čase vzniku edému nevedel vylúčiť infekčnú príčinu a preto indikoval antivirotickú

terapiu. Infekčná etiológia sa následne nepotvrdila. Stav bol záverovaný ako autoimunitná cerebritída s hydrocefalom, na základe čoho boli podané intravenózne imunoglobulíny v imunosupresívnej dávke. Kontrolné CT mozgu bolo už bez ložiskových zmien, preto neurológ odporučil ukončiť antiedémovú liečbu. Pacient bol následne preložený späť V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava na dodiagnostikovanie suspektnej vaskulitídy. Tu sme realizovali doplňujúce laboratórne vyšetrenia – autoprotilátky, (ANCA boli opakovane negatívne), imunoglobulíny, sérologické vyšetrenie. Pokračovali sme v imunosupresii perorálnou liečbou glukokortikoidmi v dávke 20 mg prednizónu denne. Následne sa hospitalizácia komplikovala bolesťami brucha, v laboratórnom obraze s výraznou eleváciou zápalových parametrov (CRP 288 mg/l) a eleváciou sérovej amylázy a lipázy. Na CT brucha sa potvrdil obraz akútnej pankreatitídy - žiadna iná zjavná príčina bolestí brucha sa nenašla (Obr. 3).

Po parenterálnej infúznej liečbe došlo k ústupu brušnej symptomatológie a laboratórnemu poklesu zápalovej aktivity. Napriek zlepšeniu zápalového syndrómu a abdominálnej symptomatológie sme však postupne evidovali rozvoj renálneho zlyhávania pri zachovanej diuréze – zhoršenie proteinúrie, výskyt hemoglobínúrie, stúpanie hodnot kreatinínu (do 458  $\mu\text{mol/l}$ ) s poklesom glomerulárnej filtrácie (do 0,22 ml/s). Konzultovaný nefrológ stav záveroval ako rýchlo progredujúcu glomerulonefritídu v rámci základného ochorenia, potencovanú možnou kontrastom indukovanou nefropatiou. Vzhľadom na renálne zlyhávania sme realizovali aj biopsiu obličky s nálezom ťažkého postihnutia obličiek v zmysle nekrotizujúcej glomerulonefritídy ako prejav predpokladanej mikroskopickej polyangiitídy. Na základe toho sme zintenzívnili imunosupresívnu liečbu a podali sme 1. pulz cyklofosfamidu v dávke 1 000 mg a pokračovali v perorálnej liečbe glukokortikoidmi v dávke 100 mg denne (cyklofosamid v najnižšej odporúčanej dávke pre intermitentné podávanie – 10 mg/kg a prednizón tiež v dávke pri spodnej hranici odporúčanej pre akútne stavy – 1 mg/kg, pacient vážil 100 kg). Po liečbe došlo pomerne rýchlo k zlepšovaniu klinického stavu a poklesu laboratórnych ukazovateľov renálneho zlyhávania. Po absolvovaní celkovo 6 pulzov cyklofosfamidu, každý s odstupom 4 týždňov, boli hodnoty kreatinínu 270  $\mu\text{mol/l}$  a glomerulárnej filtrácie 24,6 ml/min, liečba cyklofosfamidom sa ukončila a pokračovalo sa v udržiavacej liečbe azatioprinom. Pacient je dispenzarizovaný na našej reumatologickej ambulancii, aktuálne užíva 100 mg azatioprinu (v udržiavacej dávke 1 mg/kg), 5 mg prednizónu denne a ako prevenciu glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy vápnik v dennej dávke 1 000 mg a vitamín D v dávke 800 IU. U pacienta toho času pretrvávajú chronická renálna insuficiencia štádia G3b podľa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) hodnotami séroveho kreatinínu 180–200  $\mu\text{mol/l}$ . Pacient už nemá žiadne klinické prejavy ochorenia ani jeho komplikácií a došlo k rezolúcii oftalmologického, dermatologického aj neurologického nálezu ad intergrum. Ako komplikácia liečby sa u neho vyvinul steroidný diabetes, ktorý vyžadoval spočiatku liečbu inzulínom, neskôr perorálnymi antidiabetikami, avšak po znížení dávok glukokortikoidov je aktuálne len na diéte. Pravidelne realizujeme všetky vyšetrenia v rámci prešetrenia event. orgánového postihnutia a progresie ochorenia (tj. RTG hrudníka, USG brucha, kompletné funkčné vyšetrenie pľúc, High

**Obr. 3.** CT brucha s obrazom akútnej pankreatitídy



Resolution-CT, kvantitatívna proteinúria, echokardiografické vyšetrenie), ktoré sú dlhodobo negatívne a tiež denzitometrické vyšetrenie svedčí pre denzitu primeranú veku a je bez progresie.

## Diskusia

Diagnostika, MPA je náročná a diagnóza sa často stanovuje per exclusionem, definitívne je možné ju stanoviť podľa nasledovných diagnostických kritérií:

### Diagnostické kritériá

- symptómy: rýchlo progredujúca glomerulonefritída, alveolárne krvácanie, iné orgánové postihnutie (purpura, subkutánne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, mononeurits multiplex)
- histologický nález: nekrotizujúca vaskulitída arteriol, kapilár a venúl, perivaskulárna infiltrácia zápalovými bunkami
- laboratórny nález: pozitivita MPO-ANCA, pozitivita CRP, proteinúria, hematúria, elevácia urey a séroveho kreatinínu

### Diagnóza

- definitívna, MPA: pozitivita 2 alebo viacerých symptómov a pozitívny histologický nález; alebo pozitivita 2 alebo viacerých symptómov (vrátane rýchlo progredujúcej glomerulonefritídy a alveolárneho krvácania) a pozitivita MPO-ANCA
- pravdepodobná, MPA: pozitivita 3 symptómov; alebo pozitívny 1 symptóm a pozitivita MPO-ANCA (9)

Diagnosticky sme vzhľadom na všetky doterajšie nálezy - vaskulitídu na sietnici, renálne poškodenie (RPGN), zmeny na koži, autoimunitná hepatitída, reakcia na liečbu - stav uzavreli ako mikroskopická polyangiitída. Rozvoj komplikácií v podobe akútnej pankreatitídy a cerebritídy sme po vylúčení, respektíve nepotvrdení inej etiológie hodnotili ako autoimunitnú etiológiu. V literatúre bolo už popisované postihnutie gastrointestinálneho traktu a nervového systému ako raritný prejav, MPA (1, 11). Nakoľko sa jedná o ANCA asociovanú vaskulitídu, je jej serologické stanovenie užitočným nástrojom pri diagnostike, MPA. ANCA pozitivitu

nájdeme u 80 % pacientov s MPA, typizovane MPO-ANCA u 60 % pacientov a PR3 (proteináza 3) ANCA u 40 % pacientov. Negativita ANCA protilátok, s ktorou sme sa stretli, však ochorenie jednoznačne nevylučuje. Suponované bolo aj IgG4-RD (IgG4 related disease), avšak klinický obraz nebol typický, chýbalo predchorobie a rodinná záťaž, testované hladiny IgG4 boli v norme. V rámci diferenciálnej diagnostiky ANCA pozitívnych stavov treba myslieť predovšetkým na ostatné AAV (ANCA-Associated Vasculitis) - okrem mikroskopickej polyangiitídy do tejto skupiny patrí granulomatóza s polyangiitídou a eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou. ANCA pozitivita sa však môže vyskytovať aj u iných autoimunitných ochorení akými sú systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm. Inou skupinou ochorení s možnou ANCA pozitivitou sú IBD (Inflammatory Bowel Disease) pričom pozitivita býva v tejto skupine ochorení častejšia pri ulceróznej kolitíde než pri Crohnovej chorobe. Treba však mať na pamäti, že v zriedkavých prípadoch dochádza pri stanovení ANCA aj k falošnej pozitivite, napr. pri Hodgkinovej chorobe, mnohopočetnom myelóme, HIV infekcii alebo tuberkulóze (14). Osobitnou skupinou ochorení v rámci diferenciálnej diagnostiky ANCA pozitivit, pri ktorej treba byť mimoriadne obozretný sú niektoré infekčné ochorenia, najmä tie s prejavmi podobnými AAV, nakoľko zlá diagnóza a podávanie imunosupresívnej liečby u infekčného stavu môže mať katastrofálne dôsledky. Najčastejšie takto uvádzaným ochorením je infekčná endokarditída, kde bola popisovaná aj možná indukcia produkcie ANCA prostredníctvom nešpecifickej aktivácie B-lymfocytov alebo autoimunizácie po uvoľnení PR-3 z neutrofilov (15, 16). Ešte zriedkavejšie sú popisované vaskulitídy resp. vaskulopatie asociované s niektorými substanciami ako levamizol – antiparazitikum na liečbu askariázy a iných helmintóz, používa sa aj ako prímes v niektorých drogách, napr. v kokaíne (17). Pri voľbe terapie sme postupovali podľa EULAR (European League Against Rheumatism) odporúčaní. My sme zvolili liečbu cyklofosfamidom v kombinácii s prednizónom, ktoré

je vhodné podávať v priebehu život ohrozujúceho priebehu (18). Po nastolení remisie sme prešli na kombináciu azatioprinu s prednizónom, s postupnou redukciovou dávkou prednizónu – túto kombináciu sme zvolili po starostlivom zvážení individuálneho benefitu a rizika – aj napriek riziku vzniku novej akútnej pankreatitídy pri užívaní azatioprinu, toho času nebol vyšetrený deficit tiometylpurín transferázy (dodatočne sa tento deficit nepotvrdil). Táto kombinácia udržala pacienta v remisii do dnešného dňa. Mykofenolát mofetil sa v prípade život ohrozujúceho priebehu neodporúča podávať, okrem toho má časté komplikácie zo strany gastrointestinálneho traktu, poruchy funkcie obličiek (ktorú už mal pacient primárne) a hepatitídu (jednalo sa o pacienta s anamnézou autoimunitnej hepatitídy v regresii). Navyše podľa slovenských SPC (Summary Product Characteristics) sa toto liečivo vo všeobecnosti podáva iba v rámci transplantácie obličiek, pri systémových ochoreniach ako systémový lupus erythematosus alebo lupusovej nefritíde a im podobným sa podáva výnimočne a ich podanie je viazané na indikáciu nefrológom. Metotrexát sa pri život ohrozujúcom priebehu taktiež neodporúča, takisto sme zohľadňovali vyššie spomenutú autoimunitnú hepatitídu v anamnéze. Biologická liečba – rituximab sa podáva až po zlyhaní štandardnej liečby, jej podávanie je navyše viazané na centrálnu biologickú liečbu po schválení zdravotnou poisťovňou (20). Inhibítory C5a receptorov napriek sľubným výsledkom štúdií v Slovenskej republike nie sú k dispozícii, nemáme skúsenosti s ich používaním (19).

## Záver

Skutočnosť, že, MPA môže postihovať cievy ktoréhokolvek orgánu v tele, môže sa prejavovať širokým spektrom nešpecifických symptómov a hodnoty ANCA protilátok môžu byť negatívne, výrazne sťažuje diagnostiku tohto ochorenia. V rámci diferenciálno-diagnostického procesu je potrebné u pacientov s neobjasnenou príčinou teplôt a orgánovým postihnutím myslieť aj na také zriedkavé ochorenia akým je, MPA.

## LITERATÚRA

1. Chung SA, Seo P Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 545–558.
2. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135–1136.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187–192.
4. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088–1093.
5. Amezcua-Guerra LM, Prieto P, Bojalil R et al. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *J Rheumatol* 2006; 33: 2351–2353.
6. Seligman VA, Bolton PB, Sanchez HC et al. Propylthiouracil-induced microscopic polyangiitis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 170–174.
7. Altaie R, Ditzio F, Fahy GT Microscopic polyangitis presenting with sub-acute reversible optic neuropathy. *Eye (Lond.)* 2005; 19: 363–365.
8. Nagai Y, Hasegawa M, Igarashi N et al. Cutaneous manifestations and histological features of microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol* 2008; 19: 57–60.
9. Ozaki S ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergo Int* 2007; 56: 87–96.
10. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417–427.
11. Haraguchi K, Gunji K, Ito Y et al. Extensive pancreatic necrosis in microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 326–331.
12. Oh YJ, Ahn SS, Park ES et al. Chest and renal involvements, Birmingham vascular activity score more than 13.5 and five factor score more than 1 at diagnosis are significant predictors of relapse of microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 19: 47–54.
13. Agard C, Mouthon L, Mahr A et al. Microscopic Polyangiitis and Polyarteritis Nodosa: How and When Do They Start? *Arthritis & Rheumatism* 2003; 15: 709–715.
14. Avery TY, Bons J, van Paassen P et al. Diagnostic ANCA algorithms in daily clinical practice: evidence, experience, and effectiveness. *Lupus* 2016; 31: 917–924.
15. Veerappan I, Prabitha EN, Abraham A et al. Double ANCA-positive vasculitis in a patient with infective endocarditis. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 469–472.
16. Langlois V, Marie I Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev Med Interne* 2017; 38: 450–457.
17. Tran H, Tan D, Marnejon TP et al. Cutaneous vasculopathy associated with levamisole-adulterated cocaine. *Clinical Medicine & Research* 2013; 11: 26. 30.
18. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594.
19. Tesar V, Hruskova Z Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 491–496.
20. Taha R, El-Haddad H, Allmualim A et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 201–214.
21. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 399–405.
22. Cibičková L, Soukup T, Tomš J et al. Centrální pravostranná hemiparéza jako dominující projev systémové vaskulitidy. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1194–1197.
23. Bradna P, Maňák J, Soukup T Difúzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii. *Vnitř Lék* 2018; 64.

# Hodnocení operačního rizika u pacientů s jaterní cirhózou

**Eva Uchytlová, Eva Kieslichová**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Transplantcentrum IKEM Praha

Prevalence jaterní cirhózy v populaci narůstá. Narůstá tudíž i počet pacientů s cirhózou, kteří přicházejí do nemocnice k elektivnímu operačnímu zákroku. Tito pacienti mají vyšší riziko pooperačních komplikací i vyšší pooperační mortalitu. Stanovení perioperačního rizika pacientů s cirhózou je složitý a komplexní proces. Zahrnuje zhodnocení celkového stavu pacienta, včetně závažnosti přidružených onemocnění a stavu nutriční, stupně závažnosti samotného jaterního onemocnění, a časové naléhavosti operačního zákroku. Jednoznačná doporučení neexistují. Správné stanovení rizika chirurgického zákroku předoperačně se zvážením alternativních způsobů léčby je klíčové pro optimalizaci pooperačního průběhu u pacientů s jaterní cirhózou a snížení pravděpodobnosti vzniku pooperačních komplikací.

**Klíčová slova:** Child-Pugh skóre, jaterní cirhóza, MELD skóre, perioperační riziko.

## Evaluation of surgical risk in patients with liver cirrhosis

The prevalence of liver cirrhosis in population is increasing, as well as its prevalence among patients admitted to hospital for elective surgery. These patients are at risk of high postoperative morbidity and mortality. Perioperative risk assessment of patients with liver cirrhosis is a complex procedure. It consists of evaluation of general condition of the patient, including comorbidities and nutritional status, evaluation of the grade of liver disease, and urgency of the surgical procedure. There are no specific guidelines. Proper risk assessment before surgery, considering alternative ways of treatment, is a cornerstone of optimal postoperative course and prevention of complications in patients with liver cirrhosis.

**Key words:** Child-Pugh score, liver cirrhosis, MELD score, perioperative risk.

## Úvod

Incidence chronického onemocnění jater (chronic liver disease – CLD) celosvětově narůstá a současně s ní roste i počet pacientů s CLD indikovaných k akutním nebo elektivním operačním výkonům. Prevalence cirhózy se celosvětově udává kolem 100 pacientů na 100 000 obyvatel. Mortalita pacientů s chronickým onemocněním jater se pohybuje kolem 2 milionů ročně, z toho 1 milion tvoří pacienti s jaterní cirhózou. Cirhóza tvoří v současné době 11. nejčastější příčinu smrti na světě (1, 2). V České republice trpí cirhózou jater 40 000–60 000 obyvatel a asi 2 000 z nich každý rok na toto onemocnění umírá (3, 4). Prevalence cirhózy mezi pacienty podstupujícími elektivní výkon je 0,8 %, tedy až 25 milionů cirhotiků podstoupí plánovaný chirurgický výkon každý rok (5). Tito pacienti mají o 47 % vyšší riziko pooperačních komplikací a 2,5x vyšší nemocniční mortalitu (6).

Hlavní příčinou těchto komplikací je chronická jaterní léze, jejímž důsledkem je alterace jaterních funkcí (syntetické, metabolické, detoxikační i sekreční), a porucha perfuze jater při cirhotické přestavbě parenchymu a snížené systémové vaskulární rezistenci. Hypoperfuze je dále potencionována účinkem anestetik, peroperačními změnami distribuce tělních tekutin a srdečního výdeje zhoršující dodávku kyslíku do tkání, a koagulopatií, která zvyšuje riziko nejen krvácení, ale i trombózy (7).

## Předoperační vyšetření

U pacientů kategorií ASA (American Society of Anesthesiologists) I a II (Tab. 1), kteří nepřicházejí k resekčnímu výkonu na játrech, není předoperační vyšetření jaterních funkcí rutinně požadováno. Je ale nezbytně nutné v případech, kdy vznikne z anamnézy nebo fyzikálního vyšetření jakékoliv podezření na jaterní lézi. Jestliže jsou jaterní enzymy (AST, ALT, ALP) elevovány nad trojnásobek horní hranice normy nebo je jakkoliv zvýšená hladina

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Uchytlová, Ph.D., pospisilova.e@seznam.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Transplantcentrum IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 – Krč

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 253–257

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2020

sérového bilirubinu, je doporučeno plánovaný zákrok odložit a pacienta dovyšetřit (8). V případě, že se jaterní onemocnění potvrdí, je potřeba objasnit jeho etiologii, zhodnotit stupeň pokročilosti, stupeň závažnosti jaterní dysfunkce a souvisejících komplikací (Tab. 2). Na druhé straně je nutné zvážit samotný operační zákrok, jeho indikaci, případně alternativní způsoby léčby, a především jeho časovou naléhavost (8).

Zvýšená pooperační mortalita pacientů s cirhózou byla prokázána v mnoha studiích, např. v práci Lin et al. byla kromě vyšší 30denní mortality zjištěna i delší doba hospitalizace, častější příjem na jednotku intenzivní péče, nebo vyšší incidence infekčních a krvácivých pooperačních komplikací (9). Jiná práce zvýšenou mortalitu potvrdila, nikoliv však vyšší incidenci pooperačních komplikací. Zajímavým sekundárním zjištěním obou studií byla častější přítomnost závažných přidružených onemocnění u pacientů s cirhózou (10).

## Operační riziko

Operační zákrok může být sám o sobě příčinou dekompenzace jaterního onemocnění, a to především u pacientů s nízkou hladinou sérového albuminu a komorbiditami (11). Mezi absolutní kontraindikace plánovaného výkonu patří akutní nebo fulminantní jaterní selhání, akutní virová nebo alkoholická hepatitida (8).

Otázka predikce perioperačního rizika pacienta s jaterní cirhózou je velmi komplexní a nejednoznačná. Lze využít existujících skórovacích systémů. Childovo-Turcottovo-Pughovo skóre (CTP) určuje stupeň pokročilosti cirhózy (Tab. 3a a 3b), původně bylo určeno k hodnocení rizika pacientů s cirhózou podstupujících portosystémový zkrat. Jeho korelace s pooperační mortalitou po elektivních i akutních operačních výkonech byla jednoznačně potvrzena, časová naléhavost operace byla identifikována jako jeden z hlavních faktorů mortality (8, 12, 13). V práci Telemové et al. bylo jako rizikový faktor pooperační mortality označeno podání krevní transfuze, nízká hladina albuminu, ASA skóre vyšší než III a časová naléhavost výkonu, přičemž nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě mezi pacienty třídy CTP B a C (14). Avšak CTP má zásadní limity. Dvě veličiny z pěti, které jsou jeho součástí, podléhají do velké míry subjektivnímu hodnocení a zbývající tři, které jsou sice měřitelné objektivně laboratorními metodami, mají arbitrární stanoveny horní hranice, tudíž CTP nemá kontinuální charakter.

**Tab. 2.** Komplikace jaterní cirhózy

<b>jaterní encefalopatie</b>	somnolence až kóma, precipitující faktory: hypokalemie, alkalózy, hypovolemie, léky (benzodiazepiny), infekce, TIPS
<b>hyperkinetická cirkulace</b>	systémová a splanchnická vazodilatace, ↑ srdeční výdej, ↓ systémová vaskulární rezistence, ↓ střední arteriální tlak, ↑ preload
<b>cirhotická kardiomyopatie</b>	systolická a diastolická dysfunkce, cirhotická kardiomyopatie, EKG abnormality (←→ QT interval), falešné neurotransmitery, deplece noradrenalinu, ↓ denzita β-adrenergických receptorů, ↓ citlivost myokardu na katecholaminy
<b>relativní adrenální insuficience</b>	hypotenze
<b>plicní komplikace</b>	ascites, pleurální výpotky, ↓ dechový objem, funkční reziduální kapacita a vitální kapacita plic, restriktivní poruchy, tachypnoe, hepatopulmonální syndrom, portopulmonální hypertenze
<b>poškození ledvin</b>	chronické změny, akutní poškození ledvin, hepatorenální syndrom
<b>krvácení z gastrointestinálního traktu</b>	portální hypertenze, varixy, vředy
<b>hypersplenismus</b>	cytopenie
<b>malnutrice, metabolické poruchy</b>	sarkopenie, ↑ riziko infekce
<b>koagulopatie</b>	↓ produkce pro i antikoagulačních faktorů, ↓ eliminace aktivovaných faktorů, krvácivé projevy, hyperkoagulace – trombotické komplikace
<b>dysfunkce imunitního systému</b>	↑ riziko infekce

**Tab. 1.** Klasifikace celkového fyzického stavu před anestezií dle ASA (American Society of Anesthesiologists)

<b>ASA I</b>	Zdravý pacient bez klinického patologického nálezu. Chorobný proces, jenž je indikací k operaci, je lokalizovaný a nezpůsobuje systémovou poruchu
<b>ASA II</b>	Pacient s lehkým, kontrolovaným, funkčně nelimitujícím systémovým onemocněním
<b>ASA III</b>	Pacient s těžkým nebo obtížně kontrolovatelným systémovým onemocněním, pacienta funkčně limitujícím, neohrožujícím však trvale pacienta na životě
<b>ASA IV</b>	Pacient s funkčně limitujícím onemocněním, které ho trvale ohrožuje na životě, dále pacienti po transplantacích, chemoterapiích, radioterapiích, klinicky imunodeficientní a pacienti ve střední a těžké malnutrici (dle ESPEN 2010)
<b>ASA V</b>	Moribundní pacient, u kterého je předpoklad úmrtí do 24 hod. a operační výkon je poslední možností záchrany života (tzv. vitální indikace)

*Míra pravděpodobnosti, že pacient v souvislosti s výkonem a anestezií zemře. Každé skupině ASA odpovídá predikovaná perioperační mortalita. Emergentní výkon představuje zvýšené perioperační riziko (věstník MZ ČR 1/2018) Mortalita dle klasifikace ASA: ASA I–0,06 %, II–0,47 %, III–4,39 %, IV–23,48 %, V–50,77 %.*

MELD (model for end-stage liver disease) skóre může mít ve srovnání s CTP jisté výhody (Tab. 4). Respektuje sérovou hladinu kreatininu a má kontinuální charakter. Předoperační MELD skóre dobře koreluje s pooperační morbiditou i mortalitou cirhotiků, jeho prediktivní hodnota je významně zesílena kombinací s předoperační sérovou hladinou albuminu (14).

Práce, které srovnávaly CTP a MELD jako prediktory pooperační mortality cirhotiků, jednoznačnou odpověď nepřinesly (8). Studie Farnsworth et al. rozdíl mezi oběma skórovacími systémy neshledala, jen potvrdila, že akutní operační výkony souvisí s vyšší mortalitou (15). Jedna z největších a jistě pro praxi nejpřínosnějších studií, která se touto problematikou zabývala, prokázala silnou prediktivní hodnotu MELD a téměř lineární korelaci s 30denní i 90denní pooperační mortalitou. Navíc MELD skóre prokázalo prediktivní hodnotu mortality i v delším časovém horizontu od operace, a to v horizontu 1 roku i déle (16). U pacientů s ascitem nebo jaterní encefalopatií má ale MELD skóre omezenou výpovědní hodnotu, neboť tyto faktory nezohledňuje, navíc nezahrnuje počet trombocytů ani sérový albumin.

Existuje několik skórovacích systémů odvozených od MELD. Bylo spolehlivě prokázáno, že např. hyponatremie zásadně ovlivňuje přežití pacientů s jaterní cirhózou. Integrací parametrů MELD skóre s natremií pak vzniklo MELD-Na (MELD sodium) a MESO index (MELD sodium index) skóre (17, 18). MELD skóre integrované s natremií a věkem pacienta (integrované MELD – iMELD) se ukázalo jako vhodný prediktor pooperační mortality cirhotiků po plánovaných operačních výkonech (19) (Tab. 4). Studie, která se zabývala srovnáním skórovacích systémů odvozených od CTP a MELD jako prediktorů mortality, došla k závěru, že CTP je nejlepším prediktorem celkové mortality, zatímco iMELD mortality pooperační (20). Jiná práce označila CTP jako vhodný prediktor 30denní pooperační morbidity, MELD skóre 90denní pooperační mortality a MELD-Na roční pooperační mortality (21).

V roce 2017 vznikl nový model predikce pooperační mortality cirhotiků na základě výsledků velké studie japonských autorů na více než 2000 pacientů. Autoři identifikovali věk pacienta, třídu Child-Pugh, přítomnost komorbidit a dobu trvání anestezie jako významné rizikové faktory pooperační mortality. Z těchto veličin byl vytvořen skórovací systém ADOPT-LC (adequate operative treatment for liver cirrhosis), který spolehlivě koreluje s pooperační mortalitou pacientů s cirhózou a existuje už i jako aplikace pro operační systémy Android i Apple (22). Také autoři z Mayo clinic vytvořili moderní prediktor pooperační mortality pacientů s cirhózou, a to na základě práce Teh et al na 772 pacientech. Zahrnuje rovněž všechny významné faktory pooperační mortality, které autoři identifikovali (věk, kategorii ASA, sérový bilirubin, INR a etiologii jaterního onemocnění) a nazývá se modi-

### Schéma 1. Stanovení perioperačního rizika cirhotiků POLA – upraveno podle (8)

#### Neodkladné vs. plánované chirurgické výkony

V případě život zachraňujícího chirurgického výkonu přistoupit k chirurgické terapii s vědomím všech rizik a po zvážení alternativních způsobů léčby (např. radiointervenčních postupů nebo paliativní péče).

#### Charakteristika onemocnění jater

Objasnit etiologii a stupeň pokročilosti jaterního postižení.

V případě akutní virové či alkoholické hepatitidy nebo těžké lékové intoxikace odložit chirurgický zákrok o 3 měsíce (nebo do reparační funkce).

V případě chronické jaterní léze mírného až středního stupně je chirurgický zákrok možný bez odkladu.

V případě cirhózy nebo necirhotické portální hypertenze zhodnotit jaterní funkce.

#### Zhodnotit závažnost přidružených onemocnění

Diabetes mellitus, chronické renální selhání, kardiovaskulární choroby.

V případě středně závažné až těžké malnutrice zahájit orální, enterální nebo intravenózní realimentaci.

#### Zobrazovací metody

MRI nebo CT jsou metodami volby pro posouzení stavu jaterní tkáně, přítomnosti cévní patologie, ložisek hepatocelulárního karcinomu nebo známek portální hypertenze.

Ultrasonografie s Dopplerovským zobrazením je alternativou při kontraindikaci CT nebo MRI.

#### Anamnéza epizod dekompenzace jaterního onemocnění

Ascites – souvislost se sekundárním hojením operační rány a dalšími pooperačními komplikacemi.

Encefalopatie – přizpůsobit způsob anestezie a analgezie:

- monitorovat střevní peristaltiku.

- neredukovat obsah proteinů v dietě (doporučená dávka 1,2–1,5 g/kg/den).

Krvácení z jícnových varixů – endoskopické ošetření a profylaxe recidivy.

#### Přítomnost známek dekompenzace jaterního onemocnění

Ascites – diagnostická punkce k vyloučení spontánní bakteriální peritonitidy

- při známkách mechanického syndromu punkce s evakuací.

- zvážit provedení TIPS při nedostatečné účinnosti diuretické terapie.

- nízkosodíková dieta (2g Na/den).

Encefalopatie – laktulóza k dosažení 2–4 stolic denně

- rifaximin.

- neredukovat obsah proteinů v dietě (1,2–1,5 g/kg/den).

- prevence aspirace žaludečního obsahu.

Krvácení z jícnových varixů – endoskopické ošetření a profylaxe recidivy.

Hypoxemie nebo srdeční selhání – vyloučit hepato-pulmonální syndrom a porto-pulmonální hypertenzi – doplnit vyšetření krevních plynů a echokardiografii.

#### Zhodnotit stupeň jaterní dysfunkce a přítomnost portální hypertenze

Vyšetřit sérovou hladinu celkového bilirubinu, albuminu, kreatininu, INR, počet trombocytů.

Změřit porto-systémový tlakový gradient.

#### CTP, MELD nebo modifikované MELD ke stanovení perioperačního rizika

Všichni pacienti s jaterní cirhózou jsou kategorie ASA III nebo vyšší.

Child C/MELD > 12 – zvážit alternativy chirurgického výkonu, překlady do specializovaného centra.

Child C/MELD > 12 – zvážit provedení transplantace jater před elektivním chirurgickým zákrokem.

Kalkulátor MELD na <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel9.html>

#### Úprava anémie a koagulopatie

##### Vitamin K

Terlipressin u pacientů s hepatorenálním syndromem.

Nepodávat trombokoncentráty, je-li počet trombocytů > 50 × 10<sup>3</sup>/l a nejsou-li známky krvácení

Substituce fibrinogenu při sérové hladině > 50 mg/l není nutná, nejsou-li známky krvácení.

Transfuzní práh pro podání erymas je 70 g/l Hb, horní hranice 90 g/l pro riziko nárůstu tlaku ve v. portae.

#### Úprava medikace

Nepodávat hepatotoxické léky (paracetamol > 2 g/den).

Nepodávat nefrotoxické léky, jako NSAID (ketonal, ibuprofen) nebo aminoglykosidy (gentamycin).

Nepodávat benzodiazepiny, v nutných případech pouze preparáty s krátkým biologickým poločasem.

Monitorovat a korigovat mineralogram a parametry acidobazické rovnováhy.

V rámci profylaxe infekce nepodávat antibiotika s vysokým rizikem hepatotoxicity (amoxicilin-klavulanát, nitrofuratoin, ciprofloxacín, levofloxacín).

**Tab. 3a.** Semikvantitativní skóre podle Childa a Pugha

Proměnná	1 bod	2 body	3 body
encefalopatie	nepřítomna	1 a 2	3 a 4
ascites	nepřítomen	mírný	střední/velký
albumin (g/l)	< 35	28–35	< 28
bilirubin (μmol/l)	< 34	34–51	> 51
protrombinový čas (prodloužení v sekundách)	< 4	4–6	> 6
protrombinový čas (INR)	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

(pro primární biliární cholangitidu a primární sklerozující cholangitidu jsou upraveny hranice pro sérovou koncentraci bilirubinu)

Třída A: 5–6 bodů, třída B: 7–9 bodů, třída C: 10–15 bodů

**Tab. 3b.** Childovo-Pughovo skóre a predikce mortality

body	Child-Pugh	přežití 1 rok	přežití 2 roky
5–6	A	100 %	85 %
7–9	B	81 %	57 %
10–15	C	45 %	35 %

modified MELD score for surgery (Tab. 5). Kalkulátor je volně dostupný k použití na webové stránce <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/post-operative-mortality-risk-in-patients-with-cirrhosis/itt-20434721>. Modifikované MELD skóre slouží nejen jako prediktor 7denní, 30denní nebo 90denní, ale i roční a 5leté pooperační mortality pacientů s cirhózou (8, 16, 23).

Za účelem zjednodušení a alespoň částečné standardizace složitějšího postupu předoperačního hodnocení cirhotiků vytvořili autoři v Mount Sinai

**Tab. 4.** MELD skóre (Model for end-stage liver disease)

MELD: $9,57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3,78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$
MELD-Na: $\text{MELDi} + 1,32 \times (1,37 - \text{Na}) - [0,003 \times \text{MELDi} \times (137 - \text{Na})]$
MESO index: $(\text{MELD}/\text{Na}) \times 10$

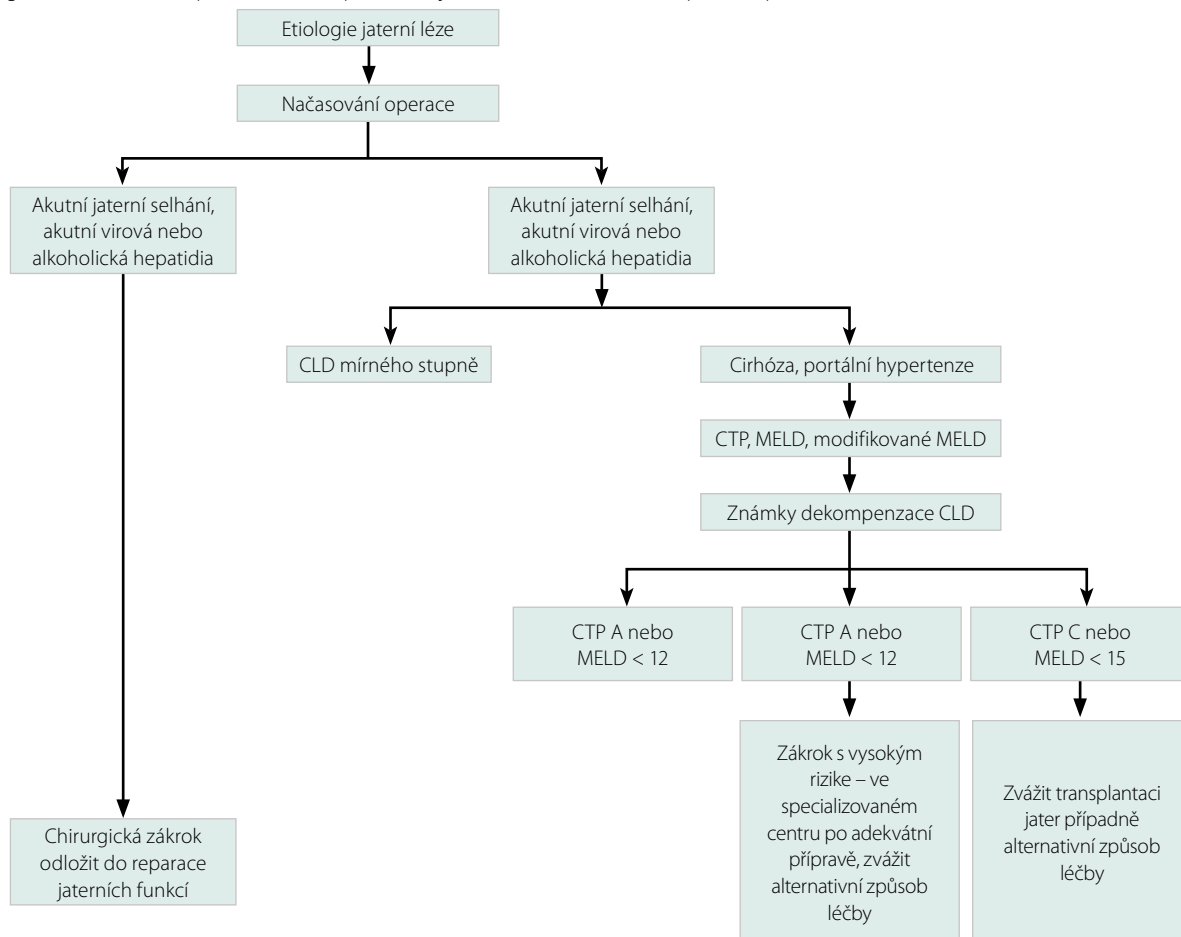
log – přirozený logaritmus, MELDi - iniciální MELD skóre, Na - natremie

**Tab. 5.** Modifikované MELD skóre k predikci perioperačního rizika (modified MELD score for surgery)

věk	
kategorie ASA	III u kompenzovaných, IV u dekompenzovaných
sérový bilirubin	mg/dl
sérový kreatinin	mg/dl
INR	
etiologie	alkoholická/cholestatická vs virová/ostatní

mortalita: 7denní, 30denní, 90denní, roční, pětiletá (%)

Medical Center protokol hodnocení operačního rizika pacientů s cirhózou (preoperative liver assessment checklist – POLA) (8), s cílem toto riziko minimalizovat a snížit významnou pooperační morbiditu a mortalitu těchto pacientů (schéma 1) Prvním bodem je zvážení časové naléhavosti výkonu. Jedná-li se o zákrok urgentní, může být proveden bez dalších odkladů po získání informovaného souhlasu pacienta. Druhým bodem je charakteristika jaterního onemocnění, jeho etiologie a stupně pokročilosti. Akutní nebo fulminantní jaterní selhání, stejně tak jako akutní virová nebo alkoholická hepatitida představují absolutní kontraindikace elektivní operace. Třetím krokem je zhodnocení závažnosti přidružených onemocnění pacienta, především onemocnění kardiovaskulárních, renálních a diabetes mellitus. Mezi

**Schéma 2.** Algoritmus stanovení operačního rizika pacientů s jaterním onemocněním – upraveno podle (8)

významné komorbidity související s horším pooperačním průběhem patří i malnutrice, optimalizace nutričního stavu je jednou z podmínek elektivního operačního výkonu. Čtvrtým bodem je vyšetření jater zobrazovacími metodami. Pátým bodem je pečlivé hodnocení anamnézy epizod dekompenzace jaterního onemocnění, které bývají předzvěstí dekompenzace v pooperačním období. Např. v případě recidivujících atak encefalopatie je nutné upravit dávkování anestetik a analgetik, v případě opakovaného krvácení do trávicího traktu je nezbytná kontrola výsledků posledního endoskopického vyšetření. Při recidivujícím ascitu je třeba včas nasadit diuretickou terapii. Za šesté je doporučeno pátrat po přítomnosti známek dekompenzace právě v předoperačním období. Je-li přítomný ascites, je nutná diagnostická punkce k vyloučení spontánní bakteriální peritonitidy, v případě vyjádřeného mechanického syndromu punkce s evakuací. Jsou-li známky aktivního krvácení do gastrointestinálního traktu, má přednost před operačním výkonem endoskopické ošetření, v případě encefalopatie je doporučeno zahájit léčbu laktulózou a rifaximinem. Sedmým bodem je laboratorní vyšetření jaterních funkcí a osmým zjištění stupně závažnosti jaterní dysfunkce pomocí skórovacích systémů. Devátým krokem je korekce koagulopatie a hemosubstituce. Substituce vitamínu K je samozřejmostí, substituce trombocytů není nutná při počtu nad  $50 \times 10^9/l$ , nemá-li pacient krvácivé projevy. Transfuzní práh pro substituci hemoglobinu je 70 g/l, platí restriktivní přístup z důvodu možného nárůstu tlaku ve v. portae. Posledním, desátým krokem je pečlivá revize farmakoterapie. Neměly by být podávány léky s významnou nefrotoxicitou nebo hepatotoxicitou. U léků používaných v rámci anestezie (anestetika, analgetika, anxiolytika, neuroleptika) je nutné příslušným způsobem upravit dávkování, indikace podání benzodiazepinů jsou velmi omezené. Také podání farmak prodlužujících QTc interval je nutné pečlivě zvážit.

## Závěr

Jednoznačný doporučený postup hodnocení perioperačního rizika pacientů s jaterní cirhózou neexistuje. Klíčovou roli hraje indikace

a časová naléhavost výkonu. Jedná-li se o zákrok akutní nebo život zachraňující, je kromě zvážení alternativního způsobu léčby, včetně léčby paliativní, potřeba jen zajistit informovaný souhlas pacienta nebo jeho zákonného zástupce. Naopak, v případně výkonu elektivního, je nutné zhodnotit celkový stav pacienta, jeho věk, závažnost komorbidit a stav nutrice, a stanovit stupeň pokročilosti jaterního onemocnění. Jestliže dosahuje třídy CTP A a hodnoty MELD nižší než 12, elektivní výkon není důvod kontraindikovat. V případě CTP B a MELD skóre mezi 12–15 je potřeba postupovat přísně individuálně, pátrat po případné dekompenzaci jaterního onemocnění nebo některé z komorbidit a klinický stav pacienta před operací maximálně zkompenzovat. V případě malnutrice je nutná adekvátní nutriční příprava. Operační zákrok takového pacienta je doporučeno provést ve specializovaném centru, za rozšířené monitorace, se zajištěným lůžkem intenzivní péče. Překročili-li MELD skóre hodnotu 15, má před plánovanou operací přednost zvážení zařazení pacienta na čekací listinu a provedení transplantace jater, nejsou-li kontraindikace (7) (Schéma 2).

## Seznam zkratk

- ADOPT-LC – adequate operative treatment for liver cirrhosis
- ALP – alkalická fosfatáza
- ALT – alaninaminotransferáza
- ASA – American Society of Anesthesiologists
- AST – aspartátaminotransferáza
- CLD – chronic liver disease
- CTP – Child-Turcotte-Pugh
- iMELD – integrované MELD, MELD včetně s věku a natremie
- MELD – model for end-stage liver disease
- MELD-Na – MELD sodium – model for end-stage liver disease včetně natremie
- MESO index – MELD sodium index – podíl MELD a natremie  $\times 10$
- POLA – preoperative liver assessment check list

## LITERATURA

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151–171.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718–735.
3. Ehrman J, Aiglová K, Konečný M, et al. Aktuální možnosti léčby jaterní cirhózy v ambulanci internisty. *Vnitř Lék* 2016; 62: 553–563.
4. Lata J, Vaňásek T, Stibůrek O. Jaterní cirhóza a její léčba. *Vnitř Lék* 2009; 55: 774–778.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
6. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016; 117: 601–609.
7. Diaz KE, Schiano TD. Evaluation and Management of Cirrhotic Patients Undergoing Elective Surgery. *Current Gastroenterology Reports* 2019; 21: 32.
8. Im GY, Lubezky N, Facciuto ME et al. Surgery in patients with portal hypertension: a preoperative checklist and strategies for attenuating risk. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 477–505.
9. Lin CS, Lin SY, Chang CC, et al. Postoperative adverse outcomes after non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis. *Br J Surg* 2013; 100: 1784–1790.
10. Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, et al. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2015; 86: 108–113.
11. Nyberg EM, Batech M, Cheetham TC, et al. Postoperative Risk of Hepatic Decompensation after Orthopedic Surgery in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 83–89.
12. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648–655.
13. Mansour A, Watson W, Shayani V, et al. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730–735.
14. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 451–457.
15. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, et al. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004; 188: 580–583.
16. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261–1269.
17. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652–1660.
18. Ginès P, Guevara M Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002–1010.
19. Costa BP, Sousa FC, Seródio M, et al. Value of MELD and MELD-based indices in surgical risk evaluation of cirrhotic patients: retrospective analysis of 190 cases. *World J Surg* 2009; 33: 1711–1719.
20. Kim DH, Kim SH, Kim KS, et al. Predictors of mortality in cirrhotic patients undergoing extrahepatic surgery: comparison of Child-Turcotte-Pugh and model for end-stage liver disease-based indices. *ANZ J Surg* 2014; 84: 832–836.
21. Causey MW, Steele SR, Farris Z, et al. An assessment of different scoring systems in cirrhotic patients undergoing nontransplant surgery. *Am J Surg* 2012; 203: 589–593.
22. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. The ADOPT-LC score: a novel predictive index of in-hospital mortality of cirrhotic patients following surgical procedures, based on a national survey. *Hepatol Res* 2017; 47: E35–E43.
23. Henderson JM. What are the risks of general surgical abdominal operations in patients with cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 399–400.



# Kalendář vzdělávacích akcí 2020

DATUM	AKCE	MÍSTO KONÁNÍ
29.–30. 1.	7. KONFERENCE NEUROLOGIE PRO PRAXI V PLZNI	Parkhotel Plzeň
7.–8. 2.	PEDIATRIE PRO PRAXI – 7. KONGRES PEDIATRŮ V OSTRAVĚ MEDICÍNA PRO PRAXI – 7. KONGRES PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V OSTRAVĚ	Clarion Congress Hotel Ostrava
10.–11. 9.	32. ČESKÝ A SLOVENSKÝ EPILEPTOLOGICKÝ SJEZD	Ostravice, Horský hotel Sepetná
<b>NT</b> 11.–12. 9.	14. KONGRES PRAKTICKÉHO LÉKÁRENSTVÍ	Hotel Flora, Olomouc
<b>NT</b> 23.–24. 9.	15. KONFERENCE AMBULANTNÍCH INTERNISTŮ / 11. OLOMOUC KAZUISTICKÁ	Clarion Congress Hotel Olomouc
<b>NT</b> 25. 9.	12. KONFERENCE DERMATOLOGIE PRO PRAXI	Clarion Congress Hotel Olomouc
<b>NT</b> 25.–26. 9.	MEDICÍNA PRO PRAXI – 18. KONGRES PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V OLOMOUCI	Clarion Congress Hotel Olomouc
2.–3. 10.	PEDIATRIE PRO PRAXI – 6. KONGRES PEDIATRŮ V PRAZE MEDICÍNA PRO PRAXI – 17. KONGRES PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE	Kongresové centrum Praha
7.–10. 10.	XXXVII. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH ALERGOLOGŮ A KLINICKÝCH IMUNOLOGŮ	O2 Universum, Praha
16.–17. 10.	PEDIATRIE PRO PRAXI – 7. KONGRES PEDIATRŮ V BRNĚ MEDICÍNA PRO PRAXI – 6. KONGRES PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V BRNĚ	Hotel International, Brno
<b>NT</b> 23.–24. 10.	XXVIII. MORAVSKÝ MEZIKRAJSKÝ SEMINÁŘ PRO PNEUMOLOGY VI. BESKYDSKÉ PNEUMONKOLOGICKÉ DNY	Hotel Soláň, Karolinka
6.–7. 11.	VALAŠSKO-LAŠSKÉ NEUROLOGICKÉ SYMPOZIUM	Hotel Soláň, Karolinka
<b>NT</b> 19.–20. 11.	17. SYMPOZIUM PRAKTICKÉ NEUROLOGIE	Courtyard by Marriott Brno
26.–27. 11.	PSYCHIATRIE PRO PRAXI – 17. KONFERENCE AMBULANTNÍCH PSYCHIATRŮ	Clarion Congress Hotel Olomouc
27.–28. 11.	PEDIATRIE PRO PRAXI – 8. KONGRES PEDIATRŮ V PLZNI MEDICÍNA PRO PRAXI – 7. KONGRES PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ V PLZNI	Vienna House Easy Pilsen
<b>NT</b> 4.–5. 12.	KONGRES PEDIATRŮ A DĚTSKÝCH SESTER – 37. DNY PRAKTICKÉ A NEMOCNIČNÍ PEDIATRIE	Clarion Congress Hotel Olomouc

**NT** = Náhradní termín / přesunutá akce

# Hyperurikemie z perspektivy nefrologického pacienta

Štěpán Bandúr

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

Hyperurikemie představuje častý laboratorní nález u pacientů s různými onemocněními. Kromě pacientů s akutními či chronickými formami dny ji nacházíme často u obézních pacientů s metabolickým syndromem, nádorovým onemocněním, ale také u pacientů s renální dysfunkcí – ať už s akutním renálním poškozením (AKI) nebo s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Hyperurikemie může být jak příčinou, tak i následkem snížení renální funkce. Je zodpovědná za akutní i chronické formy renálních onemocnění a nepříznivě zřejmě také ovlivňuje kardiovaskulární riziko, u pacientů s renální dysfunkcí již tak zvýšené. Nevyjasněným zůstává vztah hyperurikemie a progresu chronického onemocnění ledvin, a tedy i potenciálně významná indikace k léčbě tzv. asymptomatické hyperurikemie.

**Klíčová slova:** akutní renální poškození (AKI), hyperurikemie, chronické onemocnění ledvin (CKD), kardiovaskulární riziko, kyselina močová.

## Hyperuricemia in renal disease patients

Hyperuricemia is a common laboratory finding in different types of patients. Except of those with acute or chronic gout, it is frequently found in patients with metabolic syndrome, patients with malignancies or renal impairment – acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). Hyperuricemia might cause renal dysfunction or might be a part of laboratory abnormalities associated with loss of renal function as well. There is also large body of evidence of hyperuricemia as a potential cardiovascular (CV) risk factor, which might even more increase CV risk in CKD patients. Association of asymptomatic hyperuricemia and progression of CKD remains controversial, as well as indication for hypouricemic treatment in this clinical setting.

**Key words:** acute kidney injury (AKI), cardiovascular risk, hyperuricemia, chronic kidney disease (CKD), uric acid.

## Úvod

Je všeobecně známo, že u člověka představuje kyselina močová konečný produkt metabolismu endogenních i exogenních purinů. Je také již více než 150 let znám kauzální vztah hyperurikemie a onemocnění především kloubů a měkkých tkání, tedy dnou. Alfred Baring Garrod byl tím, kdo v roce 1848 prokázal přítomnost kyseliny močové v krvi u pacientů s akutním dnovým záchvatem a jako první postuloval etiologickou souvislost těchto dvou nálezů (1).

Prevalence hyperurikemie je v obecné populaci odhadována na 20–25 %. Dnou trpí přibližně 5,9 % mužů a 2 % žen (2). V celosvětovém měřítku lze sledovat jednoznačný trend vzestupu prevalence hyperurikemie a komplikací s ní souvisejících, včetně výrazných ekonomických dopadů. Tyto problémy jsou způsobeny stárnutím populace a masovým rozšířením rizikových faktorů hyperurikemie,

tedy obezity, zvýšeným dietním příjmem purinů, sacharidy slazených nápojů a alkoholu (3–5).

## Patofyziologie

Kyselina močová je slabá kyselina ( $pK_a = 5,75$ ), relativně dobře rozpustná v plazmě, volně filtrovatelná v glomerulech do primární moči. Kyselina močová vzniká přeměnou xantinu a hypoxantinu enzymem xantinoxidázou (oxidoreduktázou). U lidí, respektive primátů, došlo během evoluce ke ztrátové mutaci v genu kódujícím enzym urikázu (urátoxidázu), a proto nedochází k její další přeměně na hydrofilnější, tedy ve vodě rozpustnější, allantoin (6, 7). Právě následky tohoto pozoruhodného evolučního fenoménu budou obsahem předkládaného textu.

K výše zmíněné mutaci došlo zřejmě ve 2 krocích – jednak v oblasti promotoru a dále v exonech 3 a 5, jejichž výsledkem je úplná ztráta příslušné

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Štěpán Bandúr, Ph.D., stepan.bandur@fnkv.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 259–266

Článek přijat redakcí: 22. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

enzymatické aktivity (6). Otázkou je, jaký evoluční význam tato ztrátová mutace měla mít. Lze spekulovat o protektivním významu z hlediska poškození buněk oxidativním stresem (8, 9), případně o novém nastavení fyziologického krevního tlaku na vyšší hodnoty za podmínek diety s nízkým obsahem NaCl (10) či o souvislosti s evolučně novou, vzpřímenou polohou těla primátů (11). Je také nepochybně významným faktem fyziologicky více než 50násobně vyšší urikemie u člověka ve srovnání s jinými savci (12).

Kyselina močová je vylučována především glomerulární filtrací, přičemž v prostředí fyziologického pH moči (5–6,5) je tato, z důvodů diskutovaných níže, méně rozpustná než v plazmě (13). 2/3 množství kyseliny močové přítomné v extracelulárním kompartmentu představuje urát vytvořený endogenní produkcí. Zdrojem zbývajících 1/3 urátů je kyselina močová vzniklá metabolismem v dietě obsažených purinů.

Vylučování kyseliny močové je z 30 % zajišťováno gastrointestinálním traktem (vč. biliární exkrece) a ze 70 % ledvinami (14). Již nyní je možno v souvislosti s nefrologickým zaměřením předkládaného textu konstatovat, že podíl střevní eliminace urátů signifikantně roste u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD). Sérová koncentrace kyseliny močové těsně koreluje s úrovní její renální exkrece.

Než budou podrobněji popsány mechanismy zodpovědné za eliminaci urátů ledvinami, je nutno připomenout z klinického hlediska velmi praktický postulat, a sice že snížená exkrece kyseliny močové ledvinami je příčinou většiny (60 %) případů hyperurikemie.

### Na vylučování urátů ledvinami se podílejí 4 základní procesy:

1. glomerulární filtrace,
2. tubulární reabsorbce,
3. tubulární sekrece,
4. postsekretorická tubulární reabsorbce, vše dominantně probíhající v proximálním tubulu (15).

Z celkového profiltrovaného množství urátů je v proximálním tubulu reabsorbováno 98–100 % a následně je 6–10 % do tubulu secernováno a tedy definitivně vyloučeno.

Přehled transportních mechanismů, které se na těchto procesech účastní, je shrnut v Tab. 1. Jejich aktivitu ovlivňuje celá řada vnějších faktorů – především farmakoterapie a objem extracelulární tekutiny, tedy klinicky vzato, stav hydratace pacienta. Hodnotu urikemie do značné míry ovlivňují také genetické faktory, přičemž heritabilita (dědivost) urikemie je odhadována až na 40 % (16). Doposud bylo popsáno více než 25 genů, respektive jejich jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphisms – SNPs), které se podílejí na regulaci urikemie (17).

Zřejmě nejdůležitější transportní mechanismus představuje transportér organických aniontů URAT1 (Solute carrier family 22; OMIM – \*607096) lokalizovaný na apikální straně buněk proximálního tubulu (18). Tento transportér je především zodpovědný za reabsorpci urátů v proximálním tubulu a jeho inaktivace (inaktivační mutace genu pro URAT1) lokalizovaného na chromozomu 11 (11q13) je zodpovědná za rozvoj vzácného onemocnění zvaného idiopatická renální hypourikemie. Tato choroba je charakterizována abnormálně nízkou urikemií způsobenou zvýšeným vylučováním urátů močí (19).

V následující, klinické části textu bude podrobněji zkoumána asociace hyperurikemie a „kardiorenální“ problematiky. Jak však může hyperurikemie vést ke kardiovaskulárnímu či renálnímu onemocnění? Z doposud popsaných mechanismů tkáňového poškození urátem lze jmenovat oxidativní stres způsobený volnými kyslíkovými radikály vznikajícími působením xantinoxidázy (20, 21), přímé působení endoteliální dysfunkce (22), respektive prozánětlivé působení urátů, zejména u pacientů s chronickou tofózní dnou, u kterých byl tento zánětlivý stav asociován se zvýšenou mortalitou (23).

Opakovaně bude v souvislosti s hyperurikemií akcentován význam indukce zánětu. V této souvislosti stojí za připomenutí patofyziologický mechanismus vzniku zánětu u dnave artritidy. Dle současných znalostí jsou krystaly natriumurátu schopny aktivace intracelulárního makromolekulárního proteinového komplexu zvaného kryopyrinový inflamom (NALP3) (OMIM 606416 – <http://omim.org/entry/606416>). Výsledkem této interakce je produkce prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinu 1(IL1) a interleukinu 18 (IL18) (24, 25). C terminální, tzv. CARD doména tohoto proteinu aktivuje enzymy zvané kaspázy (CASP1, CASP5). Tyto zároveň s dalšími intracelulárními proteiny (ASC a dalšími) vedou ke vzniku makromolekulárního komplexu, který je schopen štěpit inaktivní prekurzor proIL1B na aktivní formu cytokinu IL1B, který je zodpovědný za rozvoj lokálního zánětu měkkých tkání (26).

## Patobiochemie

Kyselina močová (2,6,8-trihydroxypurin) je díky své disociační konstantě ( $pK_a = 5,75$ ) za fyziologického pH extracelulární tekutiny (7,4) v plazmě přítomna z 98 % v disociované formě, tedy jako urátový aniont. V mnohem kyselejším prostředí renálních tubulů (např. ve sběrném kanálku je pH 5) převažuje nedisociovaná forma kyseliny močové (27). Protože je nedisociovaná kyselina močová méně rozpustná než urát, dochází zde s vyšší pravděpodobností k precipitaci krystalů s rizikem rozvojem akutní či chronické urátové nefropatie.

V prostředí extracelulárního kompartmentu, charakterizovaného vyšším pH, rozhoduje o rozpustnosti urátů jeho koncentrace. Při fyziologickém pH je kyselina močová v krvi přítomna ve formě urátového aniontu (28). Z fyziologických studií je známo, že roztok plazmy s pH

**Tab. 1.** Hlavní transportní mechanismy pro kyselinu močovou

<b>URAT1 (SLC22A12 gen)</b>	reabsorbce kyseliny močové v proximálním tubulu inhibice losartanem	Nature 2002; 417: 447–452, Am J Hypertens 2008; 21: 1157–1162
<b>GLUT9 (SLC2A9 gen)</b>	vysokoafinitní transportér pro urát hlavní regulátor homeostázy kyseliny močové – lokalizace na bazolaterální membráně buněk proximálního tubulu defekt → hyperurikosurie – urátová nefropatie	Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 15501–15506
<b>hOAT1 (human organic anion transporter)</b>	inhibice urikosuriky	Kidney Int 2003; 63: 143–155
<b>UAT (urate transporter)</b>	eflux urátů z buněk	Am J Renal Physiol 2002; 283: 150–163

7,4 lze považovat za saturovaný při koncentraci urátu 416,395  $\mu\text{mol/l}$ . Za fyziologické koncentrace kyseliny močové jsou považovány hladiny 178–416  $\mu\text{mol/l}$  u mužů a 119–357  $\mu\text{mol/l}$  u žen, tedy hladiny, které se mohou blížit koncentraci, která již představuje nasycený roztok s rizikem precipitace krystalů. Koncentrace kyseliny močové převyšující její součin rozpustnosti ve vodě činí 407,252  $\mu\text{mol/l}$ . Horní hranice rozpustnosti je při koncentraci 419,23  $\mu\text{mol/l}$  (29).

Pro lepší zapamatování v běžné klinické praxi lze výše uvedené hodnoty zaokrouhlit na následující fyziologické horní referenční meze pro děti: 300  $\mu\text{mol/l}$ , muže: 420  $\mu\text{mol/l}$  a ženy: 360  $\mu\text{mol/l}$ .

Správný klinický přístup k pacientovi s hyperurikémií vyžaduje etiologické upřesnění hyperurikemie.

### Lze uvažovat následující 3 situace:

1. nadprodukcí kyseliny močové,
2. nedostatečné vylučování kyseliny močové,
3. kombinací těchto stavů.

### Nedostatečné vylučování kyseliny močové je způsobeno následujícími příčinami:

- Vrozené poruchy: familiární juvenilní dnava nefropatie – autozomálně dominantní (AD) onemocnění asociované s progresí renální dysfunkce do selhání. Onemocnění je charakteristické snížením exkreční frakce pro urát (pod 4 %). Histologicky prokazujeme v ledvinách tubulointerstiální postižení a glomerulosklerózu, ale bez depozice krystalů urátu sodného v parenchymu ledviny.
- Chronické onemocnění ledvin (CKD): zvláště pokud glomerulární filtrace (GF) klesne pod 0,5 ml/s. Zde se uplatňuje rovněž vliv kompetitivní inhibice tubulární sekrece urátu v proximálním tubulu daný retencí organických kyselin.
- Metabolický syndrom: charakterizovaný snížením exkreční frakce pro urát.
- Poléková postižení: diuretika, salicyláty, cyklosporin A, levodopa, etambutol a další.
- Arteriální hypertenze.
- Metabolická acidóza: laktátová, ketoacidóza – diabetická, z hladovění i alkoholová.
- Hypotyreóza.
- Hyperparatyreóza.
- Sarkoidóza.
- Preeklampsie a eklampsie: z klinického hlediska je nález hyperurikemie velmi užitečný a také podstatný pro diagnózu, protože fyziologicky je koncentrace kyseliny močové u gravidních pacientek nízká.
- Downův syndrom.
- Otrava olovem (kazuisticky).
- Idiopatické stavy.

### Nadprodukce kyseliny močové

#### je způsobena následujícími příčinami:

- Vrozené poruchy metabolismu (enzymatické defekty): všechny gonozomálně dědičné:

- Lesch-Nyhanův syndrom: deficit hypoxantin-guanin-fosforibozil transferázy (HGPRT), které vede k akumulaci 5-fosfo- $\alpha$ -d-ribosyl pyrofosfátu (PRPP). Onemocnění je charakterizováno dnou, renální insuficiencí vzniklou na podkladě nefrolitiázy, mentální a růstovou retardací a v některých případech sklony k automutilaci.
- Kelley-Seegmillerův syndrom: částečný deficit hypoxantin-guanin-fosforiboziltransferázy (HGPRT). Pro onemocnění je typický rozvoj dny ve 2.–3. dekádě života pacientů. Urátová nefrolitiáza je rovněž častá, neurologické postižení již méně.
- Mutace genu PRPP syntetázy vedoucí k její zvýšené aktivitě. Onemocnění je typické rozvojem dny mezi 15. a 30. rokem života pacienta, urátová nefrolitiáza je opět velmi častá.
- Dieta bohatá na puriny: maso, vnitřnosti (játra), „možské plody“, luštěniny, rebarbora a další.
- Vysoký buněčný obrat: hemolytická anémie, hematologické malignity (lymfomy, myelom, leukemie).
- Syndrom nádorové lýzy.
- Střádavá onemocnění: glykogenózy typu III, V a VII.
- Idiopatické stavy.

### Kombinované příčiny hyperurikemie:

- Abúzus alkoholu. (Poznámka: mechanismus účinku: metabolismem alkoholu v játrech dochází k akcelerované degradaci ATP a syntéze organických kyselin, které kompetují s urátem o transportní mechanismu zodpovědné za jeho tubulární sekreci (30).)
- Fruktózou přisazované nápoje: fruktóza se podílí na zrychlení metabolismu purinů, ale také snižuje exkreční frakci urátu v ledvinách (31).
- Excesivní fyzická aktivita: cvičení.
- Deficit aldolázy B (fruktóza-1-fosfát aldolázy).
- Deficit glukóza-6-fosfátázy: glykogenóza typu I (von Gierkeho nemoc), kde kromě hepatomegalie a symptomatické hypoglykemie v časném věku dítěte (již v 1. roce života) nacházíme také hyperurikemii.
- Idiopatické stavy.

### Aktuální terminologické ukotvení pojmu renální dysfunkce

Ještě než budou vymezeny základní patologické stavy ledvin asociované s hyperurikémií, je nutno definovat pojmy charakterizující snížení renální funkce. Jsou rozlišovány 2 základní situace:

- akutní renální poškození (AKI) a
- chronické onemocnění ledvin (CKD), protože tyto pojmy budou v dalším textu často užívány a z hlediska novější nefrologické terminologie nahrazují dříve užívaný a méně přesný termín renální insuficience.

**Akutní renální poškození** je definováno jako stav, při kterém dochází v horizontu kratším než 3 měsíce k vzestupu sérového kreatininu o více než 26,5  $\mu\text{mol/l}$  nebo 1,5násobek vstupní hodnoty kreatininu, respektive k poklesu diurézy pod 0,5 ml/kg/hod. po dobu 6 hod. AKI je dle závažnosti stratifikováno na 3 stadia, přičemž 3. stadium znamená akutní renální selhání. Tento stav je dle definice charakterizován konsenzuálně vzestupem kreatininu nad 353,6  $\mu\text{mol/l}$  nebo 3násobným vzestupem vstupní hodnoty sérového kreatininu nebo anurií trvající déle než 12 hod. (32, 33) (Tab. 2).

**Chronické onemocnění ledvin** je stav charakterizovaný poklesem glomerulární filtrace pod hodnoty fyziologické normy, tedy 1,5 ml/s, s nebo bez evidence o jiném funkčním či strukturálním poškození ledvin, které představují patologické laboratorní (proteinurie, erytrocyturie apod.), zobrazovací (SONO, CT apod.) či histologické nálezy (renální biopsie). CKD je dle hodnoty odhadované glomerulární filtrace (eGFR) členěna na 5 stadií (G1–G5), přičemž selhání je definováno poklesem glomerulární filtrace pod 0,25 ml/s (32) (Tab. 3).

## Přímé postižení ledvin při hyperurikemii – urátová nefropatie

Urátová nefropatie se klinicky nejčastěji manifestuje jako urátová nefrolitiáza. Mezi klinické projevy, které lékaře vedou k suspekci na toto onemocnění, nepochybně patří hematurie (včetně mikroskopické), bolest v bederní oblasti, bolest břicha nebo v třísle, ale také nauzea či vomitus.

### Urátovou nefropatii lze podle klinického obrazu dělit na 3 základní jednotky (34):

1. akutní urátová nefropatie,
2. chronická urátová nefropatie,
3. urátová nefrolitiáza.

Všechna výše uvedená onemocnění lze z hlediska etiopatogeneze charakterizovat ukládáním urátů, klinický obraz se však výrazně liší.

### Akutní urátová nefropatie

Akutní urátová nefropatie je onemocnění způsobené obstrukcí renálních tubulů krystaly kyseliny močové. Vzniká v případech akutní nadprodukce urátu při výrazném tkáňovém, respektive buněčném obratu, jak jej lze vidat v případě hematologických malignit – leukemií (akutní myeloidní či lymfatická leukemie) a lymfomů a dále za situace syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome) u onkologicky nemocných pacientů léčených chemoterapií či radioterapií (např. hepatoblastom či neuroblastom) (13).

V těchto situacích dochází k excesivnímu uvolňování DNA, respektive nukleotidů z jader rozpadlých buněk a k jejich metabolismu na kyselinu močovou. Ta je následně vylučována do tubulárního systému ledvin, kde za situace klesajícího pH (acidifikace) dochází k precipitaci urátových krystalů s následnou obstrukcí tubulů. Nejvíce je tímto procesem postižen sběrací kanálek. Důsledkem zvýšení intratubulárního hydrostatického tlaku je jednak snížení a zástava glomerulární filtrace, ale také celkové zvýšení intrarenálního tlaku s útlakem peritubulárních cévních pletení. Tento fenomén vede ke zvýšení renální cévní rezistence s následným snížením průtoku krve ledvinou, který se rovněž významně podílí na poklesu renální funkce (35).

Klinickým projevem akutní urátové nefropatie je tedy typicky oligurické akutní renální poškození (AKI), respektive v krajním případě selhání ledvin (36, 37). Akutní renální poškození může být způsobeno také akutní nefrokalcinózou z precipitace kalcium fosfátových krystalů v tkáni ledviny – v tubulointerstiálním kompartmentu (kalciumfosfátové krystaly jsou méně rozpustné v prostředí s vyšším pH, které může představovat moč pacientů léčených alkalizujícími prostředky právě z indikace probíhajícího syndromu nádorové lýzy).

Syndrom nádorové lýzy je potencionálně život ohrožující stav, a proto musí být u rizikových pacientů indikována preventivní opatření, a vznikne-li již, musí být včas diagnostikován a adekvátně léčen. Nejčastěji onemocnění vzniká 48–72 hod po zahájení protinádorové léčby, hlavními laboratorními nálezy jsou hyperurikemie, hyperkalemie (zpravidla nejčasnější nález) a hyperfosfatemie, často asociovaná sekundárně s hypokalciemií (precipitace kalciumfosfátu v měkkých tkáních). Hlavními rizikovými faktory syndromu nádorové lýzy jsou vysoké hladiny LDH před terapií (koreluje s objemem nádorové masy), preexistující renální onemocnění (dysfunkce) či vyšší věk pacienta.

Terapie syndromu nádorové lýzy s AKI se zaměřuje na komplikace, tedy na léčbu hyperkalemie, hyperfosfatemie, hypokalciemie, z nich vyplývajících komplikací, jako jsou křeče či arytmie, dále na poruchy acidobazické rovnováhy, hyperhydrataci či riziko infekce. Důležité je v diferenciální diagnostice pomýšlet na jiné příčiny AKI – u hematologických pacientů na myelomovou ledvinu, u pacientů léčených chemoterapií na polékové poškození, na možnost kontrastové nefropatie vzniklé po podání jodové kontrastní látky při CT vyšetření, méně často na možnou infiltraci ledvin nádorem či paraneoplastické projevy v podobě vaskulitidy či glomerulonefritidy.

Léčba akutní urátové nefropatie, způsobené nejen syndromem nádorové lýzy, se zaměřuje na alkalizaci moči intravenózním či perorálním podáním bikarbonátu s cílem dosažení pH moči 7,0 (maximalizuje rozpustnost urátů, může však zvýšit pravděpodobnost precipitace kalciumfosfátu v tubulech) s pravidelnými kontrolami pH moči, zajištění dostatečné diurézy infuzní terapií, event. s přidavkem diuretik (u pacientů s hyperkalemii či známkami volumového přetížení), s cílem dosažení diurézy asi 1 ml/kg/hod. U pacientů bez přidružených kardiovaskulárních chorob, a tedy bez rizika srdečního selhání, je doporučován celkový objem infuzí 4–5 l denně (3 l/m<sup>2</sup>) s cílem dosažení nejméně 3 l diurézy. Pro riziko vzniku arytmií lze doporučit monitoraci EKG, časté kontroly biochemických parametrů, zvláště zavedení centrálního žilního katétru a včasnou indikaci hemodialýzy.

Preventivní podání Alopurinolu u pacientů s vysokým rizikem akutní urátové nefropatie je indikováno (38). Podává se 600 mg Alopurinolu denně jako prevence, respektive 600–900 mg denně jako terapie již

**Tab. 2.** AKI – akutní renální poškození (klasifikace). Převzato z <https://kdigo.org>.

Stadium	Sérový kreatinin	Diuréza
1	1,5–1,9 násobek vstupní hodnoty nebo vzestup kreatininu o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	< 0,5 ml/kg/hod. po dobu 6–12 hod.
2	2,0–2,9 násobek vstupní hodnoty	< 0,5 ml/kg/hod. po dobu $\geq 12$ hod.
3	3 násobek vstupní hodnoty nebo vzestup kreatininu na $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ nebo zahájení RRT	< 0,3 ml/kg/hod. po dobu $\geq 24$ hod. nebo anurie trvající $\geq 12$ hod.

**Tab. 3.** CKD – chronické onemocnění ledvin (klasifikace). Převzato z <https://kdigo.org>

Stadium CKD	GFR (ml/s)	Popis renální funkce
G1	$\geq 1,5$	normální
G2	1–1,49	mírně snížená
G3	0,5–0,99	středně snížená
G4	0,25–0,49	výrazně snížená
G5	< 0,25	selhání

rozvinutého syndromu nádorové lýzy. Alternativu k Alopurinolu představuje Febuxostat, nepurinový inhibitor xantinoxidázy, s výhodnějším bezpečnostním profilem, jehož dávku není potřeba redukovat při snížené renální funkci a který je dle současné evidence (studie FLORENCE) také efektivnější v léčbě hyperurikemie než Alopurinol (39). Pokud je tato terapie neúspěšná, lze podat rekombinantní xantinoxidázu, Rasburikázu, v dávce 50–100 IU/kg denně intravenózně či intramuskulárně. Tato je kontraindikována u těhotných a u pacientů s defektem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (40). Lék je v České republice registrován pod názvem Fasturtec a je možno jeho podání indikovat.

Indikace k dialýze představují „klasické“ laboratorní a klinické abnormality – hyperkalemie, hyperfosfatemie, symptomatická hypokalcemie, hyperhydratace, které se nepodařilo zvládnout konzervativní léčbou.

### Chronická urátová nefropatie

Chronická urátová nefropatie představuje celé spektrum nemocí jak vrozených, tak získaných. Velmi specifickou problematiku představují vzácná dědičná onemocnění ledvin charakterizovaná poruchami tubulárního transportu urátu, která vedou k rozvoji chronické tubulointersticiální nefritidy. Příkladem za všechny může být familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN – MIM 162000). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, jehož podstatou je mutace genu pro uromodulin (UMOD), tedy genu kódujícího Tamm-Horsfallův protein (uromodulin). Tento gen se nachází na 16. chromozomu (16q12) a je v genetické vazbě s lokusem MCKD2, který je zodpovědný za vznik jiné autozomálně dominantní choroby ledvin – dřeňového cystického onemocnění ledvin (MCKD2) (41). Etiologicky se na vzniku FJHN podílí zvýšená exprese mutovaného UMOD genu a následná akumulace uromodulinu v tubulárních buňkách. Onemocnění je charakterizováno hyperurikemií ze sníženého vylučováním kyseliny močové močí a progresí renální dysfunkce do selhání.

Chronická urátová nefropatie je stav charakterizovaný jak primárním postižením renálního parenchymu hyperurikemií v podobě zánětlivých a dystrofických změn na tubulárních či endoteliálních buňkách, tak také postižením vyplývajícím s urátové nefrolitiázy či urolitiázy s následným rozvojem chronické tubulointersticiální nefritidy. Je rozdíl, zda je vystaven působení hyperurikemie intaktní ledvinový parenchym či zda je u pacienta již přítomno preexistující onemocnění ledvin. Na renálním poškození se zde podílí akcelerovaná glomerulární hypertenze a cévní změny, progresí proteinurie, která sama dále akceleruje postižení tubulointersticia ledviny (intersticiální fibrózu a tubulární atrofii – IF/TA) (42). Zvláště u pacientů s preexistujícím renálním poškozením se zdá negativní vliv hyperurikemie více vyjádřen. Tento fakt byl potvrzen např. u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin či IgA nefropatií (43, 44). V těchto případech je pochopitelně, především z metodologických a statistických důvodů, hůře prokazatelné, zda je hyperurikemie nezávislým rizikovým faktorem progresí chronické nefropatie, neboť se zřejmě mnohem silněji uplatňuje vliv základního renálního onemocnění.

### Urátová nefrolitiáza

Urátová nefrolitiáza či urolitiáza je 3. klinickou jednotkou, kterou lze přímo etiologicky asociovat s hyperurikemií. Urolitiáza (nejen

urátová) se v průběhu života vyskytne přibližně u 4 % populace. Navzdory jistým geografickým variabilitám lze konstatovat, že urátová nefrolitiáza představuje 3. nejčastější typ litiázy (5–10 % případů) (45). Základní patofyziologické a patobiochemické předpoklady vzniku tzv. přesyčeného roztoku s následnou formací krystalů již byly diskutovány. Z praktického hlediska je vhodné připomenout, že se na formaci krystalů urátu v tubulech podílí nejen hyperurikosurie, ale také pokles pH moči při onemocněních s ledvinami primárně nesouvisejícími, jako je ztráta bikarbonátu a dehydratace se snížením objemu moči např. při chronickém průjmu či po operacích na gastrointestinálním traktu (např. jejunoleální bypass). Nefrolitiáza a urolitiáza představují onemocnění, která jsou asociována s různým stupněm snížení renální funkce, ať už v souvislosti s rozvojem tzv. obstrukční uropatie či chronické tubulointersticiální nefritidy (TIN).

### Specifická laboratorní vyšetření u pacientů se zvýšeným rizikem renálního poškození způsobeného kyselinou močovou

Kromě klasických laboratorních stanovení používaných rutinně pro diagnostiku vnitřních nemocí (krevní obraz, elektrolyty – včetně kalcemie a fosfatemie (posouzení případně hyperparatyreózy, sarkoidózy, mnohočetného myelomu), jaterní testy (bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT), parametry renální funkce (kreatinin, urea, eGFR), lipidogram (cholesterol – dle uvážení i jednotlivé frakce, triacylglycerol), TSH, moč chemicky a sediment), lze doporučit provedení ještě následujících doplňujících vyšetření:

- vylučování kyseliny močové do moči – koncentrace urátu v moči,
- exkreční frakce urátu,
- urát/albuminový poměr (uric acid/albumin ratio).

Přesnější vyšetření vylučování kyseliny močové ledvinami je indikováno zejména u mladých pacientů s hyperurikemií, žen v premenopauzálním období, u pacientů s dnou a také u pacientů s urikemií vyšší než 600–650  $\mu\text{mol/l}$ .

Vyšetření močové exkrece urátu je obzvláště důležité provést za stavu normálního, pro pacienta běžného dietního příjmu purinů a po jejich eliminaci v dietě (obvykle na 6–7 dnů), resp. za stavu úplné abstinence alkoholu. Zároveň s měřením močových koncentrací urátu je vhodné spočítat/změřit clearance kreatininu (eGFR/CICr), resp. vylučování kreatininu do moči.

### Na základě provedených měření mohou být pacienti kategorizováni do následujících 3 skupin:

1. vysoký příjem purinů – urikosurie před dietou > 6 mmol/den, po dietě < 4 mmol/den,
2. vysoká produkce purinů – urikosurie před dietou > 6 mmol/den, po dietě > 4,5 mmol/den,
3. snížené vylučování purinů – urikosurie před dietou < 6 mmol/den, po dietě < 2 mmol/den.

Exkreční frakce urátu vyjadřuje poměr do moči definitivně vyloučeného urátu k množství urátu vyloučeného glomerulární filtrací do

primární moči (moč v tubulárním systému ledviny). Lze ji vypočítat podle vzorce:  $((\text{Uráť} \times \text{Skreatinin}) \times 100 \%) / (\text{Surát} \times \text{Ukreatinin})$ .

Referenční meze činí 7–9,5 % pro muže a 10–14 % pro ženy. Hodnoty nižší než tyto referenční meze svědčí pro sníženou exkreci urátu do moči.

Podobně jako byl v nefrologii zaveden koncept kvantifikace proteinurie měřené nikoli z 24hodinového sběru moči, ale z poměru vylučování albuminu, respektive celkové bílkoviny a kreatininu do moči (albumin/kreatinin ratio – ACR, protein/creatinin ratio – PCR) ve vzorku ranní moči, může být kvantifikováno i vylučování urátu do moči jako urát/kreatininový index s příslušnými referenčními mezemi, aniž by pacient musel provádět sběr moči za 24 hod.

Zřejmě zásadním významem tohoto indexu je možnost odlišit etiologicky akutní urátovou nefropatii od hyperurikemie způsobené renálním selháním. Z hodnoty vyšší než 0,9 lze usuzovat na akutní urátovou nefropatii a při hodnotách menších než 0,7 lze pomýšlet spíše na renální selhání jako příčinu hyperurikemie. Obecně vzato hodnoty poměru vyšší než 0,8 svědčí pro nadprodukcii urátu.

## Hyperurikemie a renální a kardiovaskulární riziko – problém interpretace klinických dat

Zdrojem nejednoznačnosti ve výsledcích dostupných klinických studií zkoumajících vztah hyperurikemie a kardiovaskulárních a renálních onemocnění jsou nepochybně metodologické problémy. Jedná se o problematiku statistické analýzy tzv. složitých proměnných (např. absenci či neúplné provedení multivariátní analýzy), problém reverzní kauzality (hyperurikemie je následkem renální dysfunkce a zároveň má být etiologickým faktorem vzniku a progresu renální dysfunkce), podhodnocení vlivu klasických rizikových faktorů příslušných onemocnění, včetně případného genetického substrátu (46). Navíc jen část analyzovaných dat pochází z intervenčních randomizovaných klinických studií (Randomized Control Trials – RCT), které lze považovat za „zlatý standard“ provádění klinického výzkumu. Podstatné je, že z hlediska síly klinické evidence je zásadní reflektovat nálezy systematických review a metaanalýz jednotlivých RCT. Systematická review představují nejsilnější a nejužitečnější dostupnou „evidenci“. Svým zaměřením na veškerou dostupnou literaturu na dané téma snižují riziko systematické chyby (bias) a analýzou dat pocházejících od velkých kohort pacientů snižují riziko náhodných chyb (confounding). Podmnožinou tohoto typu studií jsou metaanalýzy, které použitím definovaných statistických metod umožňují kombinovat a hlavně agregovat nálezy celé řady RCT do jedné studie, jejíž hlavní výhodou je tedy dosažení velkého počtu sledovaných pacientů (47).

## Hyperurikemie a renální a kardiovaskulární riziko – aktuální stav znalostí

Již dlouho je známo, že hyperurikemie je přímým důsledkem poklesu glomerulární filtrace (48), avšak hyperurikemie byla dle novějších poznatků také asociovaná s nově vzniklou renální dysfunkcí, respektive s progresí renální dysfunkce (49). Nověji je však zkoumán nejen vliv hyperurikemie na incidenci kardiovaskulárních příhod (ICHs, srdeční selhání), kardiovaskulární mortalitu, kompenzaci arteriální hypertenze, ale také na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) do selhání (ESRD).

Lze říci, že až u 1/4 pacientů s dnou je zároveň přítomno chronické onemocnění ledvin III. (CKD G3; eGFR 0,5–1 ml/s) a vyššího stadia (50). Z opačného úhlu pohledu lze odhadovat incidenci dny na 16 % u pacientů s CKD G1-2 (eGFR > 1, resp. 1,5 ml/s) a 35,6 % u pacientů s CKD G4 (eGFR < 0,5 ml/s) (51). Nejen dna, ale i asymptomatická hyperurikemie byly dle některých analýz asociovány s rizikem vzniku chronického onemocnění ledvin (52–54). Za nejsignifikantnější lze považovat asociaci dny a renální dysfunkce, ať už akutní či chronické, s ohledem na jasně definovaný kauzální patofyziologický rámec v podobě precipitace krystalů urátu v renálních tubulech, tubulointericiální nefritidu asociovanou s nefrokalcinózou i nefrolitiázou, ale také o sekundární poškození asociované s terapií nesteroidními antirevmatiky (NSAIDs), poškození z arteriální hypertenze či přímou cytotoxicitu kyseliny močové (55, 56).

Rozhodně nemůže být podceňována možná role hyperurikemie jako možného modifikovatelného rizikového faktoru jak kardiovaskulárních onemocnění, tak progresu chronického onemocnění ledvin, které je samo asociováno s výrazně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (57).

Klasickými se i v kontextu jeví data z následné analýzy (post hoc analýzy) studie RENAAL, která se zaměřila právě na vliv snížení urikemie na funkci ledvin (58). Byla zkoumána data od 1 342 pacientů s diabetes mellitus 2. typu po dobu 6 měsíců. Vstupní urikemie činila 398,55  $\mu\text{mol/l}$ . Terapie inhibitorem receptoru pro angiotenzin II, losartanem, došlo k poklesu urikemie o 9,52  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI: -0,30 – -0,01;  $p = 0,031$ ). Riziko renálního poškození definované jako zdvojnásobení sérového kreatininu, respektive renální selhání, bylo sníženo u pacientů léčených losartanem o 6 % (95% CI: 10–3 %) na každých 29,74  $\mu\text{mol/l}$  poklesu urikemie během 6 měsíců léčby. Tento efekt byl nezávislý na vstupní hodnotě eGFR a albuminurie. Celkový kalkulovaný renoprotektivní efekt léčby losartanem se statistickým přepočtem snížil z 22 % (95% CI: 6–35 %) na 17 % (95% CI: 1–31 %), jinými slovy asi 1/5 renoprotektivního efektu losartanu představuje snížení hladiny kyseliny močové. Urikemii tedy lze s určitými limitacemi považovat za potencionální modifikovatelný rizikový faktor renální dysfunkce.

Také řadou jiných epidemiologických studií byla prokázána asociace hyperurikemie, resp. dny, s kardiovaskulárními a renálními onemocněními (59, 60). V mnoha z těchto studií také představovala hyperurikemie nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních a renálních onemocnění (20). V tomto směru byla nalezena patofyziologická souvislost mezi hyperurikemií a kardiovaskulárním a renálním postižením i na zvířecím modelu, ve kterém byla prokázána toxicita urátu pro endoteliální buňky a cévy obecně (22).

Řada, avšak rozhodně ne všechny dostupné studie (61–63) či jejich metaanalýzy, prokázaly vliv hyperurikemie, resp. její léčby, na kardiovaskulární morbiditu (64, 65) či chronické onemocnění ledvin (66). Metaanalýza z roku 2015 srovnávající výsledky 19 RCT s celkovým množstvím 992 pacientů, konstatovala vzestup odhadované glomerulární filtrace (eGFR) o 3,2 ml/min (0,053 ml/s) (95% CI 0,16–6,12 ml/min,  $p = 0,039$ ), respektive statisticky signifikantní pokles urikemie a lepší korekci arteriální hypertenze u pacientů léčených alopurinolem (67).

Lze tedy aktuálně užívanou farmakoterapii hyperurikemie spojovat s renoprotektivním působením? Dle některých starších dat i recentní metaanalýzy, která srovnávala působení alopurinolu a nepurinového

inhibitoru xantinoxidázy – Febuxostatu, lze určitě renoprotektivní účinky pozorovat. Navzdory nejednoznačným nálezům ve smyslu signifikantního rozdílu v renální funkci (kreatinin, eGFR) byla u pacientů léčených Febuxostatem pozorována nižší albuminurie (-80,47 mg/gCr, 95% CI -149,29 – -11,64,  $p = 0,02$ ). Febuxostat byl také u pacientů s CKD efektivnější ve svém hypourikemickém efektu než alopurinol (-0,92 mg/dl, 95% CI -1,29 – -0,56,  $p < 0,001$ ) (68). V jiné placebem kontrolované RCT byl prokázán sice nesignifikantní vzestup eGFR u pacientů léčených 40 mg Febuxostatu denně, nicméně v kontrolní skupině došlo v 6. měsíci ke statisticky signifikantnímu poklesu eGFR o 0,12 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, 95% CI 0,001–0,213 ( $p = 0,05$ ) (69). Byť nebyly výsledky této studie provedené na kohortě pouze 93 pacientů potvrzeny jinou, srovnatelnou studií, lze i zde vidět možný nový rozměr renoprotektivní léčby (70).

Specifickou problematiku představuje asymptomatická hyperurikemie, která byla rovněž asociována s problematikou kardiovaskulárních a kardiometabolických chorob. Na kohortě 5 899 pacientů s asymptomatickou hyperurikemií byla během 5letého sledování zjištěna vyšší incidence arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezity, ale také chronického onemocnění ledvin. Vyšší pravděpodobnost rozvoje diabetes mellitus nebyla statisticky signifikantní, ale i zde byl patrný trend směrem k vyššímu riziku (53).

Hyperurikemie jakožto biomarker oxidativního stresu může být spoluodpovědná za horší prognózu pacientů se srdečním selháním (71). Může však být považována za jeden z potencionálních etiologických faktorů srdečního selhávání? Tuto otázku zatím nelze zodpovědět zcela jednoznačně, ale je velmi pravděpodobné, že hyperurikemie představuje, kromě klasických rizikových faktorů, jako je mužské pohlaví, arteriální hypertenze, onemocnění srdečních chlopní, ICHS a obezity, nezávislý rizikový faktor vzniku srdečního selhání (72). Na druhou stranu příznivý vliv léčby vyššími dávkami alopurinolu (600 mg/den) u pacientů se srdečním selháním (sledovanými klinickými parametry bylo přežití pacientů a progresse onemocnění) nebyl v podmínkách velmi kvalitně provedené multicentrické RCT studie prokázán (73).

Hyperurikemie možná ovlivňuje také manifestaci ischemické choroby srdeční, avšak u pacientů nejenom se zvýšenou koncentrací kyseliny močové v krvi, ale také s prokázanou depozicí krystalů natriumurátu v tkáních, pokud byli srovnáváni s pacienty s normální urikemií či hyperurikemií bez depozit urátových krystalů (74). Tento nálezní potvrzuje hypotézu o vaskulárním poškození způsobeném krystalami natriumurátu. Ve shodě s tímto jsou pozorováni o protektivním vlivu inhibitorů xantinoxidázy na rozvoj endoteliální dysfunkce či oxidativní stres u pacientů s ICHS (75) učiněná v podmínkách nerandomizovaných klinických studií. K dispozici jsou také data, která naznačují snížení rizika manifestace ischemické choroby srdeční – akutního infarktu myokardu u pacientů léčených inhibitory xantinoxidázy (76–78).

Za velmi problematický lze považovat vztah hyperurikemie a arteriální hypertenze, resp. terapie hyperurikemie a její příznivý vliv na kompenzaci arteriální hypertenze. Navzdory některým pozorováním provedeným u obézních adolescentů s arteriální hypertenzí, kde terapie asymptomatické hyperurikemie měla příznivý vliv na tlak krve, nelze podobné souvislosti nalézat v populaci dospělých hypertoniků.

Dle aktuálních znalostí tedy není možno od terapie asymptomatické hyperurikemie očekávat zlepšení kompenzace arteriální hypertenze (79).

Jinou specifickou oblastí v už tak dosti komplikované problematice terapie hyperurikemie je její indikace u pacientů s diabetes mellitus. Zde je totiž k dispozici třída perorálních antidiabetik s urikosurickým efektem. Jsou jimi inhibitory natrium-glukózoového kotransportéru 2 (Sodium-Glucose co-transporter 2 – SGLT2) neboli glifloziny. Terapie těmito preparáty, a jedná se nepochybně o efekt třídy léčiv, který byl pozorován u všech dostupných gliflozinů (empagliflozinu, depagliflozinu, tofogliflozinu, luseogliflozinu a ipragliflozinu), byla spojena se signifikantním poklesem urikemie ve srovnání s kontrolní skupinou (-37,79  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI -40,51– -34,95) pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Největší hypourikemický efekt bylo lze pozorovat při terapii empagliflozinem (-45,83  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI -53,03 – -338,63). Hypourikemický efekt gliflozinů byl poněkud snížený u pacientů s renální dysfunkcí (eGFR < 1 ml/s). Zdá se tedy, že právě glifloziny představují lék volby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a hyperurikemií (80).

S rostoucím množstvím znalostí o vlivu hyperurikemie a dny na kardiovaskulární a renální dysfunkci je však především nutno kriticky zhodnotit ovlivnění mortality pacientů, protože její snížení je nepochybně hlavním cílem každé léčebné intervence. Asociaci dny a kardiovaskulárního rizika, včetně mortality, lze považovat za prokázanou (20, 81, 82). Pravděpodobně nejčennější jsou v této souvislosti závěry studie National Examination Survey trial, která zkoumala asociaci dny a kardiovaskulární mortality u 15 773 pacientů. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo o 50 % vyšší u pacientů s dnou než u kontrolní skupiny. Zároveň bylo spočítáno, že s každým vzestupem urikemie o 60  $\mu\text{mol/l}$  (59,485  $\mu\text{mol/l}$ ) vzrostla kardiovaskulární mortalita o 28 % (83). Podobně impresivní data rozhodně nejsou k dispozici v případě asymptomatické hyperurikemie. Např. ve skupině 2 221 pacientů (z celkem 8 placebem kontrolovaných RCT analyzovaných v recentní metaanalýze) nedošlo k statisticky signifikantnímu poklesu celkové mortality u pacientů léčených alopurinolem nebo Febuxostatem (84). Příznivý vliv snížení urikemie nebyl prokázán ani v recentní metaanalýze 12 RCT zahrnujících celkem 1 187 pacientů. Zde byl patrný nesignifikantní nebo žádný vliv hypourikemické terapie na přežití pacientů v 6 měsících (RR 1,66, 95% CI 0,61–4,48), resp. 2 letech (RR 0,13, 95% CI 0,02–1,06). Stejně tak terapie hyperurikemie neměla vliv na incidenci chronického renálního onemocnění, respektive selhání ve 2 letech. Byl pozorován již významný pokles kreatininu, tedy zlepšení renální funkce v prvním roce, který však již nebyl patrný ve 2. roce sledování (MD GF 0,066 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, 95% CI 0,054–0,188) navzdory poklesu hodnot urikemie v intervalu 3–24 měsíců. Ve zkoumaných studiích nebyl prokazatelný příznivý vliv poklesu urikemie na kompenzaci arteriální hypertenze či pokles proteinurie (85). Jiná aktuálně publikovaná metaanalýza hodnotící výsledky 6 randomizovaných klinických studií zkoumajících vliv Febuxostatu (urikosurikum) na renální funkci prokázala, že u pacientů léčených Febuxostatem došlo k vzestupu glomerulární filtrace (SMD, 95% CI 0,24 (-0,17– -0,43)) (86). Lze tedy předběžně dovozovat, že z dostupných hypourikemických léků může právě Febuxostat zpomalovat progresi CKD.

## Terapie hyperurikemie

K terapii hyperurikemie bylo již průběžně mnoho řečeno v textu článku. Jako určité shrnutí lze použít výsledky analýzy dat z databází Medline,

Embase, Cochrane CENTRAL, abstrakta z kongresů EULAR a ACR z let 2010–2011, tedy kombinaci klinické evidence (evidence based medicine – EBM) a expertízy, na základě kterých bylo definováno celkem 10 „mezinárodních doporučení“ týkajících se terapie hyperurikemie nazvaných The 3e (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative (87). Za nejpodstatnější lze považovat doporučení číslo 2 týkající se „komorbidit“. Zde se konstatuje, že hyperurikemie nepředstavuje rizikový faktor chronického renálního selhání. Doporučení číslo 8 týkající se „monitorace“ hladin kyseliny močové definuje cílové hladiny urikemie jako  $< 360 \mu\text{mol/l}$  ( $< 300 \mu\text{mol/l}$ , jsou-li přítomny tofy). Doporučení číslo 10 reflektující problematiku „asymptomatické hyperurikemie“ konstatuje, že terapií tohoto stavu nelze doporučit a že taková terapie nevede k zlepšení renální prognózy (poklesu sérového kreatininu a proteinurie) (88, 89).

Britská revmatologická společnost (The British Society for Rheumatology) navrhuje terapii hyperurikemie k cílové hodnotě  $356,91 \mu\text{mol/l}$  ( $6,0 \text{ mg/dl}$ ) pro pacienty s nekomplikovanou, respektive  $297,425 \mu\text{mol/l}$  ( $5,0 \text{ mg/dl}$ ) u pacientů s komplikovanou, tedy tofózní

dnou (5). Indikací k terapii Febuxostatem či ke kombinaci inhibitorů xantinoxidázy a urikosurik je zde přítomnost komorbidit limitujících možnost podání vyšších dávek inhibitorů xantinoxidázy (renální a srdeční selhávání), opakované dnové záchvaty, chronická tofózní dna a dna s destruktivní artritidou.

Indikací k terapii asymptomatické hyperurikemie v doporučeních Evropské odborné revmatologické společnosti EULAR (European League Against Rheumatism) (90), Americké odborné revmatologické společnosti ACR (American College of Rheumatology) (91) ani výše uvedené Britské odborné revmatologické společnosti (The British Society for Rheumatology) (92) nenacházíme.

Terapii asymptomatické hyperurikemie lze však doporučit u onkologicky nemocných pacientů, zvláště pokud je u nich plánována chemoterapie, jako prevenci rozvoje akutní urátové nefropatie související se syndromem nádorové lýzy.

*Kompletní citace jsou k dispozici u autora textu.*

## LITERATURA

- McCrudden F. Uric Acid: The Chemistry, Physiology, and Pathology of Uric Acid and the Physiologically Important Purine Bodies, With a Discussion of the Metabolism in Gout. New York, NY: Paul Hoeber Medical Books 1905.
- Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917–933.
- Desideri G, Puig JG, Richette P. The management of hyperuricemia with urate deposition. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: (Suppl. 2): 27–32.
- Shields GE, Beard SM. A Systematic Review of the Economic and Humanistic Burden of Gout. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 1029–1047.
- Lee H, Hall A, Nathan N, et al. Mechanisms of implementing public health interventions: a pooled causal mediation analysis of randomised trials. *Implement Sci* 2018; 13: 42.
- Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 640–653.
- Voet D, Voet J. *Biochemistry*. 4. Ed. (s.l.): John Wiley & Sons.
- Whiteman M, Halliwell B. Protection against peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and alpha 1-antitrypsinase inactivation by ascorbic acid. A comparison with other biological antioxidants. *Free Radic Res* 1996; 25: 275–283.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858–6862.
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992; 34: 78–84.
- Susumu W, Duk-Hee K, Lili F, et al. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity Originally published. *Hypertension* 2002; 40: 355–360.
- Keilin J. The biological significance of uric acid and guanine excretion. *Biol Rev* 1959; 34: 265–296.
- Conger JD. Acute uric acid nephropathy. *Med Clin North Am* 1990; 74: 859–871.
- Seldin DW, Giebisch G (eds). *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000, 193–222.
- Roch-Ramel F, Guisan B. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80–84.
- Rice T, Vogler GP, Perry TS, et al. Heterogeneity in the familial aggregation of fasting serum uric acid level in five North American populations: the Lipid Research Clinics Family Study. *Am J Med Genet* 1990; 36: 219–225.
- Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 2013; 45: 145–154.
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447–452.
- Igarashi T, Sekine T, Sugimura H, et al. Acute renal failure after exercise in a child with renal hypouricaemia. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 292–293.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 654–661.
- Okafor O. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 139–150.

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2020

5

- Pulmo-renální syndrom
- Obstrukční spánkové apnoe a arteriální hypertenze: úloha črevního mikrobiomu
- Deriváty sulfonyleurey a riziko hypoglykemie u diabetiků 2. typu
- Chronické cholestatické jaterní choroby
- Diabetes mellitus a nelegální drogy



VYJDE  
V SRPNU

# Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 4

## 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.



## 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,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel: +420 734 567 855

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

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

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

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

## Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020  
je 1040 Kč.  
Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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](mailto:predplatne@abompkapa.sk), [www.ipredplatne.sk](http://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



# TONANDA®

perindoprilum, amlodipinum  
et indapamidum



Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...

3

antihypertenziva<sup>1</sup>

1

tableta<sup>1</sup>

1x

denně<sup>1</sup>

5

různých sil pro individuální úpravu dávky<sup>1</sup>

90 tbl

balení bez doplatku<sup>2</sup>

## TONANDA

### Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Soušmu údajů o přípravku)

**Název přípravku:** Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podáváním současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato formu kombinace dávek není vhodná k zahájení léčby. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížena. Proto bude obvyklé klinické sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu u diastiky. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu Cl<sub>cr</sub> > 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravku Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. **Peroální podání:** 1 tableta denně jako jediná dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoliv jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterékoliv jiné sulfonamidy, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Anamnéza angioedému související s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Závažná hypotenze. Šok (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce vylučovacího traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), silný 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokaliémie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s nečlenným dekompenzovaným srdečním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími alkalické je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličej, končetiny, rty, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Analýzy klinické reakce během desenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jarem bílkovinými (více, vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během diety hypoproteinové o níže hustotě LDL, doctan-sulfátem prodláží vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoký propustných membrán (např. AN 69) s současnou léčbou inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kaliumu s léčivými diuretiky se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí větší encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s chemickou chorobou střeva nebo endokrinními nedostatečnostmi. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčení se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí vylučovacího traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem. U pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupné sérových koncentrací diastiky, ale i hypokaliémie, snížené vylučování sodíku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadrol. Sioimol, everolimus, temsolumol, Baflofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové), Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokaliémie (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetracosaktid, stimulační laxativa). Srdceglykosidy, Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (solí). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, vetapamili nebo dilatázy). Inhibitory MDR (jako je sirolimus, temsolumol a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, tiazolea tečlovánka). Grapefrutová šťáva. Dantrolen (infuze). Takrolimus. Simvastatin. Antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetrasaktid, letakosaktid. Jiná antihypertenziva. Alopurinol, cytosatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Diuretika. Sympatomimetika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzít v úvahu obzvlášť vysoký zábrat nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** během léčby byly pozorovány následující účinky: somnolence, závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinnitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztažené k ní hypotenze), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, porucha chuti, změna chuti, příjem, zácpa, anorexie, pruritus, otok kůže, otok končetin, svalové křeče, edém, periferní edém, únava, astenie. **Balenci:** léčebný sly po 30 a 90 tabletech. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### Díve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 17. 9. 2019

Díželet rozhodnutí o registraci: Kika, d. d., Novo mesto, Slovensko.

Registrační číslo: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Největší veřejná informační služba: tel. /zásn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krika.biz; www.krika.cz/leiva-a-jne-produkty

Krika ČR, s. r. o.  
Sokolovská 192/79  
180 00 Praha 8 - Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
Fax +420 221 115 116  
www.krika.cz



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

1. SPC Tonanda

2. Aktuálně platný ceník Krika d. d. pro distributory v ČR k 1. 1. 2020 na vyžádání u KRKA ČR, s. r. o.

# Vnitřní lékařství

# E-4

2020  
ROČNÍK 66



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Krvácení do GIT při portální hypertenzi

Pacient po transplantaci ledviny v ambulanci internisty

Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4

Problematika nezačínání dialýzy u geriatrických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin  
Jaterní fibróza

### PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

Jsou změny krevního obrazu použitelným ukazatelem velikosti dávky azathioprinu?

### KAZUISTIKA / CASE REPORT

Srdcové zlyhávání ako prejav akromegálie

Dlouhodobé využití telemonitorovacího systému Diani v léčbě diabetes mellitus 1. typu

### LAUDATIO / LAUDATIO

K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC

## ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## ÚVODNÍK / EDITORIAL

**20 let klinických zkušeností s léčbou chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrosinové kinázy**

Difficulties in the diagnosis of cardiac amyloidosis and treatment options

Edgar Faber - - - - -4

**Léčba pacientů s chronickou myeloidní leukemií – nečekaný anebo očekávaný průnik onkologie a vnitřního lékařství?**

Treatment of patients with chronic myeloid leukaemia: an unexpected or anticipated intersection of oncology and internal medicine?

Daniela Žáčková - - - - -5

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

**Krvácení do GIT při portální hypertenzi**

Bleeding in portal hypertension

Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Petr Hůlek - - - - -7

**Pacient po transplantaci ledviny v ambulanci internisty**

Patient after kidney transplantation in outpatient internal clinic

Tomáš Rohál - - - - -17

**Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4**

Lung diseases and autoimmune hemolytic anemia associated with IgG4 disease

Martina Doubková, Radoslav Matěj, Zita Chovancová, Michael Doubek - - - - -22

**Problematika nezahájení dialýzy u geriatrických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin**

Withholding dialysis in elderly patients with chronic kidney disease

Zuzana Křemenová, Zuzana Křemenová, Barbora Szonovská, Barbora Vráblová - - - - -28

**Jaterní fibróza**

Liver fibrosis

Václav Šmíd - - - - -36

## PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

**Jsou změny krevního obrazu použitelným ukazatelem velikosti dávky azathioprinu?**

Are changes in the blood count clinically useful marker of azathioprine dose?

Vladimír Kojecký, Jan Matouš, Zdena Zádorová, Bohuslav Klanička, Aleš Hep - - - - -42

## KAZUISTIKA / CASE REPORT

**Srdcové zlyhávání ako prejav akromegálie**

Heart failure as a manifestation of acromegaly

Ivana Ságová, Milan Dragula, Daniela Kantárová, Anton Vaňuga, Peter Vaňuga - - - - -46

**Dlouhodobé využití telemonitorovacího systému Diani v léčbě diabetes mellitus 1. typu**

Long term use of the telemonitoring system Diani in the therapy of a patient with type 1 diabetes

Jan Brož, Anna Holubová, Jan Mužík, Martina Vlasáková, Miroslav Mužný, Alice Mendlová, Lucie Hoskovcová, Denisa Janíčková Žďárská, Eirik Arsand, Michaela Hronová, Milan Kvapil - - - - -51

## LAUDATIO / LAUDATIO

**K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC**

Prof. Jindřich Špinar, MD, CSc., FESC celebrates a big birthday

Jiří Vítovec

56

## INFORMACE / INFORMATION

**Stanovisko Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK) k užívaniu antagonistov renín-angiotenzín-aldosterónového systému**

Statement of the Angiology Section of the Slovak Medical Chamber on the use of renin-angiotensin-aldosterone system antagonists

Peter Gavorník

57

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**



# 20 let klinických zkušeností s léčbou chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrosinové kinázy

**Edgar Faber**

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

K práci Slezáková K et al. Súčasná možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lék* 2020; 66(4): 214–224.

Mimo okruh odborníků věnujících se chronické myeloidní leukemii (CML) pravděpodobně málokdo ví, že v červenci roku 2019 tomu bylo právě 20 let, co se rozhodovalo o zahájení studií 2. a 3. fáze s imatinibem. Ještě nebylo ukončeno klinické zkoušení 1. fáze, ale všem odborníkům, kteří se účastnili studie, bylo jasné, že lék má u CML velký potenciál. Proto experti zaměřeni na CML pověřili během konference v Biarritz ve Francii prof. Goldmana, aby připravil dopis vedení firmy Novartis, která s pokračováním studií údajně váhala. Na Olomouckých hematologických dnech (2019), ale také na 21. výroční konferenci Johna Goldmana věnované biologii a léčbě CML v Bordeaux o tom mluvil prof. Rüdiger Hehlmann z Heidelbergu. Těžko říci, co nakonec ovlivnilo vedení Novartisu, aby „dalo molekule zelenou“, ale jistě je, že to mělo radikální dopad nejen na léčbu CML, ale následně i na terapii řady dalších nádorů, u nichž se nyní standardně používají inhibitory tyrosinové kinázy (TKI). Imatinib údajně představuje jeden z největších komerčních úspěchů ve farmaceutickém průmyslu vůbec, ale v hemato-onkologii jednoznačně znamená úspěch, o dosažení kterého si můžeme u jiných diagnóz nechat zdát. Jistě lze diskutovat, co může být důležitějším cílem léčby v onkologii, než vyrovnání pravděpodobnosti přežití pacientů se šancí na přežití ostatní zdravé populace. V přehledném příspěvku MUDr. Slezákové a spoluautorů z Bratislavy se nicméně můžete dočíst, že to může být ještě další cíl, a to úspěšně ukončit pacientům s CML dlouhodobou udržovací léčbu (1). Když byli nemocní s CML léčeni ještě interferonem, tak tuto možnost prof. Talpaz nazval „operational cure“ (funkční vyléčení) (2). Tehdy

bylo o přerušení léčby interferonem možné uvažit u méně než 10 % dlouhodobě léčených pacientů. Dnes se odhaduje, že TKI bude moci přerušit bezpečně více než 20 % pacientů. Ti si pravděpodobně udrží tzv. hlubokou molekulární odpověď bez potřeby obnovení dlouhodobé léčby TKI. Všichni ostatní, u nichž bylo přerušení léčby neúspěšné (je to přibližně 50 % pacientů, u nichž byla v klinických studiích léčba přerušena) se nicméně musí k léčbě vrátit. Naštěstí po obnovení léčby prakticky ve všech případech opět dosáhnou hlubokou molekulární odpověď. V článku MUDr. Slezákové se kromě jiného můžete dočíst, které klinické studie vedly k postupnému zavedení pěti TKI, které jsou aktuálně dostupné v běžné klinické praxi, jak postupovat při výběru TKI a jaké nežádoucí účinky můžete očekávat. Nežádoucí účinky představují při velmi dobré účinnosti všech používaných TKI důležitý aspekt, kterým se řídí výběr TKI pro daného pacienta. Komorbidita při rostoucím věku nemocných totiž nyní představuje důležitější příčinu mortality nemocných než samotná CML (3).

Co můžeme u CML očekávat v budoucnu? Hematologové očekávají další zlevnění léčby, protože po zavedení významně levnějších generik imatinibu se očekává v blízké budoucnosti vypršení patentových práv u dasatinibu a nilotinibu. Odborníci doufají, že problém rezistence na léčbu TKI bude vyřešen současným podáním asciminibu, inhibitoru, který působí mimo katalytickou doménu leukemické tyrosinové kinázy. Průběžné výsledky studií fáze 1 jsou povzbudivé (4). Pak by už zbývalo vyřešit jen problém vysoce rizikových pacientů diagnostikovaných v pokročilých fázích onemocnění nebo náhle progredujících do blastického zvratu během časných fází léčby TKI. Těchto pacientů naštěstí není mnoho, nicméně bez možnosti provedení transplantace krvetvorných buněk mají velmi špatnou prognózu.

## LITERATURA

1. Slezáková K, Mistrík M, Bátorová A. Súčasná možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lék* 2020; 66(4): 214–224.
2. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532–538.
3. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood* 2015; 126: 42–49.

4. Rea D, Lang F, Kim DW, et al. Asciminib, a Specific Allosteric BCR-ABL1 Inhibitor, in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Carrying the T315I Mutation in a Phase 1 Trial. *Blood* 2018; 132 (Supl. 1): 792.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:  
prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., Edgar.Faber@fnol.cz  
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): E2  
Článek přijat redakcí: 26. 9. 2019

# Léčba pacientů s chronickou myeloidní leukémií – nečekaný anebo očekávaný průnik onkologie a vnitřního lékařství?

**Daniela Žáčková**

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

K práci Slezáková K et al. Súčasná možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov. Vnitř Lék 2020; 66(4): 214–224.

Zavedení specifických inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) do terapie pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) před téměř 20 lety vedlo k zásadní proměně do té doby fatálního nádorového onemocnění s mediánem přežití pohybujícím se v rozmezí 3–5 let v době zvladatelné chronické onemocnění nezkracující očekávanou délku života (1). Vskutku revoluční změna v terapeutickém přístupu k pacientům s CML přesáhla hranice hematologické onkologie a cílená léčba pomocí perorálně užívaných tablet TKI, prodlužujících přežití na úroveň celkové populace, se stala paradigmatem pro léčbu nádorových onemocnění jako takových. Původní představa o dlouhodobé až celoživotně podávané terapii, motivovaná obavou z relapsu onemocnění při prokázané rezistenci leukemických kmenových buněk vůči působení TKI, vzala za své poté, co se v řadě studií podařilo u některých pacientů dosahujících hluboké molekulární remise léčbu kontrolovaně vysadit (2–5). Dosažení stavu remise bez nutnosti trvalého užívání léků (treatment-free remission – TFR) se tak stalo novým cílem léčby pacientů s CML, blízcím se úplnému vyléčení z nádorového onemocnění.

I přes nesporné úspěchy a nebyvalý pokrok na poli léčby CML zůstává stále ještě celá řada nevyřešených otázek. Samotné setrvalé TFR je dosahováno u zhruba jen 50 % pacientů, kteří se o vysazení pokusí. U ostatních pacientů je po zpravidla pouze molekulárním návratu nemoci léčba obnovována s jen hypotetickou šancí na další vysazení, soustředěnou do omezeného okruhu pouze několika klinických studií. Klíč k úspěchu dosažení setrvalé TFR stále není znám i přes extenzivní snahu o odhalení potenciálních prediktivních faktorů. Nejvíce bodů dosud nasbíraly délka předchozí léčby TKI a délka trvání hluboké remise před vysazením, nicméně robustní prediktor, ať už klinický či biologický, stále chybí. Třebaže se pokusy o vysazení TKI jeví poměrně bezpečnými ve smyslu velmi rychlého obnovení velké molekulární remise u téměř všech pacientů po opětovném zahájení užívání TKI a nepřítomnosti obávaných progresí do pokročilých fází onemocnění, stále nevíme, jaký bude osud pacientů po delší době od vysazení. Velmi pozdní návraty

onemocnění nelze spolehlivě vyloučit vzhledem k sice ojedinělým, ale jasně prokázaným relapsům CML i mnoho let po úspěšně provedené alogenní transplantaci krvetvorných buněk (6). Poměrně záhy po vysazení můžeme čelit původně nečekaným problémům v podobě kloubně-svalových bolestí, označovaných jako syndrom z vysazení TKI (TKI withdrawal syndrome – TWS) a postihujících až 1/3 pacientů vysazujících léčbu. A konečně, zcela zásadní limitací vysazování je fakt, že úspěšného vysazení TKI dosáhne méně než 20 % ze všech pacientů s CML.

Naprostá většina pacientů tedy vyžaduje léčbu dlouhodobou, účinnou a zejména dobře snášenou. Právě tolerance léčby, či naopak výskyt jejích nežádoucích účinků (NÚ) vystupují v kontextu dlouhodobé terapie do popředí zájmu. Autoři Slezáková et al. ve svém přehledovém článku přináší ucelený a podrobný přehled současných možností léčby CML s důrazem kladeným na předložení důkazů o účinnosti jednotlivých přípravků nejen ve studiích, ale i v klinické praxi. Neméně prostoru pak věnují výskytu a řešení jednotlivých projevů nesnášenlivosti (7). Pokud se typický cílový čtenář časopisu Vnitřní lékařství necítí zcela komfortně při četbě pasáží o významu pravidelného monitorování hladiny BCR-ABL1 transkriptů pomocí speciálních citlivých vyšetřovacích metod či se ztrácí ve výčtu podílů různých typů léčebných odpovědí dosahovaných jednotlivými TKI, při popisu NÚ se rázem ocitá ve známých vodách veskrze interní terminologie. Pokud pomineme sice obtěžující, často dlouhodobě přetrvávající a kvalitu života negativně ovlivňující NÚ prototypu TKI imatinibu, jakými jsou např. bolesti a křeče svalů, únava, otoky víček či dyspeptické obtíže, které ale nikterak nenaruší aureolu imatinibu coby nejbezpečnějšího preparátu z řady TKI, pozornost se upíná zejména k NÚ TKI vyšších generací, které mohou být velmi závažné až život ohrožující. Jak opakovaně zdůrazňuje Slezáková et al, jsou to jednak poměrně časté, až u 1/3 pacientů se objevující pleurální výpotky a naštěstí vzácná, ale závažná plicní arteriální hypertenze, které provázejí léčbu dasatinibem, a dále pak arteriální uzávěry v podobě ischemické choroby dolních končetin, cévních mozkových příhod a ischemické choroby srdeční popisované ve zvýšené míře při léčbě ponatinibem a nilotinibem, který navíc negativně ovlivňuje metabolismus glukózy a lipidů (8–11).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., zackova.daniela@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e3

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019

Podobně jako TWS po vysazení TKI, ani zmíněné NÚ TKI vyšších generací nebyly zcela očekávané a na to konto ve studiích dostatečně ošetřené. Až delší sledování pacientů přineslo alarmující informace: pleurální výpotky se mohou objevit i po několika letech dosud bezproblémové a zpravidla velmi účinné terapie dasatinibem, incidence cévních NÚ během léčby nilotinibem narůstá v čase a analogické NÚ léčby ponatinibem byly tak časté a závažné, že dokonce dočasně vyřadily přípravek z amerického trhu, vedly k pozastavení studie fáze II a k úplnému ukončení studie fáze III v první linii léčby. Nové skutečnosti indukovaly řadu kroků směřujících ke zmírnění výskytu a závažnosti NÚ při zachované účinnosti. Důraz je kladen už na samotnou selekci pacientů, resp. volbu přípravku pro toho kterého pacienta s ohledem na individuální profil NÚ preparátu a již přítomné komorbidity a rizikové faktory na straně pacienta. Během rozhodovacího procesu, jaký zvolit lék, jsou mezi všemi hledisky, jak je popisují autoři v komentovaném článku, právě tyto zmíněné faktory těmi nejzásadnějšími. Hematolog tak nezbytně vystupuje za hranice svého oboru a minimálně se vrací ke svým interním základům, či mnohem lépe, navazuje mezioborovou spolupráci s dalšími specialisty nejen na poli interní medicíny, aby si pacienta s jejich pomocí před nasazením léčby řádně prověřil a na základě vyhodnocení všech rizik zvolil co nejvhodnější preparát. Osamocen by neměl zůstat ani v průběhu terapie, kdy kromě monitorování efektivity léčby nesmí opomenout pravidelně vyhodnocovat její toleranci a na případné negativní jevy včas a erudovaně reagovat. Pomůckou při sledování pacientů mohou být množící se publikace mezioborových doporučení pro sledování a zvládání již přítomných komplikací, a stejně tak pro účinnou prevenci jejich výskytu (12, 13).

Z výše uvedeného může vzniknout dojem, že léčba pacientů s CML osciluje mezi dvěma krajními póly – celoživotní léčbou,

zatíženou kromě rizika závažných NÚ také negativním dopadem na kvalitu života, ekonomickou náročností a psychologickou zátěží každodenní připomínky existence nádorového onemocnění, a úplným vysazením terapie, kterého dosáhne jen malý podíl pacientů a ze kterého dosud není snato riziko pozdních relapsů či syndromu z vysazení. Jedním z perspektivních kroků balancujících mezi účinností a tolerancí se jeví optimalizace dávek TKI, ať již ve smyslu jejich redukce či volby intermitentního dávkovacího schématu. Standardní doporučené dávky TKI zpravidla vzešly z farmakokinetických dat a výsledků malých studií fáze I, aby následně byly modifikovány na základě výsledků dalších studií či experimentálních průkazů, že pro účinnost TKI je zásadní jejich intracelulární retence, nikoliv dlouhodobá expozice vydatným plazmatickým hladinám léků (14). V současné době již máme důkazy o účinnosti i velmi nízkých či intermitentně podávaných dávek TKI s významným bonusem ve snížení výskytu NÚ (15–17). Výborné výsledky dosažené v britské studii DESTINY, ve které byla dávka TKI zredukována na polovinu po dobu jednoho roku před vlastním kompletním vysazením, naznačují jeden z dalších možných směrů optimalizace rovnováhy mezi účinností a bezpečností léčby včetně jejího vysazení (18). V současné době je v ČR v procesu schvalování akademická studie HALF, která si klade za cíl zhodnotit v unikátním celonárodním měřítku úspěšnost a bezpečnost vysazení TKI po předchozí postupné redukci dávky. Za realizační tým doufám, že ambiciózní projekt přispěje cennou informací do mozaiky vědění na poli léčby CML a zvýší naději na nalezení co nejoptimálnější strategie pro dlouhodobý management pacientů, které již dávno primárně neohrožuje jejich nádorové onemocnění, ale komplikace a rizika zpravidla dlouhodobě užívané terapie.

## LITERATURA

1. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2851–2857.
2. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029–1035.
3. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014; 32: 424–430.
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 747–757.
5. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENE-STfreedom study. *Leukemia* 2017; 31: 1525–1531.
6. Sekhri A, Liu D, Rasul M, et al. Very late relapse of chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Res* 2009; 33: 1291–1293.
7. Slezáková K, Mistrík M, Bátorová A. Súčasně možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovjej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lek* 2020; 66(4): 214–224.
8. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333–2340.
9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; 132: 393–404.
10. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–1054.
11. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol* 2018; 93: E342–E345.
12. Medeiros BC, Pockiss J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev* 2018; 32: 289–299.
13. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30: 1648–1671.
14. Simara P, Stejskal S, Koutna I, et al. Apoptosis in chronic myeloid leukemia cells transiently treated with imatinib or dasatinib is caused by residual BCR-ABL kinase inhibition. *Am J Hematol* 2013; 88: 385–393.
15. Faber E, Divoká M, Skoumalová I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 370–375.
16. La Rosée P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* 2013; 92: 1345–1350.
17. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2018; 124: 2740–2747.
18. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e310–e316.

# Krvácení do GIT při portální hypertenzi

Tomáš Fejfar<sup>1</sup>, Tomáš Vaňásek<sup>1</sup>, Petr Hůlek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Katedra interních oborů LF OU Ostrava

Klinicky významná portální hypertenze v západních zemích vzniká nejčastěji na podkladě jaterní cirhózy. Méně často při trombóze portální žíly nebo žil jaterních. Krvácení do gastrointestinálního traktu je jednou z nejzávažnějších a potenciálně smrtících komplikací portální hypertenze. Adekvátní léčebný postup sestává ze zajištění nemocného volumexpanzí a hemosubstitucí, antibiotické profylaxe a zejména podávání vazoaktivní léčby spolu s endoskopickým ošetřením. V případě selhání léčby první linie je obvykle indikována transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS). Jako most k TIPS-u či v případě jeho kontraindikace se zavádí dedikovaný jícnový stent (Danis) nebo balónková sonda. V primární a sekundární profylaxi se uplatňuje léčba neselektivním betablokátořem a endoskopická léčba.

**Klíčová slova:** krvácení, léčba, portální hypertenze.

## Bleeding in portal hypertension

Liver cirrhosis is the most common reason of clinically significant portal hypertension in the western countries. Portal vein or hepatic veins thrombosis is less common. Variceal bleeding is the most severe life threatening complication of portal hypertension. Appropriate treatment includes initial general management, fluid replacement and hemosubstitution, antibiotic prophylaxis, vasoactive medication and endoscopic treatment. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is standard option in case of first line treatment failure. Dedicated esophageal metal stent or balloon tamponade could be used as a bridge to the TIPS or in case of TIPS contraindication. Non selective beta-blockers and endoscopic therapy are used in primary and secondary prophylaxis.

**Key words:** bleeding, portal hypertension, treatment.

## Úvod

### Syndrom portální hypertenze

Portální hypertenze představuje syndrom, který vzniká v souvislosti se zvýšením tlaku v řečišti portální žíly (v. portae). Portální žíla shromažďuje krev z nepárových orgánů dutiny břišní, tedy ze žaludku, střeva, slinivky a sleziny, jaterním hilem ji přivádí do jater a svými větvemi ji rozvádí do jaterního parenchymu. Ke zvýšení tlaku v portální žíle dochází v důsledku zvýšeného odporu mezi portální žílou a pravou srdeční síní (1). Klinický význam nemá absolutní hodnota tlaku v portální žíle, ale portosystémový gradient (PSG), tedy tlakový gradient mezi portální žílou a pravou srdeční síní nebo jaterními žilami za stavu, kdy není zřejmá porucha jejich průchodnosti. Přesné měření tohoto tlaku je možné pouze invazivním způsobem. Nejdostupnější je změření tlaku

katétrem ve volné jaterní žíle (free hepatic venous pressure – FHVP) a poté v zaklíněné (wedged hepatic venous pressure – WHVP) s výpočtem rozdílu – gradientu (hepatic venous pressure gradient – HVPG). Měření skutečného PSG je možné jen přímo, např. při transhepatální punkci portální žíly. Normální hodnoty portosystémového gradientu se pohybují okolo 2–3 mm Hg. Portální hypertenze je pak definována jako zvýšení tohoto gradientu (nebo HVPG) nad 5 mm Hg. Klinického významu však nabývá většinou až v případech vzestupu na hodnoty vyšší než 10–12 mm Hg.

V Evropě je u 85–90 % nemocných příčinou portální hypertenze jaterní cirhóza. Méně časté příčiny jsou extrahepatální obstrukce portální žíly (EHPVO), obstrukce jaterních žil při Buddově-Chiariho syndromu (hepatic venous outflow tract obstruction – HVOTO) nebo levostranná portální hypertenze, která je nejčastěji spojena s chorobami slinivky

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., tomas.fejfar@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e7–e16

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2019

břišní a způsobená izolovanou trombózou slezinné žíly. Tyto stavy se mohou u některých nemocných vyskytovat současně. Zejména v případě jaterní cirhózy se v klinické manifestaci spolu s tvorbou portosystémových kolaterál přidává i riziko rozvoje jaterní encefalopatie, ascitu, hepatorenálního syndromu nebo méně časté oběhové komplikace ve smyslu hepatopulmonálního syndromu či portopulmonální hypertenze.

## Varixy

Syndrom portální hypertenze vede k významným změnám na úrovni splachnického i systémového řečiště a tvorba varixů jako portosystémových spojek je jedním z jejich hlavních projevů (1). Z patofyziologického pohledu jsou varixy či varikózní pleteně dilatované již preexistující či nově utvářené portosystémové spojky, které v oblasti submukózy trávicí trubice vznikající na podkladě tlakového gradientu mezi systémovým a portálním řečištěm. K jejich tvorbě dochází nejčastěji v oblasti distálního jícnu v povodí v. coronaria ventriculi nebo v oblasti žaludečního fundu v povodí v. gastricae breves. Kolaterály můžeme ale nalézt, i když méně často, i v oblasti tenkého a tlustého střeva a rekta.

U nemocných s kompenzovanou jaterní cirhózou endoskopicky nalézáme varixy v době diagnózy ve 30–40 %. Při dekompenzaci již ale téměř u 2/3 nemocných. Pravděpodobnost rozvoje varixů během jednoho roku u nemocných, kteří varixy v době diagnózy jaterní cirhózy neměli, je udávána v rozmezí 7–8 % (2, 3). Odhad progresu velikosti varixů v čase je přítom poměrně obtížný. Rychlost progresu varixů je ovlivněna jak etiologií a dynamikou jaterního onemocnění, zejména mírou kompenzace základního jaterního onemocnění, tak stadiem jaterní cirhózy, které obvykle vyjadřujeme Childovou-Pughovou klasifikací (2–4). Riziko krvácení i jeho recidivy výrazně stoupá u nemocných ve skupině B a C podle Childa-Pugha.

Riziko krvácení z varixů je přímo úměrné jejich velikosti. Při zvětšování velikosti varixu roste napětí stěny násobkem poloměru, dochází k oslabování cévní stěny a narůstá riziko ruptury s rozvojem masivního krvácení do gastrointestinálního traktu. Známkou zeslabování cévní stěny varixů je tvorba červených skvrn nebo pruhů (red spots) na vrcholcích varixů, které jsou dobře patry v rámci endoskopického vyšetření a patří k významným prediktorům rizika (2–4). Proto je nutné jejich přítomnost či nepřítomnost spolu s velikostí varixů v rámci endoskopie popisovat. Smyslem popisu a zařazení do klasifikace není jen morfologicky popsat tvar, velikost, lokalizaci a vzhled varixů, ale především odhadnout riziko krvácení a správně tak indikovat preventivní léčebný zásah. U všech nemocných v době diagnózy chronického pokročilého jaterního onemocnění je proto indikována diagnostická horní endoskopie (2–6). K popisu nálezu dnes používáme častěji třístupňovou klasifikaci (7) (Tab. 1). Třístupňovou klasifikaci lze v klinické praxi nahradit i dělením na varixy velké (signifikantní – střední a velké podle NIEC) a malé (nesignifikantní – malé podle NIEC) a k popisu použít škálu dvoustupňovou (Tab. 1). Dalším významným ukazatelem míry rizika progresu velikosti varixů a krvácení je již zmiňovaná hodnota portosystémového gradientu, který je obvykle měřen jako rozdíl tlaků ve volné a zaklíněné jaterní žíle – HVPG. Riziko krvácení i recidivy významně stoupá při hodnotách HVPG > 16–20 mm Hg (2, 4, 5). I toto určení rizika má zásadní význam zejména při rozhodování o formě sekundární nebo primární prevence.

**Tab. 1.** Klasifikace jícnových varixů a rozdělení podle rizika. Upraveno dle (2, 3)

	Varixy (dvoustupňová klasifikace)	Varixy (třístupňová klasifikace)	Varovné známky
nízké riziko	malé	F1	nejsou
vysoké riziko	velké	F2	jsou přítomny
		F3	

V současné době je krvácení v důsledku portální hypertenze 3. až 4. nejčastější příčinou krvácení do horní části trávicí trubice (5, 6) a stále její nejzávažnější a život ohrožující akutní komplikací. Spolu s rozvojem ascitu patří i mezi komplikace nejčastější. Letalita akutní ataky je stále vysoká (10–15 %) (2). Vyšší bývá zejména u nemocných s dalšími znaky dekompenzace, zejména s ascitem a u nemocných se současnou bakteriální infekcí a/nebo akutním postižením ledvin (8, 9).

V populaci nemocných s dosud kompenzovanou jaterní cirhózou je roční riziko krvácení kolem 4 %. U nemocných s již diagnostikovanými významnými varixy (F2–F3) ale přesahuje 10–15 % a v závislosti na již zmíněných faktorech může dosahovat 80 % (3, 7). Úmrtnost na akutní varikózní krvácení v posledních 2 desetiletích klesá (10). První ataka krvácení má stále vysokou letalitu (15–20 %), přičemž 2/3 nemocných, kteří v důsledku krvácení zemřou, zemře časně v prvních 24 hod. Krvácení je spojeno též s vysokým rizikem recidivy (4), a to zejména v prvních 5 dnech, kdy dosahuje 40 %. Riziko recidivy v následujících 6 týdnech postupně klesá. Na druhou stranu je udáváno, že 40–50 % krvácení ustane spontánně (5, 6). Nejčastějším zdrojem krvácení bývají varixy v oblasti jícnu a žaludku, méně často varixy ektopické. Krvácení při portální hypertenzi gastropatii nebo kolopatii bývá příčinou hemodynamicky významného krvácení vzácně a spíše bývá zdrojem chronických krevních ztrát.

Léčebné postupy zahrnují jak opatření k prevenci první ataky krvácení, tj. primární prevenci, tak léčbu probíhajícího krvácení a také prevenci recidivy, to znamená sekundární prevenci. Jsou standardizované do algoritmu podle aktuálních vědeckých poznatků a pravidelně aktualizovány (2–4).

## Léčba akutní ataky krvácení

Léčba akutní ataky krvácení má probíhat na lůžku oddělení intenzivní péče a vždy vyžaduje multidisciplinární přístup za účasti intenzivisty, endoskopického týmu a radiologa. Základní léčba sestává z komplexního zabezpečení nemocného na lůžku intenzivní péče, podání vazoaktivních léků, které je nutno podat u každého nemocného s podezřením na varikózní krvácení již v přednemocniční péči, endoskopického ošetření a podání antibiotik. V případě selhání léčby lze indikovat TIPS či k překlenutí kritického období použít jícnový stent nebo balónkovou tamponádu.

## Přístup k nemocnému v prvním kontaktu

V rámci anamnézy současně se zajišťováním nemocného s podezřením na krvácení do zažívací trubice na podkladě portální hypertenze cílíme otázky na dobu prvních příznaků, charakter a významnost krvácení. Pátráme po známkách chronického jaterního onemocnění a portální hypertenze. Zjišťujeme případné předchozí stavy dekompenzace (krvácení, ascites, jaterní encefalopatie) (3).

Za stálého sledování vitálních funkcí se při fyzikálním vyšetření zaměřujeme i na známky jaterní cirhózy a portální hypertenze (hepatomegalie, splenomegalie, pavoučkovité névy, palmární erytém, projevy jaterní encefalopatie) (3).

Ve vyhodnocení pokročilosti jaterního onemocnění pokračujeme i v dalším průběhu. Se znalostí základních laboratorních parametrů provádíme kalkulaci Child-Pugh a MELD skóre k přesnějšímu určení prognózy a rizika selhání léčby. Vyhodnocení skóre je nutné i při zvažování dalšího postupu jak při případném zvažování TIPS, tak transplantace jater.

## Zajištění nemocného

Základním opatřením po zajištění adekvátního žilního vstupu je volumová resuscitace pomocí krystaloidů s následnou hemosubstitucí. Přístup k hemosubstituci je v současné době konzervativní s cílem udržení hodnot hemoglobinu v rozmezí 70–80 g/l (hematokrit – HTK 0,21–0,24), vyjma nemocných s pokračujícím krvácením (4–6). U nemocných s přidruženými kardiovaskulárními chorobami a vysokým rizikem ischemických komplikací je vhodnější cílová hodnota hemoglobinu kolem 100 g/l. Substituce na vyšší hodnoty je dle dostupných dat naopak spojena s vyšším rizikem recidivy krvácení (11). Korekce protrombinového času/INR pomocí čerstvě mražené plazmy nebo rekombinantního faktoru VII (rVIIa) není v současné době standardně doporučována (2–4), i když existují data z 2 randomizovaných studií ukazující benefit podání rVIIa u nemocných ve vyšším riziku recidivy krvácení (Child-Pugh skóre > 8 a aktivní krvácení v době endoskopie) (12, 13). Pro doporučení substituce trombocytů u nemocných s krvácením nejsou v současné době přesvědčivá data.

## Antibiotická profylaxe

Velmi častou komplikací u nemocných s portální hypertenzí na podkladě jaterní cirhózy jsou systémové infekce. Je prokázáno, že systémová infekce (spontánní bakteriální peritonitida, pneumonie, infekce močových cest) je jedním ze spouštěcích faktorů krvácení a podílí se na selhání léčby i vyšší úmrtnosti (14). U všech nemocných je proto indikováno podání širokospektrého antibiotika, které zvyšuje úspěšnost zástavy krvácení, snižuje riziko jeho recidivy i celkovou úmrtnost (15–17). ATB léčba má být zahájena již v úvodu, pokud možno ještě před endoskopickým ošetřením. Nejvyšší průkaz je pro podání chinolonů a cefalosporinů III. generace (ceftriaxon) (2, 4–6). Podání cefalosporinu volíme v případě předchozí terapie chinolony nebo nepříznivé epidemiologické situace v příslušném zdravotnickém zařízení (2–6).

## Vazoaktivní léčba

Základem léčby akutního krvácení při portální hypertenzi, a to v případě všech možných zdrojů, jsou léky ovlivňující splanchnickou perfuzi. V současné době jsou dostupné a v klinické praxi používané: terlipresin, somatostatin a octreotid (Tab. 2). Vazoaktivní lék má být podán při podezření na krvácení z varixů ještě před endoskopickým ošetřením a pokud možno již při prvním kontaktu s nemocným v přednemocniční péči (2–4). Dále má být podáván po dobu 5 dnů (2–6, 18, 19). V současnosti se vede diskuze o možnosti pouze 3denního podání u nízkorizikových nemocných (2).

**Tab. 2.** Vazoaktivní léky v terapii varikózního krvácení a jejich dávkování

Vazoaktivní lék	Doporučená dávka
terlipresin	1–2 mg à 4 hod i.v.
somatostatin	250 µg bolus i.v. dále kontinuálně 250–500 µg/hod. i.v.
oktreotid	50 µg bolus i.v. a dále kontinuálně 25–50 µg/hod. i.v.

U nás nejdéle používaným a v klinických studiích prověřeným lékem je terlipresin. Terlipresin je syntetický analog vazopresinu, selektivní V1 agonista (N-triglycyl-8-lysin-vazopresin). Působí splanchnickou vazokonstrikci s výrazným snížením portálního tlaku a průtoku v portosystémových kolaterálách (20, 21). Jeho biologický poločas (3,5 hod.) umožňuje bolusové intermitentní podávání po 4 hod. Dávka 1–2 mg významně snižuje portální průtok a průtok ve v. azygos. K zástavě krvácení vede ve vysokém procentu (75–83 %) a dle prospektivních studií prokazatelně snižuje letalitu i riziko recidivy krvácení (22, 23). Pozitivní je i snížení rizika rozvoje hepatorenálního syndromu (5). Nežádoucí účinky nejsou příliš časté. Kontraindikace je ale nutno mít vždy na paměti (ischemická choroba srdeční, těžší hypertenze). Opatrnosti je třeba i u nemocných ve vyšším věku. Nejzávažnější komplikací může být periferní i myokardiální ischemie udávaná u 3 % pacientů. Méně závažnou, ale poměrně častou komplikací bývá diluční hyponatremie, která je častěji pozorována u méně pokročilých pacientů (24). Jen v menším procentu případů je však příčinou ukončení terapie. Nicméně sledování hladin sodíku v plazmě je nutnou součástí monitorování léčby (2, 4).

Druhým lékem, který můžeme použít v první volbě nebo v případě kontraindikace nebo výskytu nežádoucích účinků po podání terlipresinu, je somatostatin. Stejně jako terlipresin v bolusovém i kontinuálním podání vede u nemocných s portální hypertenzí ke snížení HVPG (25). Jeho účinek je dán patrně inhibicí sekrece glukagonu, který u nemocných s cirhózou způsobuje vazodilataci, snížením krevního objemu, snížením hyperemie zažívacího traktu po požití potravy i přímým působením na splanchnickou cirkulaci cestou S1–5 receptorů. Somatostatin významně snižuje nejen portální tlak, ale i průtok žaludeční sliznicí, což může být obzvláště důležité při krvácení z kongestivní gastropatie. Nevýhodou je velmi krátký biologický poločas (1–3 min), což vyžaduje podávání v kontinuální infuzi. Léčbu krvácení zahajujeme podáním bolusu 250 µg s následným kontinuálním podáváním 250–500 µg/hod. (Tab. 2) (2–6). Podávání vyšší dávky (500 µg/hod.) je spojeno s lepší kontrolou krvácení a přežitím u nemocných s aktivním krvácením v době endoskopie (26). Výskyt nežádoucích účinků je malý, nejčastěji to jsou dyspeptické potíže a změny glykemie.

Podobné farmakologické účinky jako somatostatin má jeho analog oktreotid. V porovnání se somatostatinem je pro klinické použití výhodný jeho delší poločas (90–120 min) a především podstatně delší farmakologické působení (8–12 hod.). Stejně jako somatostatin významně snižuje portální tlak (4–6). V léčbě je podáván v úvodu bolusově (50 µg) s následným infuzním podáním (25–50 µg/hod) (2, 4). V současné době však není na českém trhu dostupný.

I když účinnost terlipresinu v placebem kontrolovaných studiích je dokumentována nejlépe a některé srovnávací práce ukazují větší

účinnost terlipresinu na snížení HVPG (27), podle současných doporučení (2–4) a metaanalýz (23, 28) je použití všech 3 léků, jak po stránce zástavy krvácení, prevence recidivy, tak i ovlivnění letality srovnatelné.

## Endoskopické ošetření

Endoskopická léčba krvácení je spolu s farmakoterapií vazoaktivní látkou základním terapeutickým postupem. Vzhledem k tomu, že až 30 % nemocných s portální hypertenzí a krvácením má nevarikózní zdroj krvácení, je endoskopické vyšetření nezbytné také k potvrzení zdroje a etiologie krvácení (29). Vysoký terapeutický efekt podané vazoaktivní léčby (30, 31) umožňuje přistoupit k endoskopii po komplexním zajištění a stabilizaci nemocného. Načasování endoskopie je doporučeno nejpozději do 12, lépe do 6 hod. od přijetí do nemocnice (2–4, 6). V České republice je tento interval ale obvykle i významně kratší. U rizikového nemocného (masivní krvácení, obtížný výkon, jaterní encefalopatie, nespolupracující nemocný) je k zajištění dýchacích cest před výkonem obvykle nutná orotracheální intubace. Pro zlepšení přehledu během endoskopie je Evropskou endoskopickou společností (ESGE) (32) i Evropskou asociací pro jaterní onemocnění (EASL) (2, 4) doporučováno 30–120 min před endoskopií intravenózní podání erytromycinu (250 mg). V této indikaci se využívá silného účinku erytromycinu na žaludečních motilitu.

Za endoskopickou léčebnou metodu volby akutního krvácení v oblasti jícnu je dnes považována ligace jícnových varixů (2–6), která má v porovnání se sklerotizační léčbou vyšší účinnost a signifikantně nižší výskyt komplikací (33, 34). Nejčastěji provádíme ošetření pomocí multiligátorů a kromě krvácejícího varixu ligujeme i další varixy, a tak zahajujeme již i sekundární profylaxi. Skleroterapii pomocí 1–3% polidokanolu (35) lze použít v případě, že ligace není technicky možná. Problematika varixů žaludečních a ektopických je probrána v textu dále.

## Další terapie

Krvácení je velmi často spojeno s rozvojem nebo zhoršením jaterní encefalopatie. Léčba v případě manifestní encefalopatie u akutního krvácení je stejná jako v ostatních situacích a sestává zejména z podávání laktulózy (15–30 ml à 8–12 hod. k dosažení 2–3 stolic denně), případně v kombinaci s rifaximinem (36, 37). U rizikových nemocných může být tato léčba indikována i preventivně (2, 4). Současně musíme dbát na dostatečnou korekci hypovolemie a minerálových dysbalancí. V léčbě se vyhýbáme nefrotoickým (aminoglykosidy, NSAID) a vazodilatačním lékům (2). V době ataky krvácení u nemocných s ascitem neprovádíme velkoobjemové paracentézy a léčbu neselektivním betablokátozem zahajujeme až po stabilizaci nemocného a zvládnutí akutní příhody, nejčastěji od 5. dne.

Kombinace farmakoterapie a endoskopické léčby přináší v současnosti nejlepší kontrolu akutního krvácení a snižuje riziko časných recidiv (38). Dnes je považována za léčbu první linie.

## Selhání léčby

V rámci komplexního sledování nemocného je nutno identifikovat faktory predikující možnost selhání terapie, ke kterým patří zejména známky šoku při přijetí, pokročilost jaterního onemocnění (podskupina B a C dle Childov-Pughovy klasifikace, MELD skóre > 18), renální insufici-

ence, aktivní krvácení v době endoskopie, s jaterní cirhózou asociovaná tromboza portální žíly, hepatocelulární karcinom a zejména vysoký portosystémový gradient (HVPG > 16–20 mm Hg) (39–41).

Selhání léčby znamená, že výše uvedená terapie nevedla k zástavě krvácení a krvácení pokračuje nebo po úspěšné hemostáze v úvodu došlo k časně recidivě krvácení, a to do 5 dnů od 1. ataky krvácení. V prvním případě by dalším krokem mělo být dočasné zavedení plně potahovaného metalického jícnového stentu (Danišův stent) nebo balónkové tamponády nebo provedení urgentní transjugulární portosystémové spojky.

V případě časných recidiv je u jícnových varixů indikováno druhé endoskopické ošetření (2–4). Pokud byla první ataka krvácení závažnějšího charakteru nebo je nemocný ve vysokém riziku další recidivy krvácení, je třeba primárně zvážit zavedení TIPS-u (2–4).

## Balónková sonda

Balónkovou tamponádu pomocí trojcestné dvoubalónkové Sengstakenovy-Blakemorovy sondy lze ke kompresi krvácejícího jícnového varixu použít v případě selhání léčby první linie nebo k zajištění nemocného k transportu k definitivnímu ošetření. Technicky správné zavedení sondy a její následné udržování vyžaduje erudovaný personál a není jednoduché. Tlak v balónku musíme udržovat nad hodnotou předpokládaného tlaku v portální žíle. Správným zavedením a adekvátní insuflací vzduchem lze dosáhnout hemostázy v 60–90 % případů. Po desuflaci je však riziko recidivy krvácení poměrně velké (až 50 %). Použití sondy je spojeno i s vysokým rizikem komplikací (10–15 %). Hrozí především aspirace, proto je k zajištění dýchacích cest často nutná současná orotracheální intubace. Při technicky nesprávném použití hrozí i lacerace jícnu. Maximální doba insuflace takto zavedené sondy je 12–24 hod. (4–6). Při delším intervalu je vysoké riziko nekrózy jícnu (42).

## Jícnový stent

Dedikovaný jícnový stent (SX-Ella stent Danis®) k zástavě nekontrolovatelného krvácení využívá svou expanzní sílu, kterou komprimuje krvácející varix a působí proti portálnímu tlaku. Tím dochází k zástavě krvácení. Jeho zavedení během současné terapeutické endoskopie je díky speciálnímu zaváděcí poměrně snadné. Závaznost krvácení dosahuje v 90–100 % (43, 44). Uváděné komplikace jsou poměrně málo závažné. Nejčastěji se jedná o migraci stentu a otlakové ulcerace při horním a dolní okraji hrdla stentu (43–45). Na základě dosud publikovaných dat je použití dedikovaného jícnového stentu lepší metodou v porovnání s balónkovou sondou, zejména z důvodu menšího výskytu komplikací (4, 46).

## Záchranný TIPS

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS), jako side to side portosystémová anastomóza, nejlépe pomocí ePTFE potaženého stentu, je preferenčně indikována při selhání metod první linie jako definitivní terapeutické řešení (2–4). Kombinace snížení portálního tlaku vytvořeným zkratem a endovaskulární uzavření zdroje krvácení tkáňovým lepidlem bez nutnosti operační

zátěže vede k okamžité zástavě krvácení u 91–100 % nemocných (47, 48). Třicetidenní recidivy se vyskytují v 7–30 % případů a jsou v převážné většině případů způsobeny akutní okluzí zkratu. Měsíční letalita je popisována mezi 28–55 % a je dána zejména závažností stavu, ve kterém nemocní k vytvoření urgentní spojky přicházejí. Velký význam má urgentní TIPS i u nemocných s krvácením ze žaludečních varixů (48), které hůře reaguje na endoskopickou léčbu a u nemocných s krvácením z portální gastropatie. I TIPS má však své kontraindikace a limitace (49). Jsou dány jak anatomickými poměry, např. přítomností kavernomu portální žíly, tak i celkovou kondicí nemocného. Obzvláště u nemocných s významnou jaterní insuficíencí (Child-Pugh skóre > 13) je úmrtnost po výkonu extrémní a TIPS u nich indikován není (2–4, 49). V tomto případě je možné indikovat zavedení jícnového stentu a dále pečlivě aplikovat metody první linie (3, 4). Prognóza těchto nemocných je ale vysoce nepříznivá.

### Primární a sekundární prevence

Základní snahou při péči o nemocné s portální hypertenzí je, aby k atace krvácení nebo její recidivě nedošlo. Samozřejmou součástí je terapie základního onemocnění, která riziko dekompenzace a krvácení významně ovlivňuje (4). Zásadní je řádná dispenzarizace nemocných a preventivní léčba. Horní endoskopie je u nemocných s jaterní cirhózou indikována vždy v době diagnózy. Interval další endoskopické endoskopií by se měly řídit nejen předchozím endoskopickým nálezem, ale i stavem a kompenzací základního jaterního onemocnění (2–4).

### Primární prevence

Léčebnou intervencí se u nemocného s portální hypertenzí snažíme, aby k varikóznímu krvácení (primární prevence) nebo u ideálním případě ani k rozvoji varixů (preprimární prevence) nedošlo nebo aby riziko příhody bylo alespoň sníženo. Účinná je farmakologická léčba neselektivními betablokátory i endoskopická eradikace varixů ligací. Volba jednoho nebo druhého léčebného postupu je do značné míry na domluvě mezi lékařem a pacientem, samozřejmě s ohledem na možné kontraindikace a přidružené choroby (3). Oba přístupy přinášejí srovnatelné výsledky z pohledu přežívání nemocných (50, 51). V prevenci krvácení je mírně účinnější endoskopická léčba (50). Z pohledu přežívání je tento rozdíl vyvážen pravděpodobně komplexními účinky NSBB (52). Pro kombinaci obou metod v primární prevenci nejsou relevantní data, ale v případě nemocného ve vysokém riziku první ataky ji můžeme zvážit.

Neselektivní betablokátory snižují HVPG snížením minutového srdečního výdeje a pravděpodobně i přímým působením na splachnickou cirkulaci (53, 54). V hemodynamických studiích byl s pozitivním výsledkem na snížení HVPG testován efekt propranololu, nadololu, timololu, mepindololu a karvedilolu (52). Největší množství dat pochází ze studií s propranololem. Jako neúčinnější na snížení portálního tlaku se dnes považuje karvedilol, neselektivní betablokátor působící i jako  $\alpha_1$ -antagonista (52, 55), který je účinnější i u vyššího procenta nemocných než propranolol (31 % vs. 43 %) (52). Jako další prospěšný efekt karvedilolu je popisován jeho antioxidační, antifibrotický a protizánětlivý účinek (56–58). Použití karvedilolu v klinické praxi je v porovnání

**Tab. 3.** Klasifikace žaludečních varixů dle Sarina, relativní výskyt, riziko krvácení (2, 75, 76)

Typ varixů	Popis	Relativní výskyt	Riziko krvácení
GOV 1	přecházející z jícnu na malé zakřivení žaludku	70 %	28 %
GOV 2	přecházející z jícnu na velké zakřivení do fundu	21 %	55 %
IGV 1	izolované varixy v žaludečním fundu	7 %	70 %
IGV 2	izolované varixy v žaludku mimo fundus	2 %	9 %

s propranololem ale spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků (59). Proto je doporučováno začít léčbu nízkou iniciální dávkou, 3,125 mg 2x denně a je doporučeno dávku zvyšovat velmi pozvolna dle tolerance s cílovou dávkou 6,25 mg 2x denně.

V klinické praxi se v indikaci betablokátoru řídíme jak pokročilostí jaterního onemocnění, přidruženými chorobami, snášenlivostí, tak i aktuálním endoskopickým nálezem.

U nemocných bez varixů (preprimární prevence) jsou názory na podání neselektivního betablokátoru rozporuplné a plošné podávání v současné době doporučeno není (2–4). U nemocných s malými varixy (F1) ještě bez přítomnosti dalších rizikových faktorů (červené známky na varixech, stadium C dle Child-Pugh klasifikace) je benefit z profylaktické léčby neselektivním betablokátorem z části dokumentován a v současné době je akceptován jako spíše prospěšný (2–4). K terapii neselektivním betablokátorem jsou ale jednoznačně indikováni nemocní s malými varixy a přítomností varovných známek na varixech nebo patřící do skupiny C dle Child-Pugh klasifikace.

U nemocných se významnými varixy (F2–F3) je v současné době podávání neselektivního betablokátoru standardem. Léčba vede ke snížení rizika krvácení i snížení úmrtnosti (60). V případě použití propranololu je možným a částečným ukazatelem efektivity léčby dosažení bazální srdeční frekvence 55 pulzů za minutu či snížení klidové frekvence o 20 % proti vstupním hodnotám (3). U terapie karvedilolem tyto parametry přínosné nejsou. V případě plošné dostupnosti měření portosystémového gradientu (HVPG) by optimálním přístupem byla řízená terapie s ověřením efektu léčby invazivním měřením. Základním ukazatelem odpovědi na léčbu je průkaz poklesu HVPG pod 12 mm Hg nebo snížení alespoň o 20 % proti výchozím hodnotám. Poměrně velká část nemocných, to je 46–75 % podle zvoleného preparátu, ale na podání betablokátoru poklesem HVPG neodpoví (4–6, 60, 61). Vzhledem k vysokému výskytu nežádoucích účinků je problematická i spolupráce nemocných a adekvátní edukace hraje zásadní úlohu.

Endoskopická eradikace jícnových varixů ligací je jako alternativa k farmakoterapii indikována dle volby nemocného a lékaře nebo u nemocných s kontraindikací či intolerancí farmakoterapie a při jejím selhání. Data ukazují, že použití ligace snižuje riziko krvácení v průměru o 64 % (NNT 4), úmrtnost na krvácení o 80 % (NNT 7) i úmrtnost celkovou (NNT 5) (62). V metaanalýzách v porovnání s farmakoterapií je pak stejně

efektivní ve snížení letality a spíše efektivnější ve snížení rizika krvácení (50) za cenu vyššího rizika závažnějších komplikací (4).

## Sekundární prevence

Po první epizodě krvácení jsou nemocní v horizontu 2 let vystaveni riziku recidivy krvácení v 60–63 % (63). Sekundární prevence má být proto zahájena hned po zvládnutí akutní ataky. V sekundární prevenci se uplatňuje TIPS, endoskopická léčba i léčba neselektivním betablokátořem.

## Časný TIPS

Indikace k časnému TIPS provedenému do 72 hod. od ataky krvácení by měla být s respektem ke kontraindikacím TIPSu racionálně zvažena u všech nemocných s vysokým rizikem recidivy krvácení. To jsou nemocní ve skupině C dle Childovy-Pughovy klasifikace, případně ve skupině B s aktivním krvácením v době endoskopie navzdory současně podávané vazoaktivní terapii (2, 4). Toto doporučení se zakládá na datech prokazujících vysoké riziko recidivy krvácení u nemocných s vysokým portosystémovým gradientem a u nemocných s pokročilejším jaterním onemocněním. Za významné riziko je považován portosystémový gradient (HVPG) > 20 mm Hg naměřený do 72 hod. po atace krvácení. Časné snížení gradientu pomocí TIPS (do 72 hod.) v této podskupině nemocných vede k významnému snížení rizika recidivy krvácení a snížení jak časně tak roční úmrtnosti (64). V posledních 10 letech byly ve 2 multicentrických studiích jako rizikové podskupiny definovány nemocí s krvácením ve funkční třídě Child-Pugh C nebo nemocí Child-Pugh B se současným aktivním krvácením v době endoskopie (65, 66). I u těchto nemocných byl prokázán pozitivní efekt časného TIPS-u (s potahem z ePTFE) se zlepšeným přežíváním nemocných v horizontu 6 týdnů (97 % vs. 67 %, NNT 3,3) i jednoho roku (86 % vs. 61 %, NNT 4,0) (65) v porovnání s kombinovanou endoskopickou léčbou a léčbou NSBB. Je třeba ale zdůraznit, že těchto výsledků bylo dosaženo ve vysoce selektované skupině nemocných (65, 66). Indikace časného TIPS-u je od roku 2010 (6) ve většině terciálních evropských centrech akceptována (2, 4).

V případě, že nemocný není kandidátem časného TIPS-u, zahájíme sekundární profylaxi farmakoterapií neselektivním betablokátořem (karvedilol, propranolol, nadolol) v kombinaci s endoskopickou eradikací jícnových varixů (2–6).

## Kombinovaná léčba

Farmakoterapie neselektivním betablokátořem v sekundární prevenci snižuje riziko recidivy krvácení v průměru z 60–63 % na 42 % spolu se významným snížením letality (z 27 % na 20 %) (67). Optimální je kombinace s endoskopickou ligací jícnových varixů (67, 68). V případě, že nemocný nemůže být současně léčen betablokátořem, není dnes endoskopická léčba jako monoterapie doporučována (2, 4). V tomto případě by měla být na základě endoskopického nálezu, kdy není dosaženo eradikace varixů a dle pokročilosti jaterního onemocnění, zvažena indikace k TIPS (4). U nemocných ve skupině A a B dle Childa a Pughova případně posoudit možnost indikace k chirurgické portosystémové spojce (5, 6). U všech nemocných je také vždy nutné podle pokročilosti jaterního onemocnění zvažít transplantaci jater.

Problematická je skupina s pokročilejším jaterním onemocněním ve skupině Child-Pugh B a C, zejména pak nemocní s refrakterním ascitem. Objevuje se stále více prací prokazujících u těchto nemocných i negativní efekt betablokátořu s rizikem zhoršení oběhových parametrů a zkráceným přežíváním (69–72). V případě, že je v rámci sekundární prevence indikována terapie NSBB, je u nemocných s refrakterním ascitem nutné velmi pečlivé monitorování hodnot krevního tlaku, sérového sodíku, kreatininu a v případě zhoršení těchto parametrů včas dávku betablokátořu redukovat, nebo léčbu NSBB ukončit (2, 4). V tomto případě by měla být opět primárně zvažena zejména indikace k transplantaci jater a u nemocných, kteří kandidáty nejsou pak indikace k TIPS-u.

## Žaludeční varixy

Žaludeční varixy se tvoří u 5–33 % nemocných s portální hypertenzí a zdrojem krvácení jsou u 5–10 % (25% riziko krvácení v horizontu 2 let) (73). U žaludečních varixů má prognostický význam kromě rozlišení velikosti varixu, pokročilosti jaterního onemocnění (Childova-Pughova klasifikace) a přítomnosti varovných známek také lokalizace varixu (74, 75). K jejich popisu je v současné době nejčastěji užívána klasifikace dle Sarina (75) (Tab. 3). Z prognostického hlediska jsou nejzávažnějším nálezem izolované gastrické varixy v oblasti žaludečního fundu (IGV 2. typu), které jsou zdrojem krvácení z varixů žaludku až u 78 % (74, 76).

## Léčba akutní ataky krvácení

V případě akutního krvácení z varixu žaludku je základní léčba včetně farmakoterapie identická jako u krvácení z varixů jícnových. Odlišná je léčba endoskopická, při které je za metodu volby u gastroezofageálních varixů 2. typu (GOV 2) a izolovaných žaludečních varixů (IGV) považováno použití okluze krvácejícího varixu syntetickým nebo přirozeným tkáňovým lepidlem (2, 4–6). Nejlépe zdokumentovaný efekt je při užití syntetického N-butyl-2-cyanoakrylátu (Histoacryl®) (77, 78). U gastroezofageálních varixů 1. typu (GOV 1) lze provést i ligaci. Použití jiných hemostatických metod, jako hemoklipů, polidokanolu, nebo endoloopu, není podpořeno dostatečnými daty.

Jako záchrannou léčbu nelze z podstaty problému použít dedikovaných jícnový stent nebo klasickou Blakemorovu-Sengstakenovu balónkovou sondu, ale pouze sondu jednobalónkovou (Lintonova-Nichlasova) s kompresí žaludečního fundu. V případě selhání léčby je indikován TIPS (2, 5, 79).

## Primární a sekundární prevence

Doporučené postupy pro primární a sekundární prevenci jsou v případě žaludečních varixů založeny na méně obsáhlých důkazech než u varixů jícnových.

U GOV varixů 1. typu v primární prevenci můžeme volit mezi léčbou betablokátořem a léčbou endoskopickou. Po endoskopické léčbě jícnových varixů dochází v určitém procentu k vymizení často asociovaných GOV 1. typu (30–60 %) a GOV 2. typu (20 %). Proto je při souběhu těchto nálezů doporučováno začít eradikací varixů jícnových a v léčbě varixů žaludečních pokračovat až tehdy, pokud po 6 týdnech od ošetření nedojde k jejich vymizení. V sekundární prevenci volíme mezi farmakoterapií a endoskopií nebo TIPS (2–4, 6).

V případě GOV 2. typu a IGV v primární prevenci můžeme volit mezi léčbou endoskopickou s aplikací tkáňového lepidla a léčbou neselektivním betablokátořem (4). Existují povzbudivá data preferující endoskopický přístup, ale zatím nejsou přijata v obecných doporučeních (4). V sekundární prevenci je doporučováno zavedení TIPS, obvykle s endovaskulární obliterací varixů nebo pokračování v endoskopické eradikaci aplikací tkáňového lepidla (4). S ohledem na pokročilost jaterního onemocnění je třeba vždy zvažovat i možnost jaterní transplantace.

## Rektální varixy

Portosystémové kolaterály v oblasti rekta jsou poměrně často opomíjeny a v různých sestavách nemocných je výskyt popisován od 3,6 % do 78 % (5). Nepatří k častým zdrojům krvácení, jsou ale popisovány i ataky masivního život ohrožujícího krvácení.

Rektální varixy jsou zásobovány z dolní mezenterické žíly cestou horní či střední rektální žíly do povodí vnitřní ilické žíly. Léčebná strategie není stále jednotná. V léčbě akutního krvácení byla s úspěchem použita léčba sklerotizační i endoskopická ligace. V případě nestavitelného krvácení je zde opět indikace k TIPS (4).

## Ektopické varixy

Novotvoření varixů v oblasti neostomat trávicí trubice je poměrně časté a může být zdrojem fatálního krvácení. Při indikacích těchto operačních zákroků je třeba na toto riziko pomýšlet.

Poměrně často nalézáme u nemocných s portální hypertenzí i změny v tračníku ve formě portální kolopatie s podslizničními angiektaziemi či ektopickými varixy. Zdrojem hemodynamicky významného krvácení jsou však v nízkém procentu.

S novými vyšetřovacími metodami jsou stále častěji u nemocných s portální hypertenzí popisovány i varixy v tenkém střevě. V případě krvácení jsou tito nemocní kandidáty TIPS nebo chirurgické portokavální spojky. S přímým endoskopickým ošetřením nejsou v současné době dostatečné zkušenosti.

## Portální hypertenzní gastropatie

Portální hypertenzní gastropatie (PHG) je chorobný stav vznikající na podkladě portální hypertenze a projevuje se typickým endoskopickým a histologickým nálezem v oblasti sliznice žaludečního těla a antra. Během endoskopie nalézáme typickou mozaikovou strukturu (políčkování) sliznice, v těžších případech až s tvorbou červených skvrn a slizničním krvácením. Tento makroskopický obraz není zcela specifický pouze pro portální hypertenzi a zejména musíme odlišit někdy podobné slizniční změny při gastrické antrální vaskulární ektazii (GAVE).

Portální hypertenzní gastropatii nalézáme u 11–80 % nemocných a poměrně těsně koreluje se závažností portální hypertenze. Není asociována s infekcí *Helicobacter pylori*. Riziko akutního krvácení je poměrně nízké (do 3 % v horizontu 3 let), ale velice často je příčinou chronických krevních ztrát.

V případě hemodynamicky významného krvácení je léčba identická jako u nemocných s krvácením z jícnových varixů vyjma endoskopické

terapie a užití balonkové sondy (3, 4). V sekundární prevenci se též uplatňují neselektivní betablokátoři.

## Krvácení při prehepatální portální hypertenzi

Prehepatální portální hypertenze je méně častou příčinou tvorby portosystémových kolaterál (5–10 %). V současnosti rozlišujeme zejména extrahepatální obstrukci portální žíly (EHPVO), kdy je okluze lokalizována pouze v oblasti kmene portální žíly, a stavy další, ke kterým patří zejména segmentální portální hypertenze při obstrukci slezinné žíly.

Léčba se v základních principech neliší od nemocných s krvácením na podkladě jaterní cirhózy, i když data pro farmakologickou léčbu vazoaktivními látkami (terlipresin, somatostatin, oktreotid) jsou poměrně chudá. V doporučeních se tedy vychází jen z bohatých zkušeností s terapií varikózního krvácení provázejícího jaterní cirhózu (4–6). Taktéž endoskopická léčba akutní ataky se nikterak neliší. V sekundární prevenci (riziko recidivy krvácení je popisováno 0,11 epizody/měsíc po první atace) je užití betablokátoři vzhledem k nedostatku randomizovaných studií s určitým otazníkem, ale obecně je akceptováno. Za léčbu volby je tedy považována kombinace endoskopické eradikace (ligace) varixů a podávání NSBB. V primární prevenci je preferována spíše endoskopická ligace než dlouhodobé podávání betablokátoři i z určité obavy z dalšího snížení jaterní perfuze a prohloubení ischemického inzultu. U nemocných, u nichž selhává endoskopická terapie, a stejně tak u dětí s poruchou růstu, symptomatickou portální biliopatií či symptomatickým hypersplenismem je plně indikováno chirurgické řešení pomocí portokavální nebo portoportální spojky.

Data pro užití antikoagulační terapie při chronických stavech jsou opět poměrně chudá a kontroverzní.

V případě akutní trombózy je však nutné volit aktivní přístup s terapií nízkomolekulárním heparinem a kumariny. Jsou popisovány i sestavy úspěšného užití lokální trombolytické terapie se zavedením katétru transhepatální cestou, zejména v případě současných známek střevní infarzace. Obdobně byl popsán u nemocných s akutní trombózou kmene portální žíly uspokoivý efekt TIPS se zprůchodněním portální žíly a následnou antikoagulační terapií.

V případě izolované trombózy lienální žíly, kdy kmen portální žíly není postižen, hovoříme někdy o takzvané levostranné nebo segmentální portální hypertenzi (LPH). Tento stav je nejčastěji spojen s onemocněním pankreatu, akutní nebo chronickou pankreatitidou nebo karcinomem pankreatu. Asociovanou trombózu lze u těchto onemocnění nalézt v 7–20 % případů. Jistě vzácnější příčinou tohoto stavu mohou být předchozí operační zákroky (resekce žaludku, výkony v oblasti omentální burzy), retroperitoneální fibróza či lymfomová infiltrace.

Diferenciální diagnostika je založena na US a CT vyšetření. Při endoskopii nalézáme převážně varixy žaludeční, plněné z malých gastrických žil. Nejčastějším nálezem jsou IGV 1. a 2. typu. Riziko krvácení je u těchto nemocných v porovnání s pacienty s jaterní cirhózou poněkud nižší (4–5 % nemocných), avšak krvácení je stejně závažné.

Léčba akutní ataky krvácení se opět nikterak neliší od nemocných s portální hypertenzí při jaterní cirhóze či EHPVO. Chirurgické řeše-

ni (splenektomie, pankreatektomie) je indikováno u nemocných se symptomatickou chronickou pankreatitidou a asymptomatickou LPH, či naopak u pacientů s asymptomatickou pankreatitidou a symptomatickou LPH. Asymptomatictí nemocní by měli být pravidelně sledováni.

## Závěr

Krvácení na podkladě portální hypertenze stále patří k závažným a život ohrožujícím stavům. Léčba by v současnosti měla probíhat v souladu s aktuálními doporučeními. Je založena na multidisciplinárním přístupu a sestává zejména ze zajištění a stabilizace nemocného, podání volumexpanze, vazoaktivní léčby, širokospektrého antibiotika a endoskopické léčby. V případě selhání je indikováno použití dedikovaného jícnového stentu, balónkové tamponády nebo TIPS. V prevenci se uplatňuje léčba neselektivním betablokátozem a endoskopická léčba. U nemocných s jaterní cirhózou je vždy třeba zvažovat možnosti transplantace jater.

Souhrn současných doporučení pro léčbu akutního krvácení a prevenci (2–4)

## Terapie akutního krvácení

- Zajištění cévních vstupů, komplexní péče o nemocného na lůžku intenzivní péče. Vyhodnocení závažnosti krvácení, pokročilosti jaterního onemocnění a dalších rizikových faktorů.
- Volumexpanze, hemosubstituce (na hodnoty Hb 70–80 g/l)
- Vazoaktivní léčba (celková doba podání 5 dnů):
  - terlipresin 1–2 mg i.v. à 4 hod. (2 mg à 4 hod. prvních 48 hod.) nebo
  - somatostatin: 250 µg bolus i.v. a dále kontinuálně 250–500 µg/hod. i.v. nebo
  - oktreotid: 50 µg bolus i.v. a dále kontinuálně 25–50 µg/hod. i.v.
- Podání širokospektrého antibiotika (ceftriaxone, chinolony)
- Endoskopické ošetření nejpozději do 6–12 hod. od přijetí
  - jícnové varixy: preferenčně ligace, při technických potížích sklerotizace
  - žaludeční varixy: GOV 2 a IGV: N-butyl-cyanoakrylát  
GOV 1: ligace nebo N-butyl-cyanoakrylát
- Terapie manifestní jaterní encefalopatie

## Selhání léčby

### Jícnové varixy

- Záchranná léčba:
  - dedikovaný jícnový stent (Danis) nebo
  - balónková tamponáda (max.12–24 hod.) jako most k dalšímu ošetření
- TIPS (ePTFE)  
Při časných recidivách (do 5 dnů):
- opakování endoskopického ošetření
- u rizikových nemocných TIPS (ePTFE)

### Žaludeční varixy

- Záchranná léčba
- TIPS (ePTFE)

## Sekundární prevence

### Jícnové varixy

- Nemocný s vysokým rizikem (Child-Pugh C nebo Child-Pugh B s aktivním krvácením v době endoskopie):
  - zvážení časného TIPS (ePTFE) do 72 hod. od ataky krvácení
- Nemocný s nižším rizikem:
  - zahájení co nejdříve po atace krvácení
  - kombinovaná léčba NSBB + eradikace endoskopickou ligací
- Pokud nelze podávat NSBB (nesnášenlivost, kontraindikace): TIPS, OLTx, u nemocných Child-Pugh A a B ke zvážení chirurgická portosystémová spojka

### Žaludeční varixy

- Nemocný s vysokým rizikem (Child-Pugh C nebo Child-Pugh B s aktivním krvácením v době endoskopie):
  - zvážení časného TIPS (ePTFE) do 72 hod. od ataky krvácení
- Nemocný s nižším rizikem:
  - IGV nebo GOV 2: endoskopická eradikace (N-butyl-cyanoakrylát) + NSBB nebo TIPS (ePTFE)
  - GOV 1: NSBB + endoskopická ligace, nebo syntetické tkáňové lepidlo (N-butyl-cyanoakrylát)
- Při selhání sekundární prevence: TIPS (ePTFE), OLTx, u nemocných Child-Pugh A a B ke zvážení chirurgická portosystémová spojka

## Primární prevence

### Jícnové varixy

- Nemocný bez varixů: sledování
- Malé (F1 varixy): možná léčba NSBB
- F2 a F3 varixy a F1 + varovné známky nebo Child-Pugh C: NSBB nebo endoskopická eradikace varixů ligací

### Žaludeční varixy

- GOV 2 a IGV: NSBB (karvedilol, propranolol) nebo endoskopická eradikace aplikací N-butyl-2-cyanoakrylátu
- GOV 1: možná navíc endoskopická ligace

## Zkratky

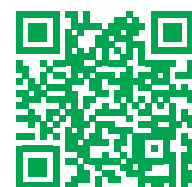
- HVPG – hepatic venous pressure gradient, rozdíl mezi volným a zaklíněným tlakem v jaterní žíle
- SBP – spontánní bakteriální peritonitida
- TIPS – transjugulární intrahepatální portosystémová spojka
- NSBB – neselektivní betablokátozy
- EVL – endoscopic variceal ligation – endoskopická ligace varixů
- ePTFE – expandovaný polytetrafluoroethylén (stent potažený ePTFE)
- NNT – number needed to treat – potřebný počet léčených pacientů
- HTK – hematokrit
- Hb – hemoglobin
- SVR – setrvalá virologická odpověď
- NIEC – North Italian Endoscopic Club
- LPH – levostranná portální hypertenze

## LITERATURA

- Šafka V. Portální hypertenze, patofyziologie portální hypertenze In: Hůlek P, Urbánek P (eds.). *Hepatologie*, 3. vydání. Praha: Grada 2018, 180–181.
- 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.
- Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze - aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol* 2017; 71: 105–116.
- De Franchis R, Baveno VI. Faculty Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–752.
- De Franchis R et al. Portal hypertension IV: Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop. Blackwell Publishing Ltd., 2006.
- De Franchis R, et al. Portal Hypertension V: Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop, 5<sup>th</sup> Edition. Wiley-Blackwell press. London; 2011.
- North Italian Endoscopic Club for Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983.
- D'Amico G, Pasta L, Morabito A et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180–1193.
- Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1347–1354.
- Carbonell N, Pauwels A, Sarfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652–659.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
- Bosch J, Thabut D, Albillos A et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomised, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 1604–1614.
- Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol* 2014; 61: 252–259.
- Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207–1212.
- Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661.
- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002907.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD002907.
- Hůlek P, Krajina A (eds.). *Current Practice of TIPS*. Hradec Králové: Published by Olga Štambergová 2001
- Brůha R, Mareček Z, Procházka V, et al. Double-Blind Randomized Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of 10-Day to 5-Day Terlipressin Treatment of Bleeding Esophageal Varices. *Hepato-Gastroenterology* 2009; 56: 390–394.
- Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, et al. Hemodynamic changes of systemic, hepatic and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1103–1109.
- Møller S, Hansen EF, Becker U, et al. Central and systemic haemodynamic effect of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20: 51–59.
- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002147.
- Wells M, Chande N, Adams P. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1267–1278.
- Yim SY, Seo YS, Jung CH, et al. Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment: A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 607–612.
- Cirera I, Feu F, Luca A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22: 106–111.
- Moitinho E, Planas R, Banares R et al. Multicenter randomised controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712–718.
- Villanueva C, Planella M, Aracil C, et al. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 624–630.
- Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954–963.
- Svoboda P, Konečný M, Martinek A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Biomedical Papers* 2012; 165: 266–270.
- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277–1291.
- D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhotic patients: a Cochrane meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD002233.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers JE, et al. Diagnosis and management of nonvariceal uppergastrointestinal hemorrhage. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101–1104.
- Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560–567.
- Vaňásek T. Endoskopické diagnostické a terapeutické metody. In: *Hepatologie*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2010, 88–99.
- American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642–659.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715–735.
- Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609–615.
- Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229–236.
- D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599–612.
- Cardenas A, Gines P, Uritz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671–676.
- Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: (Suppl. 207): 11–16.
- Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, et al. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008; 22: 149–152.
- Wright G, Lewis H, Hogan B, et al. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 71–78.
- Fejfar T, Šafka V, Jirkovský V, et al. Danišův jicnový stent v terapii varikózního krvácení. *Gastroent Hepatol* 2013; 67: 98–103.
- Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, et al. Variceal Bleeding Study Group. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63: 1957–1967.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138–146.
- Chau TN, Patch D, Chan YW, et al. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114: 981–987.
- Krajina A, Hulek P, Fejfar T, et al. Quality improvement guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic shunt (TIPS). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1295–1300.
- Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention of esophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD004544.
- Drastich P, Lata J, Petřtýl J, et al. Endoscopic variceal band ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal bleeding. *Annals of Hepatology* 2011; 10: 142–149.
- Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liv Intern* 2014; 34: 655–667.
- Ohnishi K, Nakayama T, Saito M et al. Effects of propranolol on portal hemodynamics in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 132–135.
- Mastai R, Bosch J, Navasa M, et al. Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987; 4: 71–79.
- Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 557–568.
- Akbas H, Ozden M, Kanko M, et al. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res* 2005; 33: 528–536.

57. Hamdy N, Demerdash E. New therapeutic aspect for carvedilol: antifibrotic effects of carvedilol in chronic carbon tetrachloride-induced liver damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 261: 292–299.
58. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
59. Lo GH, Chen WC, Wang HM, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1681–1687.
60. Vlachogiannakos J, Goulis J, Patch D, et al. Review article: primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 851–860.
61. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254–2261.
62. Imperiale T, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–807.
63. Grace N, Lo GH, Nevens F, et al. Preventing rebleeding in 2010. In: De Franchis R et al. *Portal Hypertension V: Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop*, 5th Edition. Wiley-Blackwell press. London 2004: 121–131.
64. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793–801.
65. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370–2379.
66. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013; 58: 45–50.
67. Lo GH, Lai KW, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomised trial. *Hepatology* 2000; 32: 462–465.
68. De la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572–578.
69. Sersté T, Francoz C, Durand F, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011; 55: 794–799.
70. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effect of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017–1022.
71. Krag A, Wiest R, Albillos A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effect of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61: 967–969.
72. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 643–653.
73. Garcia-Tsao J, et al. AASLD Practice Guidelines. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922–938.
74. Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A Pathophysiologic, Gastroenterologic and radiologic Approach to the Management of gastric Varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175–1189.
75. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343–1349.
76. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244–1249.
77. Lo Gh, Lai Kh, Cheng JS, et al. A prospective randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060–1064.
78. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal haemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690–697.
79. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002; 51: 270–274.

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



V posledních číslech  
najdete tato  
hlavní témata:

- Farmakoterapie v zubním lékařství (1/2020)
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)
- Nežádoucí účinky léčiv (3/2019)

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

[www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz)



Mohou být přínosné i pro vás...

# Pacient po transplantaci ledviny v ambulanci internisty

**Tomáš Rohál'**

Klinika nefrologie, Transplantcentrum, IKEM Praha

Transplantace ledviny je metodou volby pro léčbu konečného stadia renálního onemocnění. Zvyšováním počtů transplantací a zlepšováním péče o tyto pacienty narůstá počet pacientů s funkčním štěpem ledviny, kterým je potřeba zabezpečit adekvátní sledování a léčbu a je žádoucí část této péče přenášet na lékaře mimo transplantáčnická centra, a je tedy potřeba je s touto problematikou seznamovat. To je i cílem tohoto článku, který pojednává o několika častých zdravotních komplikacích souvisejících s transplantací ledviny a spadajících do kompetence internistů, jmenovitě arteriální hypertenze, která je přítomna u většiny pacientů po transplantaci i s ohledem na různou míru přetrvávající renální dysfunkce, a vliv imunosupresiv, potransplantační diabetes mellitus, dyslipidemie, na kterou se zaměřujeme z pohledu toho, že chronické onemocnění ledvin je bráno jako ekvivalent ischemické choroby srdeční, a anémie.

**Klíčová slova:** anémie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, PTDM, transplantace ledviny.

## Patient after kidney transplantation in outpatient internal clinic

Kidney transplantation is the first-choice treatment of the end-stage kidney disease. By increasing the number of kidney transplants and by improving the care for these patients, there is increasing number of patients with a functional graft, who need adequate follow-up and treatment. It is advisable to feasibly transfer some portion of the care to the doctors based outside transplant centres and so it is necessary to make them familiar with these issues. That is also the purpose of this article, which is focused on some of those frequent medical problems associated with kidney transplantations, which are in competence of internal medicine doctors. These are namely arterial hypertension, present in majority of patients after transplantation, frequently caused by persisting renal dysfunction of various degree and effect of immunosuppressants, post transplant diabetes mellitus, dyslipidaemia, which is our focus because chronic kidney disease is considered a coronary heart disease risk equivalent, and anaemia.

**Key words:** anaemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, kidney transplantation, PTDM.

## Úvod

Transplantace ledviny je metodou volby léčby konečného stadia ledvinového onemocnění u velké části pacientů. Aktivitou transplantáčnických center a zlepšující se zdravotní péčí počet pacientů přežívajících s funkčním štěpem rok od roku narůstá, dle Statistické ročenky České nefrologické společnosti žilo v České republice k 31. 12. 2016 4 692 pacientů s funkčním štěpem ledviny (1). Pacienti jsou po úspěšné transplantaci ledviny obvykle propuštěni z hospitalizace během 2. týdne po operaci a další standardní péče je vedena téměř výhradně ambulantní cestou. Přestože je velká část péče, zejména v období časně po transplantaci, zabezpečována transplantáčnickými centry, i z praktického

hlediska nelze o pacienty po transplantaci pečovat pouze v nich a péče o tyto pacienty se přenáší i do ambulancí v místě bydliště pacienta, přestože primárně nefrologických. Obor interního lékařství je široký, v tomto přehledném článku zmíním některé z oblastí, se kterými může internista přijít do styku u transplantovaného pacienta, resp. o kterých je dobré mít vědomost. K tomu, co je základem potransplantačního sledování, tedy sledování renální funkce, což není primárním tématem tohoto článku, pouze důležitá poznámka: v případě zhoršení renální funkce je kromě jiných potenciálních příčin, které se v principu neliší od netransplantovaných pacientů, nutno myslet na rejekci, tedy proces odhojování štěpu, který vyžaduje časnou bioptickou verifikaci a ade-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:  
MUDr. Tomáš Rohál', tomas.rohal@ikem.cz  
Transplantcentrum, IKEM Praha, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): e17–e21  
Článek přijat redakcí: 29. 9. 2018  
Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

kvátní léčbu v transplantačním centru. Na rejekci je potřeba myslet vždy, pokud není zřejmá jiná příčina vysvětlující zhoršení renální funkce.

## Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze (AH) je významně spojena s chronickým onemocněním ledvin a je přítomna u většiny pacientů podstupujících dialyzační terapii, ale i u asi 80 % pacientů po transplantaci ledviny (2). Mezi hlavní příčiny morbidity a mortality pacientů po transplantaci patří kardiovaskulární komplikace, na kterých se etiologicky podílí i AH. AH je nezávisle spojena jak se zvýšeným rizikem úmrtí, tak se zvýšeným rizikem ztráty štěpu (každých 10 mm Hg systolického tlaku zvyšovalo riziko o 12, resp. 18 %) (3). Transplantací ledviny se AH může u pacienta změnit, a to v obou směrech, záleží na více faktorech. Faktory spojené s vyšším výskytem AH po transplantaci ledviny jsou zmíněny v Tab. 1. V časném pooperačním období jistě přispívá k hypertenzi také obvykle podávaná volumexpanze. Používáním nižších dávek kortikoidů a rychlejší redukcí jejich dávkování v současných imunosupresivních režimech není vliv glukokortikoidů na dlouhodobou kompenzaci AH tak významný jako v minulosti. Pokud jde o kalcineurinové inhibitory (CNI – calcineurin inhibitors), ty jsou pevnou součástí většiny stávajících léčebných protokolů a jsou důležitým faktorem AH. Způsobují systémovou vazokonstrikci (zejména cyklosporin) kromě jiného zvýšenou produkci endotelinu (4), také ale působí retenci sodíku (5). Stenóza renální arterie je zmiňována i z důvodu, že se jedná o potenciálně řešitelný stav, mezi nezávislé faktory asociované se stenózou renální tepny patří infekce CMV a opožděný rozvoj funkce štěpu ledviny. Incidence je popisována v širokém rozpětí (1–23 % pacientů) (6), z vlastní zkušenosti bych se ve smyslu incidence významné stenózy prezentující se typickými projevy (dlouhodobě dekompenzovaná hypertenze, náhlé plicní edémy, náhlé zhoršení kompenzace krevního tlaku) klonil k dolní hranici. Diagnostika se obvykle provádí v prvním kroku sonograficky, případně pak angiograficky, léčba je ve většině případů angioplastikou s případným zavedením stentu.

Léčba AH vede k lepšímu přežívání štěpů i pacientů, což bylo prezentováno na velké skupině pacientů z registru Collaborative Transplant Study (přes 24 000 pacientů). U těch, kteří měli v roce po transplantaci systolický krevní tlak > 140 mm Hg, ale měli ho kontrolovaný < 140 mm Hg do 3 let po transplantaci, bylo významně lepší přežívání štěpů v porovnání s pacienty s trvající AH i 3 roky po transplantaci (RR – relative risk 0,79, 95% CI – confidence interval 0,73–0,86) (7).

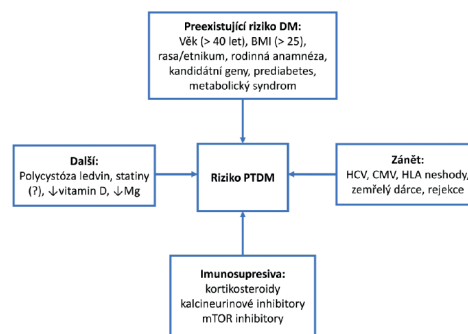
Pro doporučení cílového krevního tlaku neexistují pro pacienty po transplantaci ledviny randomizované kontrolované studie. Jednotlivá doporučení se liší, iniciativa KDIGO z roku 2012 uvádí < 130/80 mm Hg, sílu doporučení a kvalitu důkazů ale zrcadlí stupeň doporučení 2D, tedy nejnižší možný (8). Autoři UpToDate navrhnou 140/90 mm Hg u pacientů bez diabetu nebo proteinurie a < 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem nebo proteinurií (2). Nová evropská doporučení z roku 2018 speciální doporučení pro transplantované neuvádějí.

Kromě režimových opatření, kde je potřeba zdůraznit omezení příjmu soli zejména u pacientů užívajících CNI, může v rámci terapie pomoci redukce dávky CNI, případně změna imunosuprese na kombinaci bez CNI, v praxi ale úpravu imunosuprese provádíme obvykle

**Tab. 1.** Rizikové faktory pro výskyt arteriální hypertenze po transplantaci ledviny. Upraveno podle (2)

Opožděný rozvoj funkce štěpu/chronická dysfunkce
Štěpy od zemřelých dárců, zejména těch s rodinnou anamnézou arteriální hypertenze
Přítomnost nativních ledvin
Cyklosporin, takrolimus a/nebo glukokortikoidy v terapii
Zvýšená tělesná hmotnost
Stenóza renální arterie

**Obr. 1.** Potenciální rizikové faktory pro rozvoj PTDM dle (15)



upraveno podle [15]

pouze se zřetelem k imunologickému stavu pacienta a tato úprava patří do kompetence transplantologa.

V praxi jsou používány prakticky všechny třídy antihypertenziv, vhodnost jejich použití se mění s dobou od transplantace. Přednost je obvykle dávana blokátorům kalciových kanálů s ohledem na jejich účinnost a mechanismus účinku, který působí proti vazokonstrikci působené CNI. Dle metaanalýzy COCHRANE z roku 2009 lze kalciové blokátory preferovat jako antihypertenzivum 1. volby (9), při známkách převodnění je namísto podávání diuretik, z hlavních tříd jsou běžně podávány betablokátory. Pokud jde o ACE inhibitory a sartany, důkazy pro jejich benefit v tvrdších výstupech chybí, poslední randomizovaná kontrolovaná studie s ramipilem nepotvrdila, že by jeho podávání významně snížilo výskyt zdvojnásobení sérového kreatininu, chronického renálního selhání nebo úmrtí pacientů po transplantaci ledviny s proteinurií (10). Při podávání non-dihydropyridinových kalciových blokátorů je nutné vzít do úvahy jejich významnou interakci s imunosupresivy (CNI a mTOR inhibitory) a neupravovat dávku bez následné časně kontroly hladiny imunosupresiv.

## NODAT/PTDM

NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation), tedy nově vzniklý diabetes po transplantaci, resp. nyní doporučované označení PTDM (PostTransplantation Diabetes Mellitus), tedy potransplantační diabetes mellitus, je další významnou komplikací s dopadem na přežívání štěpů i pacientů. Protože je v 1. týdnech po transplantaci hyperglykemie přítomna u asi 90 % pacientů (11), doporučuje konsenzuální dokument diagnózu PTDM hodnotit až s odstupem několika týdnů při stabilní udržovací imunosupresivní léčbě (12). Jinak jsou kritéria pro diabetes mellitus stejná jako u jiných pacientů, glykovaný hemoglobin není doporučeno používat k vyloučení PTDM v prvních 3 měsících po transplantaci, protože výsledek nemusí být validní, než dojde ke glykaci hemoglobinu

v nových podmínkách (13) (renální funkce, imunosuprese), nicméně zejména u vysokých hodnot je pravděpodobnost falešné pozitivivity nízká (12). Protože je orální glukózový toleranční test pro praxi méně praktický, obvykle se používá lačná glykemie a glykovaný hemoglobin. Asi 1/3 původně nediabetických pacientů má 6 měsíců po transplantaci poruchu glukózového metabolismu, přičemž rok po transplantaci je prevalence PTDM dle amerického registru 5 % (14). Potenciální rizikové faktory pro rozvoj PTDM jsou znázorněny na Obr. 1 (15).

Glukokortikoidy způsobují hyperglykémii různými mechanismy a v závislosti na dávce, vyšší dávky jsou v dnešní době podávány pouze v rámci indukční léčby, během 2–3 měsíců jsou pacienti na udržovací dávce obvykle 5 mg prednisonu/den. V randomizované studii publikované v roce 2015 mezi pacienty s úplným vysazením kortikoidů a s ponechanou nízkou udržovací dávkou nebyl významný rozdíl ve výskytu PTDM 5 let po transplantaci, více pacientů s ponechanými kortikoidy ale vyžadovalo podávání inzulínu (16).

Jak cyklosporin, tak ještě ve větší míře takrolimus jsou diabetogenní, opět v závislosti na dávce. Působí zejména snížením sekrece inzulínu, ale pravděpodobně i zvýšením inzulínové rezistence. S PTDM byl asociován i sirolimus. Z infekčních agens je známá souvislost mezi PTDM a infekcí viry HCV a CMV. Z některých studií je popsána i asociace polycystózy ledvin se vznikem PTDM. Pro komplexnější výklad jednotlivých rizikových faktorů a příslušné reference odkazují na podrobný recentní přehledový článek od Shivaswamyho et al (15).

PTDM je asociován s vyšší mortalitou a také s vyšším rizikem ztráty štěpu, které je ale zejména spojeno právě s úmrtím s funkčním štěpem (13). Etiologicky se jedná většinou o kardiovaskulární příhody (17). Také je spojen s vyšším výskytem infekcí a ostatními diabetickými komplikacemi (13).

V rámci terapie jsou samozřejmě namísto režimová opatření. Případnou úpravu chronické imunosuprese (redukce dávek CNI, verze z takrolimu na cyklosporin) je potřeba vážit s ohledem na imunologické riziko pacienta a patří do rukou transplantologa. Úplné vysazení malé dávky kortikoidů není doporučeno (13).

Hyperglykemie časně po transplantaci během hospitalizace obvykle korigujeme podáváním inzulínu. Při podávání pulzních kortikosteroidů a rychlých změnách renální funkce nezbyvá, než glykemie intenzivně monitorovat a upravovat dávky inzulínu. Dle tíže poruchy glukózového metabolismu je ve spolupráci s diabetologem pacient event. vybaven glukometrem a edukován o inzulínoterapii. V případě potřeby nízkých dávek inzulínu jsou pacienti případně již před propuštěním převedeni na perorální terapii. Z perorálních anti-diabetik obvykle volíme deriváty sulfonylurey (v naší praxi nejčastěji gliquidon, který lze podávat i při pokročilé renální insuficienci), případně repaglinid, bezpečné a účinné se jeví i podávání gliptinů, byť jsou data pro léčbu PTDM zatím z menších skupin pacientů (15). Výhodou linagliptinu je absence potřeby upravovat dávku při renální insuficienci. Ještě méně dat máme pro inkretinová mimetika, kde je potenciálním problémem významnější dopad na vyprazdňování žaludku a tím pádem absorpci perorální medikace (15). S rostoucím užíváním gliflozinů se objevují i zkušenosti s jejich podáváním u pacientů po transplantaci ledviny, na více dat o jejich účinnosti a bezpečnosti ale ještě budeme muset počkat. Podávání

**Tab. 2.** Doporučené dávkování statinů (mg/den) u dospělých pacientů s CKD. Upraveno podle (24)

Statin	eGFR G1–2	eGFR G3a–5 včetně dialyzovaných/po transplantaci
Fluvastatin	jak obecná populace	80 mg
Atorvastatin	jak obecná populace	20 mg
Rosuvastatin	jak obecná populace	10 mg
Simvastatin	jak obecná populace	40 mg
Simvastatin/ezetimib	jak obecná populace	20/10 mg

*Dávka rosuvastatinu 40 mg není u CKD G1–2 doporučena pro riziko nežádoucích renálních událostí. Podávání cyklosporinu vede v důsledku inhibice metabolismu některých statinů ke zvýšení hladin*

metforminu není v praxi u pacientů po transplantaci ledviny pro riziko laktátové acidózy běžné, přestože u pacientů s dobrou a stabilní funkcí štěpu je za pravidelné monitorace jeho podávání možné. Část pacientů vyžaduje pro nedostatečný efekt perorální terapie podávání inzulínu, tyto pacienti jistě patří do péče diabetologa.

Glykovaný hemoglobin by měl být u pacientů monitorován každé 3 měsíce, cílové hodnoty jsou navrhovány do 53–58 mmol/mol a spíše se vyhnout hodnotám pod 42 mmol/mol (18).

## Dyslipidemie

Ve snaze zlepšovat přežívání pacientů po transplantaci se v rámci snižování kardiovaskulárního rizika pozornost kromě hypertenze a diabetu zaměřuje i na dyslipidemii. Dyslipidemie je po transplantaci ledviny velmi častou odchylkou. Ve starší studii je její výskyt popisován až u asi 80 % pacientů (19), v recentnější studii byla 6 měsíců po transplantaci ledviny hladina LDL-cholesterolu nad 2,6 mmol/l u 455 z 935 (45 %) pacientů, přičemž statinem bylo léčeno 41 % pacientů (20). Příčinou dyslipidemie může být jak medikace, tak sekundární příčiny, které je potřeba zvážit – nefrotický syndrom, hypotyreóza, diabetes mellitus, vysoký příjem alkoholu, obezita a chronické onemocnění jater (21). Z imunosupresiv se na dyslipidemii podílejí kortikoidy, CNI a mTOR inhibitory. Kortikosteroidy zvyšují inzulínovou rezistenci, následná hyperinzulinemie vede k zvýšenému vychytávání volných mastných kyselin v játrech, kde jsou hlavním substrátem pro tvorbu VLDL částic, dochází rovněž ke zvýšené syntéze VLDL. Inzulínová rezistence vede také ke snížení clearance triglyceridů. Kortikoidy také zvyšují přeměnu VLDL na LDL-cholesterol, downregulují expresi LDL receptorů a zvyšují aktivitu 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A (22). Cyklosporin interferuje s navázáním LDL-cholesterolu na LDL receptor, čímž snižuje jeho clearance, interferencí s produkcí žlučových kyselin rovněž vede k downregulaci LDL receptorů. U takrolimu se předpokládá podobný metabolický efekt, nicméně je asociován s menší mírou hyperlipidemie (22). Pro původní studie opět odkazují do podrobnějších článků (21, 22). mTOR inhibitory zvyšují hladinu cholesterolu a triglyceridů snížením katabolismu apolipoproteinu B100 a inhibicí signálů inzulínu a inzulínu podobnému růstovému faktoru (blokáda lipoproteinové lipázy) (23).

U všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin včetně transplantovaných je doporučeno vyšetření lipidového profilu (24), vhodné je vyšetření nalačno (24), první vyšetření po transplantaci provést asi po 2–3 měsících (25). KDIGO doporučení následující vyšetřování lipidového profilu nedoporučují s ohledem na indikaci léčby statinem

dle kardiovaskulárního rizika, které je u pacientů po transplantaci ledviny vysoké, a ne dle lipidogramu jako takového. Přesto ho v praxi používáme k ověření odpovědi na léčbu a compliance pacientů a kontrolujeme alespoň 1× ročně, případně i dříve kupř. v případě změny imunosuprese, jejího dávkování nebo vzniku nového stavu, který se může na dyslipidemii podílet.

Přestože kauzální asociace dyslipidemie a kardiovaskulárního rizika u této populace nebyla dokázána, je stav pacienta po transplantaci ledviny považován za ekvivalent ischemické choroby srdeční, a i proto je cílem dyslipidemii diagnostikovat a léčit (21, 26).

V rámci medikamentózní terapie jsou na prvním místě statiny. Doposud byla provedena pouze 1 randomizovaná kontrolovaná studie statinu proti placebo, je to studie ALERT. Podávání 40 mg fluvastatinu během 5 let vedlo k významně nižšímu výskytu kardiální smrti a nefatálních infarktů myokardu, což byl ale pouze sekundární outcome, v primárním výstupu významných nežádoucích kardiálních událostí významný rozdíl nebyl (27). Iniciativa KDIGO doporučuje na základě této studie terapii statiny u všech pacientů po transplantaci ledviny s tím, že u pacientů mladších 30 let (kteří nebyli do studie zařazeni) je ke zvážení poměr malého přínosu a potenciálního rizika (24). Terapie se posunula od doporučení konkrétních cílových hodnot k terapii na základě kardiovaskulárního rizika. Doporučené dávkování u nás běžně podávaných statinů je uvedeno v Tab. 2, v praxi nejčastěji používáme atorvastatin, pro vyšší bezpečnost lze začít dávkami polovičními. Při kombinaci s cyklosporinem dochází z důvodu interakce k významnému zvýšení expozice statinu, proto se obvykle dávka nenavysuje, není doporučeno podávání simvastatinu v kombinaci s cyklosporinem.

Vzhledem k důkazům většího klinického benefitu statinů není léčba fibráty u pacientů po transplantaci ledviny doporučována, rovněž z důvodu vyššího rizika nežádoucích účinků není doporučována kombinace statinu a fibrátu. V případě intolerance nebo nedostatečného efektu statinu se jako vhodná druhá volba jeví ezetimib, tento je možné použít i u pacientů s přetrvávající významnou hypertriglyceridemií, pokud režimová opatření a léčba sekundárních příčin nevede ke snížení hladiny pod 5,65 mmol/l (21). Podávání kyseliny nikotinové (niacin) není dle KDIGO pro nedostatek dat doporučováno, sekvestranty žlučových kyselin mohou interferovat s absorpcí imunosuprese (21).

## Anémie

Dalším stavem, se kterým se internista může běžně u pacienta po transplantaci ledviny setkat, je anémie. Po transplantaci ledviny se vyskytuje asi v 30–40 % případů (28), výskyt se mění dle časovém úseku ve vztahu k transplantaci. Téměř všichni pacienti přicházejí k transplantaci v různé míře anemičtí z důvodu snížené produkce erytropoetinu či nedostatečné odezvy na něj, také z důvodu nedostatku železa. V časném potransplantačním období se na anémii podílejí peroperační krevní ztráty a také frekventní krevní odběry, případně přetrvávající dysfunkce štěpu. S rozvojem funkce štěpu a stabilizací stavu dochází během 3–6 měsíců k normalizaci anémie, která nicméně u části pacientů přetrvává (29). 6 měsíců po transplantaci má anémii asi polovina pacientů, 12 měsíců po transplantaci 10–40 % pacientů (30).

**Tab. 3.** Příčiny anémie po transplantaci ledviny. Upraveno podle (28)

<b>Snížená produkce Ery</b>
Léky indukovaná aplazie
Imunosuprese
ATG
Azathioprin
MMF
Sirolimus
Blokáda RAAS
ACEi/ARB
Antimikrobiální léky
Ganciclovir
Kotrimoxazol
Deficit EPO
Dysfunkce štěpu
Rezistence k EPO
Deficit železa
Hyperparatyreóza
Infekce
Parvovirus B19
Cytomegalovirus
EBV
HIV
Deficit folátu a B12
Nemoci infiltrující kostní dřeň
PTLD
Aplastická anémie
<b>Zvýšená destrukce Ery</b>
Imunitně způsobená hemolýza
„passenger lymphocyte syndrome“
Imunosuprese
ATG
IVIg
PTLD
Mikroangiopatická hemolytická anémie
Takrolimus
Cyklosporin
Sirolimus
Neimunitní hemolýza
Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy
Dapson
Kotrimoxazol
Hemoglobinopatie
<b>Ztráty Ery</b>
Chirurgické krevní ztráty
Gastrointestinální ztráty
Časté flebotomie

Příčiny anémie po transplantaci lze rozdělit do 3 skupin – snížená produkce, zvýšená destrukce a ztráty erytrocytů (28). Jednotlivé příčiny jsou uvedeny v Tab. 3.

Krevní obraz vyšetřujeme u pacientů po transplantaci v rámci rutinního sledování při každé návštěvě. V rámci diagnostiky etiologie anémie bereme do úvahy možnosti, které se týkají přednostně pacientů po transplantaci, ale stejně tak mohou být příčinou stavu způsobující anémii v obecné populaci. Proti vyšetřením u netransplantovaných může být obtížná interpretace parametrů zásob železa – vyšší hodnoty ferritinu mohou být ovlivněny probíhajícím zánětem, případně rejekcí (30), saturace transferinu rovněž není spolehlivým ukazatelem funkčního deficitu železa, lepší známkou deficitu železa je vyšší procento hypochromních erytrocytů (31). Včas pomýšlíme na polékovou etiologii anémie, a to i s delším odstupem od transplantace, podobně na virovou etiologii. Nízký počet retikulocytů může ukazovat na infekci parvovirem B19, resp. aplastickou anémii v důsledku protilátek proti erytropoetinu (28). Data o dopadu anémie na prognózu pacientů se mezi jednotlivými

studii liší, nelze s jistotou říci, že je anémie asociována se zvýšenou mortalitou nebo horší prognózou štěpu, resp. že je způsobuje (28).

Pokud jde o léčbu, za předpokladu, že známe příčinu anémie, zaměřujeme se na ni (kupř. léčba infekce, případně úprava medicíny – tu je potřeba dělat uvážlivě s ohledem na poměr přínosu a rizika, zejména pokud jde o úpravu imunosuprese). Pokud jde o terapii železem, resp. ESA, není k dispozici dostatek dat, která by určila přesnou strategii, resp. doporučení, v zásadě tedy postupujeme jako u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou po transplantaci. V případě nedostatku železa zahajujeme jeho substituci, v běžných ambulancích podmiňkách obvykle perorálně, v případě nedostatečného efektu, případně intolerance, parenterálně. Stran cílových hladin hemoglobinu autoři z UpToDate doporučují nezaha-

tovat léčbu ESA, dokud hemoglobin neklesne pod 100 g/l a cílové hodnoty pak 100–110 g/l (30).

## Závěr

V tomto článku jsem prezentoval některé ze zdravotních komplikací, se kterými se po transplantaci běžně setkáváme, řešíme je v transplantacích ambulancích, a které spadají do oblasti interního lékařství. Lepší obeznámení internistů s danou problematikou pomáhá jednak v péči o jednotlivého pacienta, kterému se dostane adekvátní léčby blíže domovu, případně je do transplantacního centra včas referován, jednak pak umožní lékařům transplantacních center věnovat více času a prostoru pacientům, které mimo transplantacní centra za stávající situace adekvátně léčit nelze.

## LITERATURA

1. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2016. Česká nefrologická společnost. (cit. 2018–09–25). Dostupné z WWW: <<https://www.nefrol.cz/force-download/1233>>.
2. Vella J, Brennan DC. Hypertension after renal transplantation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (cit. 2018–09–25). Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/hypertension-after-renal-transplantation>>.
3. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071–1081.
4. Takeda Y, Miyamori I, Furukawa K, et al. Mechanisms of FK 506-induced hypertension in the rat. *Hypertension* 1999; 33: 130–136.
5. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, et al. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med.* 1988; 85: 134–138.
6. Audard V, Matignon M, Hemery F, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006; 6: 95–99.
7. Opelz G, Dohler B. Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725–2731.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337–414.
9. Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3.
10. Knoll GA, Fergusson D, Chassé M, et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 318–326.
11. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 853–859.
12. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *Am J Transplant* 2014; 14: 1992–2000.
13. Tobin GS, Klein CL, Brennan DC. New-onset diabetes after transplant (NODAT) in renal transplant recipients. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (cit. 2018–09–25). Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/new-onset-diabetes-after-transplant-nodat-in-renal-transplant-recipients>>.
14. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2015; 15: 1–34.
15. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016; 37: 37–61.
16. Pirsch JD, Henning AK, First MR, et al. New-onset diabetes after transplantation: Results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial. *Am J Transplant* 2015; 15: 1982–1990.
17. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 377–382.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: (Suppl. 3): S1–S157.
19. Gonyea JE, Anderson CF. Weight Change and Serum Lipoproteins in Recipients of Renal Allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 653–657.
20. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1811–1815.
21. Brennan DC, Lentine KL. Lipid abnormalities after renal transplantation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (cit. 2018–09–26). Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation>>.
22. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016; 6: 125.
23. Kasiske BL, De Mattos A, Flechner SM, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1384–1392.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 259–305.
25. Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 219–246.
26. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S11–S91.
27. Holdaas H, Fellström B, Ag J, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
28. Yabu JM, Winkelmayer WC. Posttransplantation anemia: Mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1794–1801.
29. Mix TCH, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1426–1433.
30. Coyne DW, Brennan DC. Anemia and the renal transplant recipient. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (cit. 2018–09–28). Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/anemia-and-the-renal-transplant-recipient>>.
31. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, et al. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 794–797.

# Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4

Martina Doubková<sup>1</sup>, Radoslav Matěj<sup>2</sup>, Zita Chovancová<sup>3</sup>, Michael Doubek<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

<sup>2</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny Brno

<sup>4</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno pracoviště Bohunice

<sup>5</sup>Středoevropský technologický institut MU Brno

IgG4 asociovaná onemocnění představují relativně novou a poměrně vzácnou skupinu systémových zánětlivých onemocnění, která je charakterizována zánětlivým, fibrotizujícím či sklerotizujícím postižením jednoho nebo více orgánů doprovázené lymfoplazmocelulární infiltrací tkání s výrazným zastoupením IgG4 plazmatických buněk a většinou zvýšenou koncentrací sérových IgG4 imunoglobulinů (dle definice > 1,35 g/l; referenční rozmezí 0,08–1,40 g/l). Pro stanovení diagnózy je klíčový histopatologický nálezn. Autoři prezentují kazuistiku pacienta s IgG4 asociovaným systémovým onemocněním projevujícím se vzácnou kombinací autoimunitní hemolytické anémie a plicního postižení napodobujícího radiologicky metastatický proces.

**Klíčová slova:** autoimunitní hemolytická anémie, IgG4 asociované onemocnění, intersticiální plicní proces.

## Lung diseases and autoimmune hemolytic anemia associated with IgG4 disease

IgG4 related disease (IgG4-RD) is a rare and relatively new group of systemic inflammatory diseases characterized by inflammatory, fibrotic or sclerotic involvement of one or more organs accompanied by increased IgG4 plasma cells tissue infiltration and usually elevated serum IgG4 (IgG4 > 1.35g/l, normal range 0.08–1.40 g/l) level. Histopathological findings are crucial for the diagnostics of this disease. The authors present a case report of a patient with IgG4 associated disease manifested by a rare combination of autoimmune hemolytic anemia and pulmonary involvement.

**Key words:** autoimmune haemolytic anemia, IgG4 associated disease, interstitial lung disease.

## Úvod

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná onemocnění (z anglického IgG4-related disease; IgG4-RD) tvoří relativně vzácnou a v současnosti zatím málo probádanou heterogenní skupinu systémových zánětlivých onemocnění. Jsou charakterizována přítomností fibrotizujícího nebo sklerotizujícího postižení jednoho nebo více orgánů, pro které je histologicky typická přítomnost lymfoplazmocelulární infiltrace bohaté na IgG4 plazmatické buňky (1). Toto onemocnění bývá doprovázeno také zvýšenou sérovou koncentrací IgG4 podtřídy imunoglobulinů (dle definice > 1,35 g/l; referenční rozmezí 0,08–1,40 g/l) (2), přičemž až u jedné třetiny pacientů s IgG4-RD může být koncentrace IgG4 v séru v normě (3, 4). Choroby asociované s IgG4 mohou postihnout

celou řadu orgánů (např. žlučové cesty, slinné žlázy, periorbitální tkáň, ledviny, plíce, mízní uzliny, meningy, cévy, měkké tkáně nebo prostatu). Postižení tkání může vést až k orgánovému selhání, navíc často imituje maligní nádorové onemocnění.

V našem sdělení prezentujeme vzácný případ pacienta s IgG4 asociovaným systémovým onemocněním projevujícím se vzácnou kombinací autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) a plicního postižení napodobujícího radiologicky metastatickou diseminaci nádorového procesu.

## Kazuistika

Šedesátisedmiletý pacient, nekuřák, byl přijat na hematologicko-onkologickou kliniku pro nově zjištěnou autoimunitní hemolytickou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Doubková, Ph.D., doubkovamartina@seznam.cz

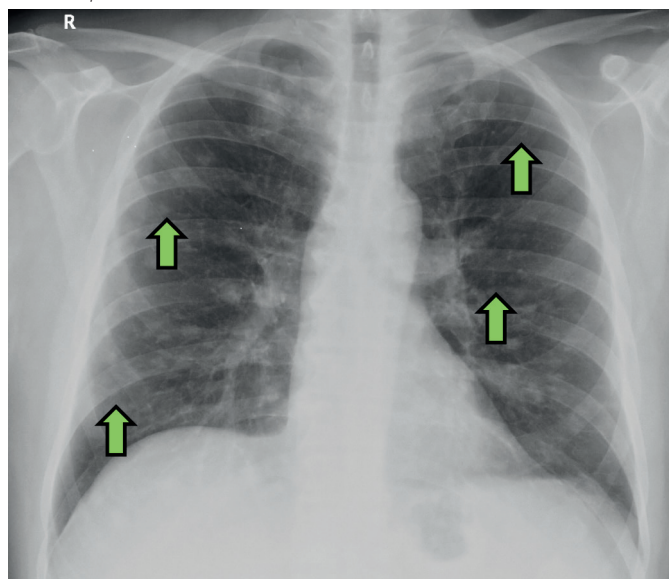
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): e22–e27

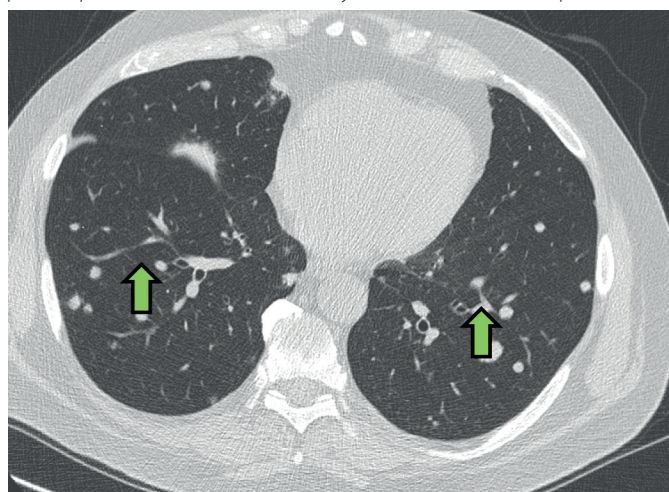
Článek přijat redakcí: 18. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2019

**Obr. 1.** Zadopřední snímek hrudníku pacienta s IgG4 asociovaným onemocněním a plicním postižením. Nodulární zastínění oboustranně difúzně (zelená šipka).



**Obr. 2.** HRCT hrudníku pacienta s IgG4 asociovaným onemocněním a plicním postižením. Difúzní nodularity oboustranně (zelená šipka)



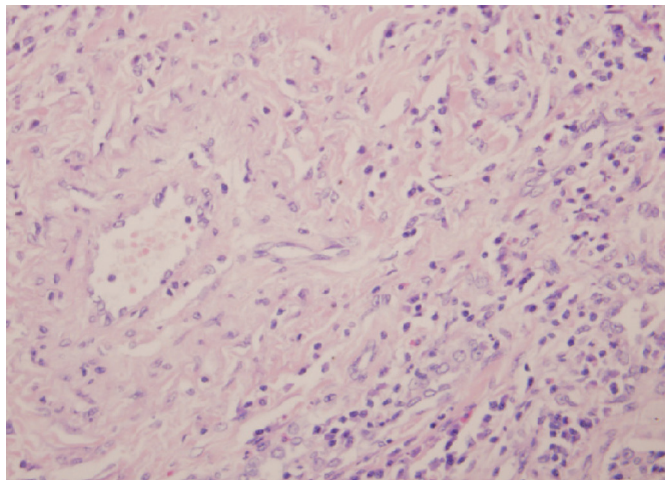
anémii s tepelnými protilátkami. Pacient trpěl únavou, úbytkem hmotnosti, bolestmi svalů, bez teplot. Nestěžoval si na dušnost či kašel. Léčil se jen s arteriální hypertenzí. V pracovní anamnéze nebylo pozoruhodností, dříve pracoval jako počítačový technik, nyní důchodce zpívající v opeře. Kromě antihypertenziv neužíval pravidelně žádné léky. Biochemické vyšetření bylo v normě. Byla zjištěna imunitní hemolytická anémie s tepelnými protilátkami (koncentrace hemoglobinu 64 g/l). Vyšetřením kostní dřeně nebyla zjištěna infiltrace patologickou buněčnou populací. Vzhledem k těžké anémii byla zahájena terapie intravenózními kortikoidy a pro známky anemického syndromu bylo nutné podat transfuzi erytrocytů. V rámci základního diagnostického algoritmu bylo pátráno po příčinách anémie. Na zadopředním snímku hrudníku byly četné difúzní nodulární zastínění (Obr. 1). Na HRCT hrudníku byla přítomna mnohočetná ložiska a hladké, okrouhlé noduly, některé i neostré s naznačenou spikulací do okolí a hraniční mediastinální a hilová lymfadenopatie (Obr. 2). Plicní funkční vyšetření neprokázalo ventilační poruchu, poruchu plicní difuze ani hypoxemii. Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) ukázala neutrofilní alveolitidu (79 % neutro-

**Tab. 1.** Přehled nomenklatury IgG4-RD. Současný – dřívější název. Podle (2,6)

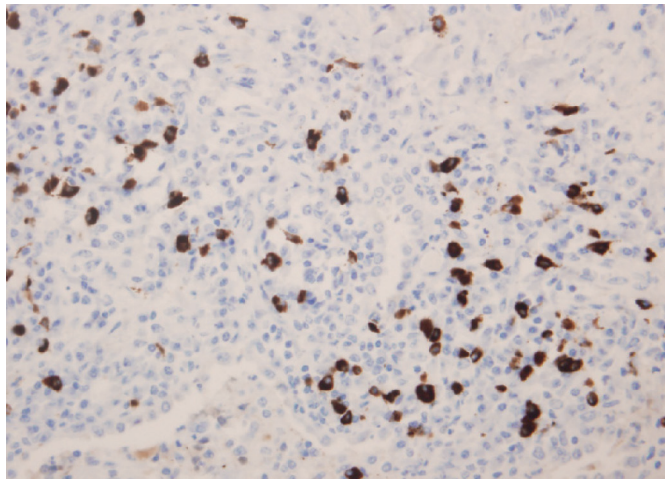
IgG4-related hypophysitis – autoimmune hypophysitis
IgG4-related related ophthalmic disease - Miculicz's disease
IgG4-related dacryoadenitis
IgG4-related pseudotumor
IgG4-related orbital myositis
IgG4-related orbital myositis
IgG4-related sialoadenitis (Miculicz's disease)
IgG4-related parotitis
IgG4-related submandibular gland disease (Miculicz's disease, Küttner tumor)
IgG4-related pachymeningitis (Hypertrophic pachymeninges)
IgG4-related thyroiditis (Riedel thyroiditis)
IgG4-related aortitis/arteritis (inflammatory aortic aneurysm)
IgG4-related pericarditis
IgG4-related mediastinitis (Fibrosing mediastinitis)
IgG4-related lung disease (Interstitial pneumonia)
IgG4-related pleuritis
IgG4-related mastitis
IgG4-related pancreatitis (autoimmune pancreatitis) (type 1 autoimmune pancreatitis)
IgG4-related sclerosing cholangitis
IgG4-related kidney disease (Tubulointerstitial nephritis)
IgG4-related retroperitoneal fibrosis (Ormond disease)
IgG4-related prostatitis
IgG4-related skin disease (Cutaneous pseudolymphoma)

filních granulocytů v BAL; norma < 5 %), ale výsledný diferenciální rozpočet byl limitován regresivními změnami a mikrobiologické vyšetření prokázalo méně než 10<sup>4</sup> CFU/ml β-hemolytického streptokoka. Transbronchiální plicní biopsie zastihla drobnou část plicního parenchymu, která byla histologicky bez patologie. Autoprotilátky byly negativní (antinukleární protilátky, protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům, dvouvláknové DNA, cyklickým citrulinovaným peptidům, cytoplasmě neutrofilů a revmatoidní faktor). Základní imunologické vyšetření prokázalo zvýšené sérové hladiny celkových IgG a IgE imunoglobulinů (IgG 18,19 g/l (referenční rozmezí 7,51–15,6 g/l); IgM 1,64 g/l (0,4–2,3 g/l); IgA < 0,05 g/l (0,7–4,0 g/l); IgE 684 U/l (0–90 U/l)). Pro podezření na metastazující plicní proces bylo u pacienta indikováno provedení plicní biopsie pomocí videoasistované hrudní torakoskopie (VATS). Dle histopatologického vyšetření se jednalo o fibrotizující plicní proces nejasné etiologie, diferenciálně diagnosticky bylo pomýšleno na silikotický uzlík. Vzhledem k tomu, že pacient nebyl exponován křemičitému prachu a nepracoval v rizikovém prašném prostředí, byla diagnóza pneumokoniózy nepravděpodobná. Během léčby kortikoidy v úvodní dávce 2 mg/kg/den, kterou pacient podstoupil na hematologické klinice, došlo k postupnému ústupu anémie. Patologická zastínění na zadopředním snímku hrudníku však i nadále přetrvávala. Vzhledem ke stále nejasné diagnóze byl histopatologický vzorek zaslán ke konziliárnímu vyšetření. Diagnóza silikózy byla vyloučena a nález byl uzavřen jako diagnóza IgG4 plicního asociovaného onemocnění. Pro tuto diagnózu byla splněna všechna histopatologická kritéria (hustý lymfocytární-plazmocelulární infiltrát s vyšším zastoupením IgG4 plazmocytů a eozinofilních granulocytů, výrazná fibróza uspořádaná do vírovitých vzorců a obliterující flebitida) (Obr. 3 a 4). Imunologické laboratorní vyšetření ukázalo hraniční elevaci IgG4 podtržidy imunoglobulinů (IgG4 1,43 g/l), ostatní imunologické parametry humorální i buněčné imunity byly v normě. Pacient tak splňoval všechna kritéria s IgG4 asociovaného onemocnění. V současnosti je pacient stabilní,

**Obr. 3.** Histopatologický nálezu u pacienta s IgG4 asociovaným plicním onemocněním znázorňující infiltraci plicního parenchymu zánětem s četnými plazmocytami a eozinofilními granulocyty a cévními změnami (hematoxylin a eozin, 400krát)



**Obr. 4.** Imunohistochemický nálezu u pacienta s IgG4 asociovaným plicním onemocněním. Průkaz IgG4+ plazmocytu (400krát)



nemá žádné klinické potíže, užívá malou udržovací dávku kortikoidů z indikace hematologické. Na kontrolním HRCT hrudníku byl po 8 měsících léčby kortikoidy zatím stacionární nálezu. Vzhledem k tomu, že pacient nemá žádné potíže, nyní nepřidáváme další imunosupresivní léčbu.

## Diskuze

IgG4 asociovaná onemocnění představují skupinu chronických relabujících zánětlivých onemocnění, pro jejichž diagnostiku je zásadní imunohistochemický průkaz denzní lymfoplazmocelulární proliferace s přítomností zvýšené koncentrace IgG4 plazmatických buněk, různě akcentovaná fibróza až skleróza, obliterující flebitida a mírná eozinofilie se znaky fibrózy, obliterující flebitida a mírné eozinofilie (2).

Zpočátku byly tyto změny popisovány v různých orgánech a považovány za samostatná onemocnění (Tab. 1), nicméně později se zjistilo, že se jedná o stejný patogenetický projev v různých orgánech. Proto byla tato onemocnění sloučena pod soubornou diagnózu tzv. IgG4-asociovaných onemocnění (IgG4-RD) (4, 5). První mezinárodní kongres věnovaný této problematice se konal v roce 2011 v Bostonu a první diagnostická kritéria tohoto onemocnění byla publikována v roce 2012 (Tab. 2) (4–6). Navrhovaná

**Tab. 2.** Diagnostická kritéria pro IgG4-RD. Podle (2, 6)

1. Klinický průkaz difuzního/lokalizovaného otoku nebo tumorózní masy v jednom či více orgánech
2. Sérová koncentrace IgG4 > 1,35 g/l
3. Histopatologický nálezu: a) Lymfoplazmocytární infiltrace a fibróza b) Infiltrace IgG4 plazmatickými buňkami: poměr IgG4+/IgG+ plazmatických buněk > 40 % a > 10 IgG4 + plazmatických buněk/HPF (zorné pole velkého zvětšení)
Definitivní diagnóza: 1. + 2. + 3. Pravděpodobná: 1. + 3. Možná: 1. + 2.

**Tab. 3.** Diagnostická kritéria pro IgG4 asociované plicní onemocnění. Podle (7)

A. Diagnostická kritéria
I. Zobrazovací metody (ZP snímek hrudníku, HRCT hrudníku) (hilová/mediastinální lymfadenopatie, ztlustění stěny bronchů, bronchovaskulárních svazků, ztlustění interlobulárních sept, nodulární zastínění, jiné infiltrace, pleurální ztlustění/pleurální výpotky)
II. Sérologie Elevace sérových hladin IgG4 ≥ 135 mg/dl (1,35 g/l)
III. Histologie 2 nebo více následujících příznaků musí být splněno a: ≥ 3 body; b: 2 body
1. Hustý lymfoplazmocelulární infiltrát postihující intersticiu peribronchovaskulárních svazků, interlobulárních sept a/nebo pleury
2. Infiltrace IgG4 plazmatickými buňkami, poměr IgG4/IgG > 40 % a/nebo > 10 IgG4 plazmatických buněk/zorné pole velkého zvětšení
3. Obliterující flebitida nebo obliterující arteritida
4. Denzní fibróza se storiformním uspořádáním obsahující proliferující vřetenité buňky v lymfocytárním infiltrátu.
IV. Postižení jiných orgánů Přítomnost postižení jiných orgánů splňující kritéria v bodě III (sklerotizující dakroadenitida/sialoadenitida, autoimunitní pankreatitida, IgG4 asociovaná sklerotizující cholangitida, IgG4 asociované postižení ledvin, a retroperitoneální fibróza.
V. Vedlejší nálezu Hypokomplementemie
B. Diagnóza
1. Definitivní diagnóza: I + II + IIIa, nebo I + II + IIIb + IV Histopatologická diagnóza (definitivní): I + všechny 4 z III
2. Pravděpodobná diagnóza: I + II + IV, nebo I + II + IIIb + V
3. Možná diagnóza: I + II + IIIb
C. Diferenciální diagnóza
Je důležité oddělit následující onemocnění s podobnými příznaky: systémová onemocnění pojiva, granulomatózu s polyangiitidou, eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou, sarkoidózu, infekci, Rosaiovu-Dorfmanovu nemoc, zánětlivý myofibroblastický tumor, lymfomy, karcinomy plic

diagnostická kritéria z roku 2011 pro IgG4-RD s plicním postižením shrnují Tab. 3 a 4 (7).

Přesná epidemiologická data nejsou známa a prevalence nemocí asociovaných s IgG4 je pravděpodobně podhodnocená, a to zejména v Evropě a Jižní Americe. V těchto zemích je povědomí o tomto onemocnění nižší než v Asijských zemích (zejména Koreji a Japonsku), kde byla nemoc prvně popsána (8, 9).

Přesný patofyziologický mechanismus a charakteristika vyvolávajících příčin rozvoje IgG4 asociovaných onemocnění není plně objasněna. K rozvoji fibroinflatorního procesu však zřejmě přispívá více imunopatologických mechanismů, přičemž by se na něm mohly podílet genetické faktory, prodělané infekce nebo mechanismy autoimunitní (4, 5, 10, 11). Hlavní úlohu v patogenezi onemocnění hrají pravděpodobně T-lymfocyty (12–14). Naivní

Th-lymfocyty se pod vlivem cytokinů diferencují na pomocné (Th1 a Th2), regulační (Treg) a Th17 T-lymfocyty. IgG4 asociovaná onemocnění jsou charakterizována převahou Th2 imunitní odpovědi s expresí odpovídajících cytokinů (zejména IL4, IL5, IL10 a IL13), viz Obr. 5 (15). Tyto interleukiny (zejména IL5) jsou zodpovědné také za eozinofilii. Na vzniku nemoci mají podíl rovněž Treg lymfocyty, které jsou zdrojem hlavního profibrotického cytokinu transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (TGF $\beta$ ), který se zásadně podílí na vzniku fibrózy. Produkce IgG4 je závislá na Th2 cytokinech (IL5, IL13) a Treg cytokinech (IL10) (13, 14). Koncentrace celkových IgG imunoglobulinů v séru je dána součtem koncentrace 4 jeho podtříd (IgG1–IgG4), IgG4 tvoří méně než 5 % celkového IgG u zdravých osob a je zároveň nejméně zastoupenou podtřídou IgG imunoglobulinů. U nemocných s IgG4-RD může být tvorba IgG4 zvýšená. IgG4 je považován za nezářlivý nebo spíše protizánětlivý imunoglobulin, protože prakticky neváže C1q složku komplementu a nespouští klasickou dráhu aktivace komplementu a má nízkou afinitu k Fc receptorům (16). Nicméně u některých onemocnění se na jejich patogenезi podílí (např. pemphigus vulgaris, idiopatická membránová glomerulonefritida nebo myasthenia gravis) (17–19). Původně se myslelo, že přítomnost zvýšené koncentrace IgG4 podtřídy imunoglobulinů v séru je u pacientů s IgG4-RD pouze epifenomenem bez patogenetického významu, nicméně v pokusech na myších se ukázalo, že při podání IgG imunoglobulinů pacientů s IgG4-RD myším, u nich dochází ke stejnému orgánovému poškození jako u pacientů s IgG4-RD (20). To by mohlo ukazovat na možnou úlohu IgG4 v rámci patogenезe tohoto onemocnění (Obr. 4 – imunologická podstata onemocnění s histopatologickými nálezy).

Vzhledem k vzácnému výskytu a heterogenitě této skupiny onemocnění chybí dosud široce používané a obecně akceptované standardy pro diagnostiku a léčbu (1). Zvýšená koncentrace IgG4 podtřídy imunoglobulinů (> 1,35 g/l) není pro IgG4-RD specifická a může se vyskytovat i u jiných onemocnění, např. některých malignit nebo infekcí (6).

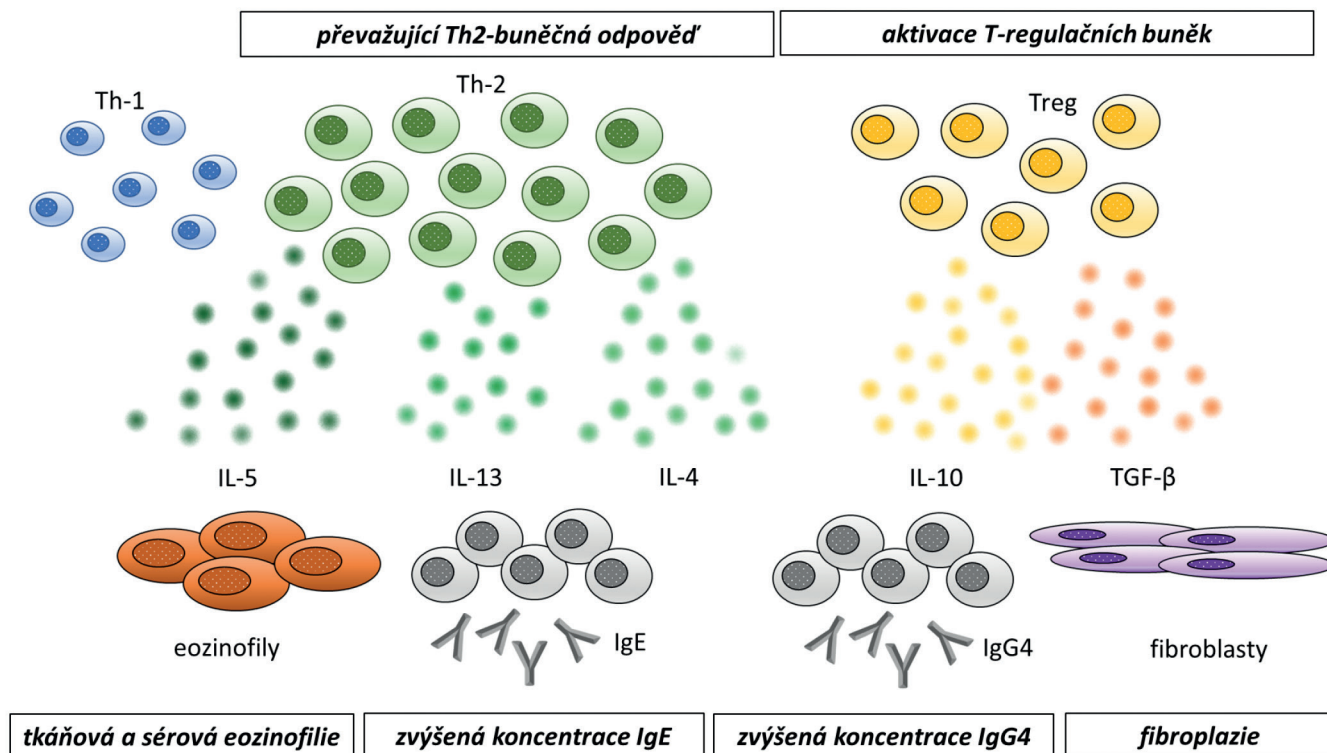
IgG4-RD se řadí mezi autoimunitní onemocnění, protože obvykle dobře odpovídají na léčbu systémovými kortikoidy (1). Pacienti s IgG4-RD můžeme dle typu a rozsahu jejich onemocnění buď jen sledovat (tzv. strategie „watch and wait“) nebo léčit imunosupresivní terapií. Pouhé sledování je možné např. u pacientů s asymptomatickou lymfadenopatií nebo mírným zvětšením podčelistních žláz v případě histopatologicky ověřené diagnózy (21). Nicméně musíme mít na paměti, že i subklinické asymptomatické formy onemocnění mohou postupně vést k nevratnému a závažnému poškození postižených orgánů. Naopak fibrotické léze mohou být projevem nevratných fibrotických změn, tzv. „vyhoření“ („burnout“) a nemusí reagovat na terapii. Na druhou stranu nasazení imunosupresivní léčby vyžadují všichni symptomatictí pacienti s aktivní IgG4-RD. Podobně jako u jiných systémových zánětlivých onemocnění i zde dochází k relapsům či recidivám onemocnění. Základním lékem první linie jsou systémové kortikoidy v dávkách 30–40 mg/denně po dobu 2–4 týdnů s postupným snižováním každé 1–2 týdny na co nejmenší účinnou dávku. Délka terapie se různí od 3–6 měsíců až po dobu 3 let (8, 21–24). Dalším lékem v případě kortikorezistence nebo recidiv jsou jiná imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát mofetil, methotrexát, takrolimus, cyklofosamid) (21, 25). Slibnou možností léčby je u kortikorezistentních pacientů s IgG4-RD terapie pomocí anti-CD20 monoklonálních protilátek (21, 25, 26). Rituximab je chimérickou myší monoklonální protilátkou namířenou proti molekule CD20 na povr-

**Tab. 4.** Diagnostická kritéria IgG4 asociovaných respiračních (plicních) onemocnění. Doplnění tabulky 3. Podle (7)

Nálezy na zobrazovacích metodách
(RTG snímek hrudníku, výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) – jsou nespecifické a je třeba vyloučit infekce a malignity
Hilová a mediastinální lymfadenopatie
Ztluštění stěn bronchů a ztluštění bronchovaskulárních svazků
Postižení intersticia interlobulárních sept a pleury
Nodulární zastínění, konsolidace
Klinika/laboratorní testy
Mohou být přítomny alergické projevy (rinitis, astma)
Zvýšené hladiny IgG, IgE; zvýšení hladin IgA a IgM je vzácné
Positivita autoprotilátek ANA a RF, snížení hladin komplementu
Většinou nenalézáme známky zánětu (CRP a leukocytóza)
Patologické nálezy
Přítomnost úseků fibrotizace prostoupené lymfoplazmocelulární celulizací ve tkáni, např. v plicním intersticiu, bronchovaskulárních svazcích, interlobulárních septech, pleure a přilehlých interalveolárních septech.
Denzní fibróza se storiformním uspořádáním obsahující proliferující větvenité buňky v lymfocytárním infiltrátu.
Uspořádání fibrotických proliferátů je nepravidelné někdy vírovité. Fibrotické masy místy budí dojem z destrukce alveolárních prostor vzhledem k přítomnosti ložiskovitě akcentace fibrózy prostoupené zánětlivým infiltrátem, ale významnější destrukce plicního parenchymu patrná není.
Do obrazu postižení spadá i přítomnost různého počtu eozinofilních granulocytů, zatímco zvýšené zastoupení neutrofilních granulocytů a granulomatózních formací není pro postižení typické.
Pro histopatologickou diagnózu je zpravidla nutná chirurgická plicní biopsie.
Postižení mimohrudních orgánů
Mimohrudní postižení orgánů je takové, které spolehlivě splňuje definovaná orgánově specifická diagnostická kritéria (pankreas, žlučové cesty nebo ledviny), nebo takové, které jeví charakteristický histopatologický nález výrazné fibrotizace prostoupené lymfoplazmocelulárním zánětlivým infiltrátem se zvýšeným zastoupením IgG4+ plazmocytů odpovídající orgánově specifickým nálezům v klinickém vyšetření a ve vyšetření pomocí zobrazovacích metod (slinná a slzná žláza nebo retroperitoneum).

chu B-lymfocytům. Pacienti s IgG4-RD mají zvýšený počet cirkulujících plazmablastů. Marker CD20 není přítomen na povrchu plazmablastů a plazmatických buněk, proto rituximab přímo tyto buňky neovlivňuje, ale přes depleci celkových B-lymfocytů vede k depleci také cirkulujících IgG4 plazmocytů a cirkulujících plazmablastů (25).

V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta s autoimunitní hemolytickou anémií a plicním postižením, imitujícím dle zobrazovacích metod metastatický rozsev nádorového onemocnění, které bylo nakoncem diagnostikováno jako IgG4-RD. Koincidence tohoto onemocnění s autoimunitní hemolytickou anémií je vzácná (27–29). Patogenetickým podkladem rozvoje AIHA je tvorba autoprotilátek proti povrchovým antigenům červených krvinek. Vzniklý imunokomplex může aktivovat komplement klasickou cestou, což vede k intravaskulární hemolýze. Druhým mechanismem destrukce erytrocytů je vazba Fc receptoru fagocytů na Fc fragmenty autoprotilátek nebo receptoru pro komplement na povrchu fagocytů na opsonizační C3b složku komplementu, což vede k extravaskulární hemolýze ve slezině či játrech. Fc receptory fagocytů rozpoznávají navázané autoprotilátky podtřídy IgG1 a IgG3, které jsou zároveň nejpotentnějšími aktivátory komplementového systému. Patogenезe koincidence AIHA a IgG4-RD zatím zůstává ne-

**Obr. 5.** Imunologická podstata onemocnění a histopatologický nále. Podle (15)

objasněna, nicméně se předpokládá účast cytokinového prostředí Th2 typu imunitní odpovědi. To se pravděpodobně významným způsobem podílí jednak na rozvoji plicní fibrózy, ale také na produkci autoprotilátek způsobujících AIHA (30). V tkáních pacientů s IgG4-RD byla sice prokázána zvýšená exprese Th2 cytokinů (IL4, IL5 a IL13) a regulátorů jejich produkce (IL10 a TGFβ) (12), což by mohlo svědčit na propojení mezi IgG4-RD a AIHA skrz Th2 cytokinový profil, přesto se ale nepředpokládá, že by se IgG4 imunoglobuliny účastnily patogeneze AIHA, protože špatně aktivují komplementový systém a mechanismy fagocytózy (31).

## LITERATURA

- Laccarino L, Talarico R, Scirè CA, et al. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2019; 4: (Suppl. 1): e000787.
- Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 381–391.
- Bozzala Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 223–227.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 539–551.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3061–3067.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21–30.
- Matusi S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 2016; 54: 130–132.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982–984.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome. Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310–1315.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Úvod, patogeneze, diagnostika. 1. část. *Alergie* 2015; 17: 16–24.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Klinický obraz, orgánová postižení a terapie. 2. část. *Alergie* 2015; 17: 91–99.
- Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538–1546.
- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 469–477.
- Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, et al. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol* 2005; 174: 4718–4726.
- Deshpande V, Khosroshahi A. Diagnostic guidelines for IgG4-related disease with a focus on histopathological criteria. *Diagnostic histopathology* 2013; 19: 119–127.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 119–124.
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1189–1196.
- Beck jr. LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010; 77: 765–770.
- Plomp JJ, Huijbers MG, van der Maarel SM, et al. Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1275: 114–122.
- Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut* 2016; 65: 1322–1332.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688–1699.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.

## Závěr

IgG4 asociovaná onemocnění představují relativně vzácnou skupinu chronických relabujících zánětlivých onemocnění postihujících různé orgány lidského těla. Rozmanitý klinický obraz odvíjející se od typu postižených orgánů stěžuje diagnostiku tohoto onemocnění. Hlavním klíčem pro diagnózu IgG4-RD je histopatologické vyšetření, ale to vyžaduje, aby v rámci diferenciální diagnostiky bylo na toto onemocnění primárně pomýšeno. Kazuistika našeho pacienta ukazuje možnost vzácné koincidence IgG4-RD a AIHA, nicméně vzájemný vztah obou nemocí není plně objasněn.

23. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295–306.
24. Losse S, Žurková M. Plicní projevy nemoci asociované s IgG4. *Postgrad Med* 2017; 19: (Suppl. 2): 50–54.
25. Khoroshahi A, Bloch DB, Desphande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1755–1762.
26. Adam Z, Chovancová Z, Nová M, et al. Remise „the disease associated/related with immunoglobulin IgG4“ provázeného mnohočetnou lymfadenopatií po léčbě rituximabem a dexametazonem: kazuistika. *Vnitř Lék* 2018; 64: 290–299.
27. Hasegawa S, Mine S, Hagiwara S. IgG4-related disease combined with autoimmune hemolytic anemia and steroid-responsive transient hypercalcemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2015; 8: 51–55.

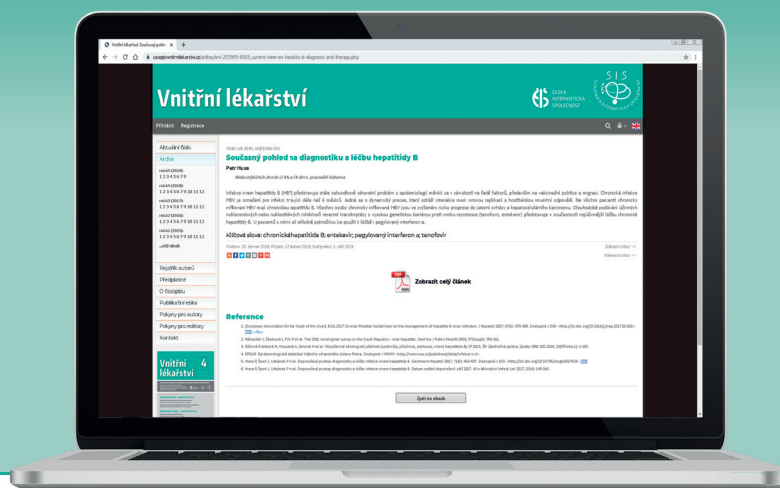
28. Wang KC, Liao HT, Tsai CY. IgG4-related disease coexisting with autoimmune hemolytic anaemia. *BMJ Case Rep* 2018; pii: bcr-2018-224814.
29. Yoshida M, Marumo Y, Naitoh I, et al. Autoimmune hemolytic anemia obscured by the obstructive jaundice associated with IgG4-related sclerosing cholangitis in a patient with type 1 autoimmune pancreatitis: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2018; 57: 1725–1732.
30. Noguchi S, Yatera K, Jinbo M, et al. IgG4-related lung disease associated with autoimmune hemolytic anemia: a case report and a literature review. *Intern Med* 2016; 55: 2469–2474.
31. Masutani H, Okuwaki K, Kida M, et al. First case of IgG4-related sclerosing cholangitis associated with autoimmune hemolytic anemia. *World J Gastroenterol* 2014; Doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8740.

# Navštivte nový web Vnitřního lékařství



[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)

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



# Problematika nezahájení dialýzy u geriatrických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin

Zuzana Křemenová<sup>1</sup>, Barbora Szonowská<sup>2</sup>, Barbora Vráblová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

<sup>2</sup>Interní oddělení Strahov VFN Praha

<sup>3</sup>Advokátní kancelář Mgr. MUDr. Dagmar Záleská, Praha

Geriatřiční pacienti s pokročilým onemocněním ledvin mají i přes pokroky v dialyzační léčbě vysokou zátěž nepříjemnými symptomy. Pro tyto pacienty, zejména je-li přítomen syndrom geriatrické křehkosti a vyšší počet komorbidit, nemusí být dialyzační léčba optimální léčenou metodou. Konzervativní management s integrací paliativní podpůrné péče u křehkých geriatrických pacientů zlepšuje kvalitu života a má potenciál jejich život prodloužit. Konzervativní management symptomů pokročilého onemocnění ledvin, odhad prognózy, komunikace pokročilého plánu péče a proces sdíleného rozhodování by měly patřit mezi základní dovednosti lékařů, kteří s těmito pacienty přicházejí do kontaktu. K prognózování jsou v nefrologii doporučované skórovací systémy, které slouží jako pomocný nástroj k facilitaci rozhovorů o cílech léčby s pacientem a jeho blízkými. Nezbytný je etický a právní rámec, do kterého je celý proces zasazen.

**Klíčová slova:** geriatrická křehkost, chronické onemocnění ledvin, konzervativní management, paliativní/podpůrná péče, plánování budoucí péče, prognózování.

## Withholding dialysis in elderly patients with chronic kidney disease

Elderly patients with advanced chronic kidney disease have high symptom burden, despite the progress in renal replacement therapy. Dialysis is not a good option especially for frail elderly patients with higher comorbidity rate. Integration of palliative and supportive care to conservative management improves quality of life and prolongs survival of these patients. Conservative management of symptoms, prognostication, communication of advance care plans and shared-decision making should be a part of physician's skills. There are some recommended prognostication systems in nephrology, which can help to facilitate the physician-patient communication about therapeutic goals of care. Ethical and jural aspects of the process are also very important.

**Key words:** advanced care plan, conservative management, frailty, chronic kidney disease, palliative/supportive care, prognostication.

## Stárnutí populace a syndrom geriatrické křehkosti u pacientů s CKD (chronickým onemocněním ledvin – CKD – chronic kidney disease)

Stárnutí všeobecné populace v ekonomicky rozvinuté části světa je obecným demografickým jevem. V České republice dle údajů Českého

statistického úřadu vzrostl počet obyvatel starších 65 let od roku 1950 do roku 2015 více než dvojnásobně (Obr. 1).

Prevalence pokročilých stadií chronického onemocnění ledvin CKD 3–5 výrazně stoupá s věkem.

Ve skupině pacientů ve věku 20–29 let jsou to desetiny procent, ve skupině pacientů nad 70 let je to až 20–25 %.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Křemenová, zuzana.kremenova@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): e28–e35

Článek přijat redakcí: 16. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2019

Rozhodování o možnostech léčby CKD u geriatrických pacientů je proto velmi aktuální a týká se nejen nefrologů, ale celé řady dalších odborností, které s těmito pacienty přicházejí do kontaktu.

Nefrologové mají při rozhodování o léčbě CKD u geriatrických pacientů tu výhodu, že sledují pacienta dlouhodobě. V optimálním případě pacient, popř. s blízkými, společně s nefrologem dospějí k co nejlepšímu možnému rozhodnutí v rámci sdíleného rozhodování.

Odišná situace nastává v prostředí akutní nemocniční péče. Pacient s preexistujícím pokročilým CKD přichází s interkurentním onemocněním (např. infektem), při kterém často dochází ke zhoršení renálních funkcí. O zahájení dialýzy rozhoduje tým zdravotníků, který zná pacienta krátce a ve zhoršeném stavu. Jde o velmi obtížné rozhodování v situaci, kdy funkční stav křehkého geriatrického pacienta je výrazně ovlivněn probíhající interní či infekční komplikací.

Jaké faktory se podílejí na tom, zda pacient bude ze zahájení dialyzační léčby profitovat? Jsou to věk, komorbidita, stav nutrice, funkční stav a zásadním faktorem je přítomnost syndromu geriatrické křehkosti (frailty).

Definice frailty popisuje postupné věkem podmíněné zhoršování fyziologických systémů, pokles potenciálu zdraví, zdatnosti, odolnosti a adaptability lidského organismu na zevní nepříznivé vlivy. Fenotyp geriatrické křehkosti dle Friedové zahrnuje 5 faktorů: neúmyslnou ztrátu hmotnosti o více než 5 kg v posledním roce, vyčerpání, slabost, pomalou rychlost chůze a nízkou fyzickou aktivitu (1). Srovnáme-li prevalenci frailty u geriatrické populace se stejně starými dialyzovanými pacienty, zjistíme, že výskyt geriatrické křehkosti výrazně stoupá s věkem i se závažností CKD (1, 2) (Tab. 1). Je nezávislým rizikovým faktorem zhoršujícím mortalitu pacientů, významnějším než jiné tradiční rizikové faktory (3). Geriatrická křehkost zvyšuje riziko hospitalizace, umístění pacienta do zařízení sociální péče i riziko pádu, se všemi komplikacemi, které ho provázejí.

## Zastoupení geriatrických pacientů v pokročilých stádiích CKD a v dialyzované populaci

V důsledku stárnutí populace přibývá pacientů vysokého věku s pokročilým stupněm CKD a s přidruženými komorbiditami, kteří vstupují do dialyzační léčby (Obr. 2). Stoupá počet polymorbidních pacientů s věkem nad 75 let s omezenou funkční zdatností, pro které může být dialýza velmi zatěžující léčebnou metodou, která u nich nepřináší ve srovnání s konzervativním managementem zlepšení či udržení kvality života, ani prodloužení délky života. Diskuze na téma nezahájení dialýzy a volby konzervativní nefrologické léčby nejsou běžnou součástí nefrologické péče. Příčinou smrti u těchto pacientů bývá jiná závažná komorbidita než selhání ledvin, pacienti bývají v posledních měsících života opakovaně hospitalizováni, včetně pobytu na jednotkách intenzivní péče, bez plánu péče pro závěr života.

## Proces rozhodování o zahájení/nezahájení dialýzy a vliv dialýzy na funkční stav a kvalitu života geriatrického pacienta

Sdílené rozhodování je nezbytnou podmínkou eticky obtížných rozhodování v medicíně. Pacient, popř. jeho blízcí, jsou partnery zdravotnického týmu. Při rozhodování o léčebných a vyšetřovacích postu-

**Tab. 1.** Prevalence geriatrické křehkosti v běžné populaci a ve skupině dialyzovaných pacientů

Věková skupina	Geriatrickí pacienti	Geriatrickí dialyzovaní pacienti
60–70	3,20 %	74,20 %
70–75	5,30 %	78,10 %
75–80	9,50 %	78,10 %
>80	16,30 %	78,80 %

pech je rozhodující přání dobře edukovaného pacienta. Rozhovory o možnostech, realistických cílech léčby a preferencích pacienta je třeba zahájit včas.

## Obecně existují tyto možnosti léčby chronického selhání ledvin:

- transplantace ledvin,
- dialyzační léčba (peritonální dialýza a hemodialýza),
- konzervativní management s integrací podpůrné nefrologické péče.

Pacient by měl být srozumitelně seznámen/edukován ohledně možností léčby, ohledně výhod i rizik jednotlivých léčebných postupů.

Proces sdíleného rozhodování by měl probíhat v rámci multidisciplinárního týmu, kdy má pacient a jeho rodina možnost hovořit s nefrologem, psychologem, nutričním specialistou, sociálně zdravotním pracovníkem a ev. dalšími.

Důležité je stanovit si společně s pacientem realistické cíle. Velmi důležitá je schopnost ošetřujícího nefrologa předjímat průběh renálního onemocnění bez náhrady funkce ledvin, znát evidenci týkající se rizika zahájení dialyzační léčby ve skupině velmi starých pacientů. Nezbytná je znalost psychosociální situace pacienta. Management symptomů pokročilého CKD by měl patřit do odborného portfolia každého nefrologa. Patří sem nejen standardní nefrologická péče (maximální nefroprotektce, management anémie, metabolických poruch a minerálové dysbalance), ale s progredujícím CKD zejména chronická bolest, únava, nechutenství, svědění, syndrom neklidných nohou, úzkost, deprese a poruchy výživy. Při konzervativním řešení je důraz kladen na udržení kvality života a důsledný, poučený management obtěžujících symptomů.

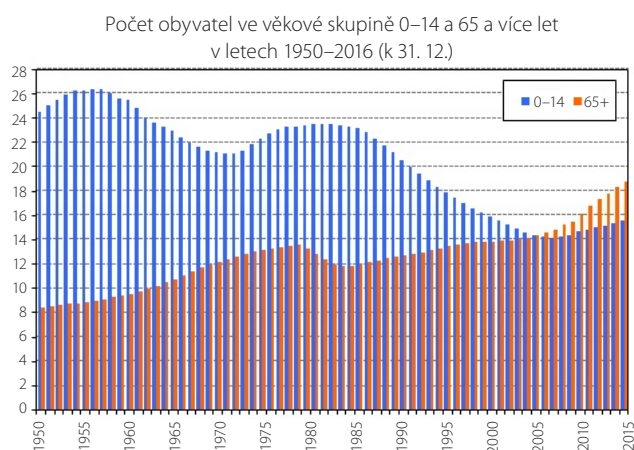
Při rozhodování o léčebném postupu u pacientů s pokročilým CKD je zásadní srovnání rizika úmrtí na jiné příčiny, než je selhání ledvin a rychlosti progresu pacientova onemocnění do terminální fáze selhání ledvin (ESRD – end stage renal disease).

U geriatrických pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří mají závažnou komorbiditu (jako např. srdeční selhání, diabetes mellitus, ischemická choroba dolních končetin a podobně), může riziko úmrtí na nerenální příčiny výrazně převážit riziko progresu jejich chronického renálního onemocnění do ESRD (5).

Dialyzační léčba obecně prodlužuje život v porovnání s konzervativním postupem, tato výhoda však mizí u geriatrických pacientů se závažnými komorbiditami, kteří mají přibližně stejné dožití při volbě konzervativního postupu jako jejich dialyzovaní vrstevníci (6).

Přibývá evidence, že při integraci paliativní péče do standardní nefrologické péče, žijí tito pacienti déle a s lepší kvalitou života. Funkční stav pacienta s pokročilým CKD s konzervativním managementem je dlouho stabilní nebo pozvolna se zhoršující, se zhoršením v posledních týdnech života. Naproti tomu u křehkých

**Obr. 1.** Demografický vývoj obyvatelstva (<https://www.czso.cz/csu/czso/podil-obyvatel-ve-vekove-skupine-0-14-a-65-a-vice-let-v-letech-1950-2016>)



geriatrických pacientů po zahájení dialýzy významným způsobem klesá funkční zdatnost a samostatnost v aktivitách denního života a vzrůstá závislost na pomoci jiných (7). Křivka funkční zdatnosti pacienta dialyzovaného je podobná tomu, co vidáme u pokročilých orgánových selhání, funkční zdatnost se progresivně zhoršuje při každé interní či infekční komplikaci.

Jsou známy četné faktory specifické pro dialýzu, které zhoršují starším pacientům kvalitu života, především nutnost dodržování režimových opatření dialyzační léčby, jako např. restrikce tekutin, stres spojený s dopravou do dialyzačního střediska, ztráta nezávislosti a významné ovlivnění psychosociálních aspektů života.

Tyto aspekty je nutné společně s pacientem opakovaně diskutovat a v procesu sdíleného rozhodování pak společně dospět k závěru o volbě nejvhodnějšího postupu pro konkrétního pacienta. Individuální přístup vede k dosažení cílů, které jsou pro pacienta relevantní, za cenu, která je pro pacienta přijatelná. Ze zkušenosti z rozhovorů se staršími polymorbidními pacienty vyplývá, že cílem často nebývá prodloužení života z každou cenu, ale jeho kvalita se zachováním důstojnosti.

## Prognózování jako pomocný nástroj při rozhodování

Z celkového počtu pacientů s CKD jenom jednotky procent dospějí v průběhu svého života až k selhání ledvin. Odhad pravděpodobnosti toho, zda právě tento pacient dospěje k selhání ledvin, je důležitý pro plánování budoucí péče a terapie.

V současné době je k dispozici již několik skórovacích nástrojů určených pro pacienty s CKD.

Patří sem **KFRE kalkulator** (<http://kidneyfailurerisk.com>), pomocí kterého můžeme odhadnout pravděpodobnost progresu renálního onemocnění do selhání ledvin v horizontu 2 a 5 let u pacienta s pokročilým chronickým onemocněním ledvin CKD 3–5. Do výpočtu pomocí online kalkulatoru zadáváme věk pacienta, pohlaví, GFR (glomerular filtration rate – hodnota glomerulární filtrace) a ACR v moči (albumin/creatinin ratio – poměr albumin/kreatinin v ranní porci moče).

U pacientů s nízkým rizikem progresu je adekvátním přístupem maximální nefroprotektice. Patří sem kontrola hypertenze, kontrola glykemie,

řešení anémie či proteinurie, klademe důraz na řešení symptomů, dostatečnou výživu, preventivní fyzickou aktivitu k udržení funkční zdatnosti.

U pacientů s vysokým rizikem progresu do ESRD je na místě podrobně s pacientem probírat možnosti náhrady funkce ledvin s ohledem na priority pacienta. U křehkých polymorbidních geriatrických pacientů je namísto zvážit konzervativní management bez zahájení dialyzační léčby, který v této skupině pacientů neznamena zkrácení života, naopak může pomoci v delším udržení funkční zdatnosti a nezávislosti.

Druhý důležitý prognostický parametr je riziko úmrtí pacienta z jiné příčiny, než je selhání ledvin. U geriatrických pacientů s pokročilým onemocněním ledvin CKD 3–5 je nejvhodnějším prognostickým nástrojem Bansal skóre, které predikuje pravděpodobnost úmrtí v nejbližších 5 letech (8). Pacienti s nízkým rizikem úmrtí v **Bansal skóre**, u kterých je ale přítomná geriatrická křehkost, mají být automaticky považováni za pacienty s vysokým rizikem.

V Bansal skóre přidělujeme body rizikovým faktorům, které zvyšují mortalitu pacientů. Rizikovými faktory jsou věk, pohlaví, rasa, eGFR, ACR, přítomnost diabetes mellitus, kouření, srdečního selhání a iktu. U nejméně rizikových pacientů s dosaženým skóre 0 je pravděpodobnost úmrtí v nejbližších 5 letech 3,87 %, u nejrizikovějších pacientů s dosaženým skóre nad 10 je to 93,7 % (9).

Další důležitý prognostický parametr je **REIN skóre**, které predikuje pravděpodobnost úmrtí v nejbližších 3 měsících po zahájení dialýzy.

V REIN skóre přidělujeme body rizikovým faktorům, které zvyšují mortalitu pacientů. Rizikovými faktory jsou věk, pohlaví, diabetes mellitus, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, ischemie mozku, dysrytmie, chronické respirační onemocnění, jaterní cirhóza, přítomnost nádorového onemocnění, přítomnost poruch chování, přítomnost poruch mobility a albuminémie. U nejméně rizikových pacientů s dosaženým skóre 0 je pravděpodobnost úmrtí v nejbližších 3 měsících po zahájení dialýzy 1,6 %, u nejrizikovějších pacientů se skóre nad 22 je to 83,5 % (9).

U geriatrických pacientů, kde riziko úmrtí v Bansal skóre je výrazně vyšší než riziko progresu do ESRD v KFRE skóre, by se terapeutické intervence měly zaměřit na maximální nefroprotektici, na zlepšení kvality života, zmírnění obtěžujících symptomů pokročilého renálního onemocnění a na plánování budoucí péče, tj. zjištění preferencí pacienta ohledně péče na konci života (kardiopulmonální resuscitace, intubace, přístrojové podpory, invazivních léčebných metod včetně dialýzy, hospitalizací, léčby na jednotce intenzivní péče a jejich případného odmítnutí).

U pacientů, kde riziko progresu do ESRD je výrazně vyšší, než riziko úmrtí z jiné příčiny, bychom měli naše rozhovory cílit na terapeutické možnosti chronického selhání ledvin. Edukace ohledně možností léčby by měla být přátelská vůči pacientovi.

Tady je velmi důležité prezentovat nestranně všechny metody volby bez ohledu na naše preference, s poctivým odhadem výhod a nevýhod u našeho konkrétního pacienta. Konzervativní nefrologická léčba by neměla být prezentována jako druhořadá možnost, ale jako relevantní alternativa k dialyzační léčbě. Individualizace péče a individualizace rizik je obzvláště důležitá u geriatrických pacientů s přítomnou křehkostí (frailty) a s vyšším počtem komorbidit.

U pacientů v predialýze je doporučeno využít k odhadu rizika časného úmrtí po zahájení dialýzy REIN skóre nebo online aplikace HD mortality predictor (<http://www.touchcalc.com/calculators/sq>).

Skórovací systémy jsou vždy pouze pomůckou, která nám umožňuje facilitovat rozhovory o cílech léčby s pacientem a jeho blízkými. Nezbytný je etický rámec, do kterého je celý proces zasazen.

## Klinický, etický a právní rámec pro rozhodování o nezahájení dialýzy (10)

Při rozhodování o zahájení či nezahájení dialýzy je zásadní vztah pacient/lékař, vzájemná důvěra a dobrá komunikace. Základním pilířem je proces sdíleného rozhodování. Jedná se o proces, nikoliv jednorázový rozhovor. Edukace má být přátelská k pacientovi, citlivě a srozumitelně ho seznámit s výhodami a nevýhodami léčebných možností a s jejich dopady na jeho každodenní život a sociální situaci.

Velmi důležitá je identifikace pacientů, kteří nebudou profitovat ze zahájení dialýzy (vysoký věk, přítomnost frailty, vysoký počet komorbidit, špatná funkční zdatnost). Velký význam má také naše schopnost odhadnout a domluvit se na časovém rámci daném odhadovanou prognózou pacienta. V případě, že pacient zvolí konzervativní management, je nutné mít plán péče s managementem symptomů jak fyzických, tak psychosociálních. Je nutné, aby fungovala také logistika plánu. Nefrolog by měl být schopen předvídat možné komplikace a pacient, popř. rodina, by měli vědět, jak mají postupovat, na koho se mohou v případě potřeby obrátit.

Nefrolog by se měl vzdělávat stran managementu symptomů, případně zajistit pacientovi přístup ke specializované paliativní péči.

Je-li pacient rozhodnut, že nechce v budoucnu zahájit dialyzační léčbu, je namístě jeho rozhodnutí právně podpořit sepsáním dříve vysloveného přání (DVP). Je důležité pacienta ujistit, že rozhodnutí může změnit a průběžně ověřovat, že dané rozhodnutí stále platí.

V případě, že pacient váhá, zda zahájit či nezahájit dialýzu, je možné se společně dohodnout na tzv. „dialýze na zkoušku“, obvykle na dobu 4–6 týdnů. Na konci tohoto intervalu společně s pacientem zhodnotíme výhody a nevýhody, které dialýza pacientovi přinesla a pacient se rozhodne, jak chce dál pokračovat.

V kontextu nezahájení dialýzy hovoříme o několika skupinách pacientů.

1. Pacienti se zachovalou rozhodovací schopností, kteří dialyzační léčbu odmítli v souladu s § 34, odst. 3 zákona o zdravotních službách.

2. Pacienti, kteří nemají zachovalou rozhodovací schopnost, ale v období, kdy je měli, dialyzační léčbu prokazatelně odmítli, nebo mají sepsané dříve vyslovené přání (DVP) dle § 36 zákona o zdravotních službách.

3. Pacienti, kteří nemají zachovalou rozhodovací schopnost, za které rozhoduje tým ošetřujících zdravotníků s hlavním zřetelem na pacientův nejlepší zájem. V rámci předchozí péče měli zdravotníci možnost seznámit se s pacientovými preferencemi a jednat v souladu s nimi. Namístě je opakovaně komunikovat a vysvětlovat situaci rodině a konzultovat rozhodnutí týmu s rodinným příslušníkem, který byl pacientem k tomu určen, příp. i další blízké osoby v souladu s § 33, odst. 1 a § 34, odst. 7 zákona o zdravotních službách.

4. U pacienta je přítomno terminální onemocnění z nerenálních příčin.

5. Pacient nedokáže při dialýze spolupracovat a předpokládají se technické komplikace po zahájení dialýzy u takového pacienta (např. těžký kognitivní deficit s psychomotorickým neklidem).

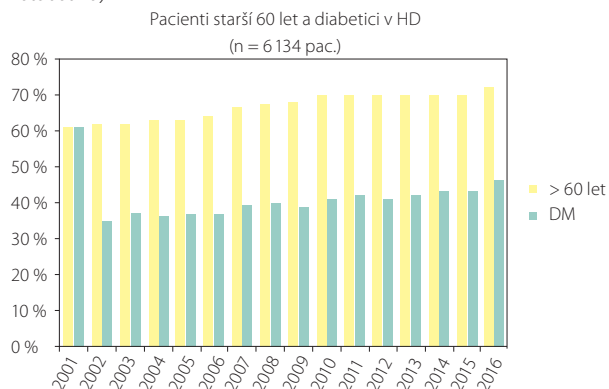
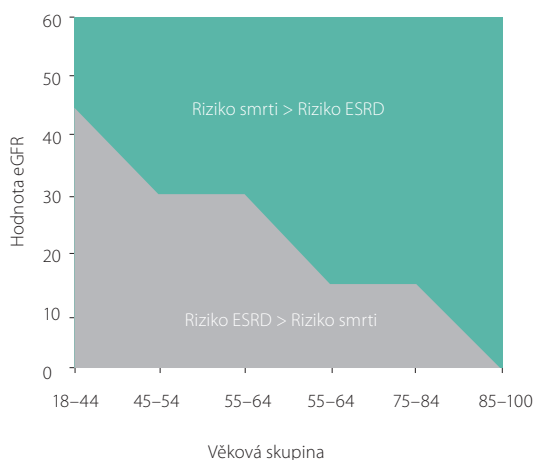
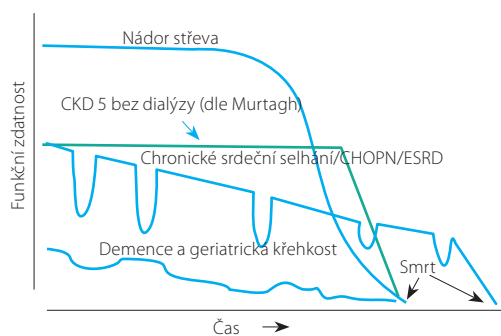
Právní rámec rozhodování o nezahájení dialýzy zcela koresponduje s právním rámcem rozhodování o poskytování jakýchkoliv jiných zdravotních služeb. Zákon o zdravotních službách stanoví, že poskytovatel zdravotních služeb je povinen poskytovat zdravotní služby na náležitě odborné úrovni (tzv. de lege artis). Náležitá odborná úroveň je definována v § 4, odst. 5 zákona o zdravotních službách jako postup podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti. Zákonná definice postupu lege artis tedy výslovně odkazuje na „pravidla vědy a uznávané medicínské postupy“. V kontextu rozhodování o nezahájení nebo nepokračování léčby představuje tento uznávaný medicínský postup mimo jiné konsenzuální stanovisko České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a České společnosti intenzivní medicíny k poskytování paliativní péče u nemocných s nezvratným orgánovým selháním (schválen představenstvem ČLK jako doporučení č. 1/2010 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli).

Konsenzuální stanovisko říká, že každý pacient má právo na poskytnutí léčby, která odpovídá jeho zdravotnímu stavu. V intenzivní medicíně je cílem zachování života a zdraví pacienta – tj. odstranění příčiny, která působí zhoršení zdravotního stavu a poskytování orgánové podpory nebo orgánové náhrady u pacientů se zvrátým orgánovým selháním, nebo s cílem zlepšení jejich klinického stavu. V okamžiku, kdy není možné tyto cíle naplnit, je třeba pacientovi poskytnout péči spočívající v tišení bolesti, dyskomfortu a strádání a uspokojování jeho fyzických, psychických, sociálních a duchovních potřeb.

Stanovisko zdůrazňuje, že u jakékoliv léčby musí lékař vždy zvažovat její reálný klinický přínos. Léčbu, u níž není předpoklad, že povede k zachráně životy pacienta, nebo zlepšení jeho klinického stavu a kde rizika komplikací převažují nad přínosem pro pacienta, je nutno považovat za léčbu marnou a neúčelnou. Taková léčba nemá být lékařem indikována a prováděna. Lékař nemá povinnost zahajovat marnou a neúčelnou léčbu nebo v ní pokračovat. Zahájení nebo pokračování marné a neúčelné léčby je postupem non lege artis stejně jako nezahájení nebo nepokračování léčby, která je indikována a měla by být poskytnuta.

Koncept marné a neúčelné léčby nicméně není mezi odbornou veřejností přijímán bez výhrad. Je totiž otázkou, do jaké míry je možné jednoznačně označit určitou léčbu za marnou a neúčelnou jednostranně z pozice lékaře, pouze na základě objektivních parametrů dané léčby. Hodnocení léčby jako marné, tj. takové, která pacienta zatěžuje zbytečným strádáním nebo rizikem komplikací, vyžaduje totiž zohlednění pacientových preferencí a jeho názoru na to, jaká pravděpodobnost úspěšnosti léčby, v kombinaci s jakými riziky, je pro něj přijatelná a jaká už ne.

Jak již bylo uvedeno, v situaci rozhodování o zahájení nebo nezahájení léčby je třeba vedle požadavku na poskytování zdravotních služeb

**Obr. 2.** Dialyzační statistika 2016 (<http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>)**Obr. 3.** Riziko úmrtí a progresu do ESRD v závislosti na věku a eGFR**Obr. 4.** Vývoj funkční zdatnosti v čase

Jean L. Holley CJASN 2012; 7: 1033–1038

na náležitě odborné úrovni zohlednit také požadavek na poskytování zdravotních služeb na základě souhlasu uděleného pacientem. Pacient má být lékařem partnerem v procesu rozhodování. Má právo, aby mu byla poskytnuta informace o jeho zdravotním stavu a navrhovaném léčebném postupu, na základě které se následně může rozhodnout, zda s léčbou vysloví nebo nevysloví souhlas, příp. zda již udělený souhlas odvolá. V případě, kdy si pacient léčbu nepřeje, lékař je povinen takové přání pacienta respektovat a léčbu nezačít. V případě, kdy pacient souhlas vyslovil, ale své přání přehodnotí a pokračování léčby odmítá, je lékař povinen i toto odvolání souhlasu respektovat. Takový přístup plně koresponduje se stanoviskem Ústavního soudu vyjádřeného v nálezu Ústavního soudu sp. zn. IV. ÚS 639/2000 z roku 2001, kde Ústavní soud říká, že „diagnóza není víc než právo, a tedy právo

pacienta nebýt léčen je silnější než povinnost lékaře léčit“. Obdobně je lékař povinen respektovat přání pacienta vyslovené předem pro případ, že pacient s ohledem na svůj zdravotní stav nebude schopen souhlasu nebo nesouhlasu vyslovit (tzv. dříve vyslovené přání), pokud jej má lékař k dispozici a nastala pacientem předvídaná situace.

V případě, že pacient s ohledem na svůj zdravotní stav nemůže rozhodovat, vyžaduje se tzv. zástupný souhlas. Zástupný souhlas může udělit osoba určená pacientem při přijetí do péče nebo v průběhu hospitalizace ve smyslu § 33, odst. 1 zákona o zdravotních službách. Pokud pacient žádnou osobu oprávněnou k udělení souhlasu neurčil, vyžaduje se souhlas manžela nebo registrovaného partnera, pokud není nebo není k zastížení, vyžaduje se souhlas rodiče, pokud není nebo není k zastížení, vyžaduje se souhlas jiné svéprávné osoby blízké (v tomto pořadí) dle § 34, odst. 7 zákona o zdravotních službách.

S ohledem na uvedené jsou základní východiska a doporučení pro praxi následující:

1. závěr lékaře o marnosti a neúčelnosti léčby má být činěn na základě jeho odborného úsudku, pro praxi lze doporučit, aby vždy, kdy je to možné, byl tento závěr činěn v rámci diskuze v lékařském konziliu,
2. je třeba si připustit, že posouzení marnosti a neúčelnosti léčby je téměř vždy zatíženo určitou mírou prognostické nejistoty, proto je třeba do rozhodovacího procesu zahrnout pacienta, aby ten mohl vyjádřit, jakou zátěž, kterou léčba a její alternativy s sebou nesou, považuje za přijatelnou a jakou již nikoliv,
3. závěr o marnosti a neúčelnosti léčby by měl být vždy, kdy je to možné, výsledkem procesu vyhodnocování činěného kontinuálně,
4. rozvaha o indikaci další léčby nebo naopak nezačínání nebo nepokračování marné a neúčelné léčby by měla být podrobně zaznamenána do zdravotnické dokumentace,
5. poskytování marné a neúčelné léčby stejně jako neposkytování léčby účelné lze vyhodnotit jako postup non lege artis, léčbu non lege artis lékař nejenže není povinen, ale nesmí poskytovat.

## Management nejčastějších symptomů ESRD (14–16)

Symptomová zátěž a kvalita života pacientů s ESRD je velmi podobná pacientům v terminální fázi onkologického onemocnění (11). Pacienti s ESRD trpí průměrně 9 obtěžujícími symptomy, z nich až polovina symptomů není řešena (12, 13). Pacienti se o svých symptomech spontánně většinou nezmiňují, proto je nutno se jich na ně cíleně ptát. Pravidelné a rutinní hodnocení symptomů by mělo být součástí standardní nefrologické péče. K monitorování vývoje symptomů v čase je vhodné používat dotazníky, validované pro pacienty s onemocněním ledvin, např. POS-renal (Patient Outcome Scale) nebo ESAS-renal (Edmonton Symptom Assessment Scale).

**Bolest** je častý symptom, příčinou jsou většinou muskuloskeletární abnormality, ale také může souviset s neuropatií, ischemickou chorobou končetin, nebo přímo s renálním onemocněním (bolest břicha u polycystické choroby ledvin, kostní bolesti u sekundární hyperparatyreózy, vaskulární kalcifikace a kožní defekty). Nejčastějším lékem pro mírnou bolest, který můžeme u těchto pacientů použít bez nutnosti redukce dávky, je paracetamol. Lékům ze skupiny

NSAID (nesteroidní antirevmatika – nonsteroid antiinflatory drugs) bychom se měli vyhnout, jednak pro nutnost udržet co nejdéle reziduální funkci ledvin, jednak pro vyšší riziko krvácivých a gastrointestinálních komplikací u pacientů s ESRD.

Na střední a silnou bolest můžeme použít **tramadol**, nebo tramadol v kombinaci s paracetamolem, ale musíme redukovat dávku a prodloužit časový interval pro podávání, neměli bychom překročit dávku 50–100 mg tramadolu maximálně 2x denně.

Pro pacienty se silnou bolestí a nutností podávání opioidů používáme přednostně **buprenorfin**, který má predominantní vylučování pomocí žlučových cest, a není u něj nutno redukovat dávku. Bezpečně můžeme také použít **fentanyl**, kde iniciální dávku je potřeba redukovat o 50 % až při GFR pod 10 ml/min. Použití **morfinu** se u pacientů s ESRD nedoporučuje, nebo jen s velkou opatrností a pečlivým monitorováním nežádoucích účinků.

Z koanalgetik, **gabapentin** a **pregabalin** se vylučují nezměněny ledvinami, proto je nutno jejich dávku snížit podle glomerulární filtrace, u pacientů s CKD 5 je doporučeno podávání 100–150 mg gabapentinu 1x denně, nebo 300 mg gabapentinu ob den, u pregabalinu 25–75 mg/den. Praxe ukazuje, že zejména u gabapentinu je nutné dávky individuálně redukovat ještě více (např. 100 mg/48–72 hod.).

**Únava** je velmi obtěžující, velmi frekventní a opomíjený symptom, který zásadním způsobem snižuje pacientům kvalitu života. V první řadě je potřeba odstranit faktory, které mohou k únavě přispívat: poruchy spánku, deficit vitamínu D, metabolickou acidózu, anémii, hyperparatyreózu, hypotyreózu, malnutrici, úzkost a depresi. Je vhodné pacienta podporovat v pravidelném aerobním cvičení a hlídat dostatečnou výživu, spolupracovat s nutričním poradcem.

**Poruchy spánku** jsou u pacientů s CKD také velmi časté, v první řadě je potřeba odstranit ovlivnitelné faktory: svědění, bolest, dušnost, úzkost, deprese, syndrom neklidných nohou a revidovat medikaci, která může k nespavosti přispívat. Z nefarmakologických postupů je důležitá spánková hygiena, vyhnout se stimulantům, jako je kofein, alkohol, nikotin ve večerních hodinách a omezit denní pospávání. Pomoci může také pravidelné cvičení. Z farmakologických postupů je možné u pacientů s CKD použít běžná Z-hypnotika či krátkodobě benzodiazepiny, z antidepresiv je možné využít sedativní efekt nízkých dávek mirtazapinu.

**Syndrom neklidných nohou** (RLS – restless leg syndrom) – etiologie není zcela jasná. Mezi možné faktory zhoršující RLS patří: anémie, deficit železa, hyperfosfatemie, antidepresiva (ze skupin SSRI, SNRI, TCA), kalciové blokátory či opioidy. Z nefarmakologických postupů může pomoci pravidelné cvičení, z farmakologických nízké dávky gabapentinu, pregabalinu (v redukováných dávkách), agonisté dopaminu, i.v. železo.

**Pruritus** – etiologie není jasná. Spolupodílející se faktory mohou být anémie, deficit železa, hyperfosfatemie, hyperkalcemie, suchost kůže, alergie či léková hypersenzitivita. Důležité jsou nefarmakologické postupy, dobrá péče o kůži, promazávání kůže neparfemovanými krémy, vyhýbání se horkým koupelím, vyhýbání se mýdlu, které může kůži vysušovat a svědění zhoršovat. Vhodné je používat volné bavlněné oblečení, na noc chladivé krémy s obsa-

**Tab. 2.** Body spojené s rizikovými faktory v rovnici mortality u CKD dle Cardiovascular Health Study

Rizikové faktory	Body
<b>Věk (roky)</b>	
70–74	0
75–79	1
80–84	2
≥ 85	4
<b>Pohlaví</b>	
Žena	0
Muž	1
<b>Rasa</b>	
Černá	0
Bílá	1
<b>eGFR (ml/min)</b>	
50–59	0
40–49	1
30–39	2
< 30	4
<b>Močový ACR (mg/g)</b>	
Ne	0
Ano	1
<b>Diabetes</b>	
Ne	1
Ano	0
<b>Kouření</b>	
Nikdy	0
Exkuřák	1
Kuřák	2
<b>Srdeční selhání</b>	
Ne	0
Ano	2
<b>Iktus</b>	
Ne	0
Ano	1

hem mentolu. Z farmakologických postupů jsou lékem první volby gabapentiny – gabapentin 50–100 mg/den, dále pupalkový olej, antihistaminika (ale pozor, 90 % uremického pruritu není histamin senzitivní) nebo UVB fototerapie.

**Nauzea a zvracení** bývají přítomny u pacientů s ESRD často, prvním krokem je nefarmakologické řešení: dobrá péče o dutinu ústní, podávání jídel v menších porcích vícekrát denně, minimalizace intenzivních vůní jídla, volné oblečení kolem krku. Nauzea a zvracení mohou být způsobeny u pacientů s ESRD parézou žaludku, diabetickou enteropatií, gastroezofageálním refluxem či zácpou, zde je lékem první volby metoclopramid 10 mg 3x denně, léky další volby jsou haloperidol 0,5–5 mg/den či domperidon 10 mg 1–2x denně. Je-li příčinou urémie, minerálová dysbalance či nežádoucí účinky léčiv (hlavně opiátů), je lékem první volby haloperidol 0,5–5 mg den, lékem další volby je levomepromazin 12,5–25 mg 1x denně. Při rezistentním zvracení je možnost použít olanzapin 2,5 mg 1–6x denně nebo ondansetron 4 mg 3x denně. CAVE haloperidol může zhoršit syndrom neklidných nohou!

**Úzkost a deprese** jsou u pacientů s ESRD asociovány se zvýšenou mortalitou, zvýšenou frekvencí hospitalizací a zvýšenou morbiditou. K nefarmakologickým postupům řešení úzkosti a deprese patří:

**Tab. 3.** Riziko 5leté mortality spojené s celkovým počtem bodů

Počet bodů	Odhadované riziko úmrtí	Cardiovascular health study		Aging, and Body Composition Study	
		Počet pacientů (%)	Počet úmrtí (%)	Počet pacientů (%)	Počet úmrtí (%)
0	3,87	2 (0,2)	0 (0)	26 (3,3)	1 (3,8)
1	5,85	23 (2,8)	2 (8,7)	91 (11,5)	7 (7,7)
2	8,82	67 (8,1)	8 (11,9)	106 (13,4)	11 (10,4)
3	13,16	127 (15,3)	20 (15,7)	150 (19,0)	12 (8,0)
4	19,42	146 (17,6)	30 (20,5)	138 (17,5)	25 (18,1)
5	28,13	138 (16,7)	47 (34,1)	129 (16,3)	17 (13,1)
6	39,66	105 (12,7)	42 (40,0)	76 (9,6)	22 (28,9)
7	53,82	87 (10,5)	43 (49,4)	29 (3,7)	9 (31,0)
8	69,33	46 (5,6)	23 (50,0)	24 (3,0)	11 (45,8)
9	83,60	39 (4,7)	29 (74,7)	14 (1,8)	6 (42,9)
≥ 10	93,70	48 (5,8)	39 (81,3)	6 (0,7)	4 (80,0)

empatický přístup a dobrá komunikace, blízkost příbuzných a sociální podpora, pravidelné cvičení, řešení reverzibilních příčin, jako jsou bolest, nespavost, pruritus. U úzkostných pacientů s CKD lze použít krátkodobě jakýkoliv benzodiazepin (nejčastěji oxazepam, alprazolam, bromazepam) s titrací dávky dle efektu, u rezistentní úzkosti lze použít antipsychotika (haloperidol, olanzapin, risperidol nebo tiapridal). Z antidepresiv jsou nejčastěji u pacientů s CKD používány zástupci skupiny SSRI (blokátory zpětného vychytávání serotoninu), např. citalopram, escitalopram, sertralin, fluoxetin a také mirtazapin.

### Včasné plánování budoucí péče jako vhodný nástroj k zajištění důstojného konce života dle přání pacienta

Pětileté přežití u pacientů s CKD 5 je 38 %, u pacientů s CKD 5 starších 65 let je to jenom 18 % (17).

Při takto vysoké mortalitě je otázka plánování budoucí péče na konci života zásadní a měli by se jí zabývat nejen nefrologové, ale také praktičtí lékaři, kteří mají tyto pacienty v péči.

Kardiopulmonální resuscitace (KPR) je vnímána pacienty jako život zachraňující postup, který by určitě podstoupili, kdyby u nich došlo k srdeční zástavě. Málomocný pacient ale ví, že ve skupině pacientů s ESRD je pravděpodobnost, že po úspěšné KPR bude propuštěn z nemocnice a přežije nejbližších 6 měsíců, nižší než 10 % (18). Také se může stát, že neurologický stav pacienta po KPR je výrazně zhoršen, nebo že je do konce po KPR závislý na trvalé ventilační podpoře. Tato stránka KPR by

se měla s pacienty s ESRD probrat, aby měli možnost se kvalifikovaně a včas rozhodnout, jestli o takovou péči stojí.

Kanadská studie ukázala, že 61 % dialyzovaných pacientů litovalo, že se pro dialýzu rozhodli, a jenom 10 % pacientů s ESRD si vybavilo diskuzi se svým ošetřujícím lékařem o preferencích v závěru života (19).

I když prognóza pacientů s ESRD i jejich symptomová zátěž je podobná jako u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, jen málokterému pacientovi s terminálním selháním ledvin se dostane paliativní nebo hospicové péče. Většina z nich umírá v nemocnici, často v poslední fázi života podstupují léčbu na jednotkách intenzivní péče, i když většina z nich by si přála zemřít doma, v hospici nebo na standardním lůžku.

Včasné plánování budoucí péče a plán ohledně podstupování invazivních léčebných strategií jim může umožnit prožít závěr života v souladu s jejich preferencemi (20). Tyto rozhovory jsou časově náročné, ale podpoří pacienty v komunikaci o těchto tématech i s jejich blízkými, kteří často v případě akutního zhoršení pacientova stavu rozhodují o směřování pacienta (volají rychlou záchrannou službu, vezou pacienta do nemocnice apod.). Poučení o možnosti sepsat DVP ohledně preferencí v závěru života umožní pacientům prožít závěr života dle jejich představ a s respektem k jejich integritě a důstojnosti.

Individualizace péče u křehkých geriatrických pacientů s pokročilým onemocněním ledvin, pečlivá komunikace a společné rozhodování jsou cestou, jak integrovat paliativní postupy do standardní nefrologické praxe a umožnit tím důstojný závěr života těchto pacientů.

### LITERATURA

- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M157.
- Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2960-2967.
- Rockwood K, Song X, Mac Knight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495.
- Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, et al. Prevalence, Severity, and Importance of Physical and Emotional Symptoms in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2487-2494.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2758-2765.
- Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: Comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1608-1614.
- Kurella Tamura M., Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1539-1547.
- Bansal N, Katz R, De Boer IH, et al. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 363-371.
- Couchoud CG, Beuscart JBR, Aldigier JC, et al. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1178-1186.
- Galla JH, Albert R, Brewer E, et al. Clinical Practice Guideline on Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1340-1342.
- Saini T, Murtagh FEM, Dupont PJ, et al. Comparative pilot study of symptoms and quality of life in cancer patients and patients with end stage renal disease. *Palliat Med* 2006; 20: 631-636.
- Yong DSP, Kwok AOL, Wong DML, et al. Symptom burden and quality of life in end-stage renal disease: A study of 179 patients on dialysis and palliative care. *Palliat Med* 2009; 23: 111-119.
- Claxton RN, Blackhall L, Weisbord SD, et al. Undertreatment of Symptoms in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 211-218.

14. O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician* 2012; 85: 705–710.
15. Davison SN, Jassal SV. Supportive care: Integration of patient-centered kidney care to manage symptoms and geriatric syndromes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1882–1891.
16. Davison SN, Levin A, Moss AH, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: Developing a roadmap to improving quality care. *Kidney International* 2015; 88: 447–459.
17. D. of K. U. & H. D. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes & Digestive & Kidney Disease USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Natl Institutes Heal Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis* 2011, 1–26.
18. Moss AH, Holley JL, Upton MB. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1238–1243.
19. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: Perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 195–204.
20. Szonowská B Paliativní péče v nefrologii. *Čas Lék Čes* 2018; 157: 25–29.

## KNIŽNÍ NOVINKY



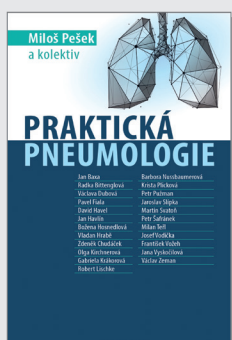
### DIABETES A SPORT, 2. AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

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 – ambulanci i nemocnici. 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

# Jaterní fibróza

Václav Šmíd

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN Praha

Jaterní fibróza je definována jako nadměrné ukládání extracelulární matrix v jaterní tkáni vedoucí ke strukturálním a funkčním změnám jater. Podkladem těchto změn je nerovnováha mezi procesy fibrogenese a fibrolýzy, která vzniká jako odpověď na chronické jaterní poškození bez ohledu na jeho etiologii. Pokročilá jaterní fibróza vede ke vzniku cirhózy se svými možnými komplikacemi – portální hypertenzí, hepatocelulárním karcinomem a jaterním selháním. Pro pacienty s chronickým jaterním onemocněním představuje rozvoj jaterní fibrózy a především její tíže klíčový prognostický faktor. Včasná diagnostika je proto z pohledu předcházení vzniku výše uvedených komplikací klíčová. Recentní pokrok v porozumění komplexním molekulárním mechanismům patogeneze jaterní fibrózy a poznání, že se jedná o proces reverzibilní, představuje slibný předpoklad k vývoji cílené protifibrotické terapie.

**Klíčová slova:** diagnostika jaterní fibrózy, extracelulární matrix, hvězdicové buňky, jaterní fibróza, terapie jaterní fibrózy.

## Liver fibrosis

Liver fibrosis is the excessive deposition of extracellular matrix in liver tissue resulting in structural and functional liver changes. The basis for these changes is the imbalance between fibrogenesis and fibrolysis, which arises in response to chronic liver damage, regardless of its aetiology. Advanced liver fibrosis leads to cirrhosis with its possible complications – portal hypertension, hepatocellular carcinoma, and liver failure. For patients with chronic liver disease, the development of liver fibrosis as well as its severity is the most important prognostic factor. Early diagnosis is a key to avoid above mentioned complications. Understanding the molecular mechanisms underlying liver fibrogenesis is fundamentally relevant to developing new antifibrotic treatments that are independent of the underlying aetiology.

**Key words:** diagnosis of liver fibrosis, extracellular matrix, hepatic stellate cells, liver fibrosis, therapy of liver fibrosis.

## Úvod

Fibróza jako obecná reakce organismu (včetně jater) na chronický inzult je zodpovědná až za 45 % úmrtí v industrializovaném světě (1). Její progresi s možným rozvojem jaterní cirhózy představuje logickou odpověď na proces hojení jaterní tkáně způsobené akutním či spíše chronickým poškozením bez ohledu na etiologii (viry, bakterie, autoimunitní onemocnění, lékové poškození, cholestáza a mnohé další) (2). Dlouhá léta byla jaterní fibróza předmětem především teoretického výzkumu ve vztahu k rozvoji jaterní cirhózy. S detailnějším pochopením patofyziologických mechanismů a rozvojem široké palety diagnostických modalit se zájem o tuto problematiku přesunul také do klinické praxe (3). Ačkoliv vznik jaterní fibrózy a následný rozvoj probíhá obvykle asymptomaticky, její včasná diagnostika se stala jedním z hlavních zájmů klinických hepatologů. Jedině tak lze včas předejít pozdním komplikacím pokročilé fibrózy, resp. cirhózy, které se zásadním způsobem podílejí na vysoké mortalitě těchto pacientů (4). Rychlost vývoje jaterní fibrózy závisí na

vyvolávající příčině a také na faktorech konkrétního jedince. Obecně však platí, že o prognóze pacientů s jakoukoli chronickou jaterní chorobou rozhoduje vznik pokročilé jaterní fibrózy. Nezbytnost detailního pochopení patogeneze a správného diagnostického algoritmu podtrhuje celosvětově vysoká prevalence jaterní cirhózy a jejích komplikací, kdy např. hepatocelulární karcinom představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorové onemocnění v celosvětovém měřítku (5). Tyto skutečnosti spolu se znalostí rizikových faktorů umocňují potřebu adekvátní strategie diagnostiky a léčby jaterní fibrózy.

## Patogeneze jaterní fibrózy

### Aktivace hvězdicových buněk a jejich přeměna v myofibroblasty

Jaterní fibróza byla dlouhá léta považována za ireverzibilní proces, jehož podkladem je nerovnováha v regulaci syntézy a degradace především

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Václav Šmíd, Ph.D., vaclav.smid@vfn.cz

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e36–e41

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2019

extracelulární matrix ve prospěch tvorby. Jejím hlavním producentem jsou aktivované myofibroblasty odvozené od portálních fibroblastů a především aktivovaných hvězdicových neboli stelátních buněk (hepatic stellate cells – HSC, Itovy buňky, fat storing cells, vitamin A storing cells), které jsou přítomny v Disseho prostorech jaterních trámčů, tedy v subendoteliálním prostoru mezi hepatocyty a sinusoidami. Jejich strategické umístění umožňuje těsnou interakci mezi výše uvedenými buňkami a imunitním systémem především ve vztahu k uvolňování cytokinů, chemokinů a regulaci angiogeneze a oxidačního stresu (6). HSC nepředstavují uniformní populaci a pomocí detailního profilování (cytoskelet, fenotyp) je lze rozřadit do jednotlivých subpopulací (7). Aktivace HSC probíhá působením mnohých faktorů a vede k jejich transformaci v myofibroblasty, resp. ve fenotyp podobný myofibroblastům (8). Tím je iniciován proces fibrogenese, který je nezbytnou součástí reparace jaterní tkáně. Samotná aktivace neboli transdiferenciace HSC sestává z několika kroků. První bývá označován jako fáze iniciace (někdy také jako fáze „předzánětlivá“ z anglického „preinflammatory phase“). Dochází při ní k bouřlivé odpovědi na celou řadu působků, především cytokinů a lokálních podnětů produkovaných jak imunitními buňkami (např. Kupfferovými buňkami), tak poškozenými buňkami jaterního parenchymu. HSC reagují na četné podněty z apoptotických hepatocytů zvyšováním exprese mRNA pro kolagen typu I, TGFβ1 a také α vláknina aktinu. Stejně tak poškození dalších buněčných elementů (buňky žlučových cest, sinusoidů, trombocytů a dalších) vede k profibrogenní odpovědi HSC (9). Kupfferovy buňky pohlcením apoptotických částí těchto buněk a následným uvolněním prozánětlivých cytokinů, růstových faktorů a reaktivních forem kyslíku prohlubují aktivaci a proliferaci HSC. Spouštění této zánětlivé a fibrogenní kaskády vede k trvalejším změnám genové exprese HSC následované změnami fenotypu HSC s přechodem do fáze perpetuace. Ta je charakterizována umocněním nastolených procesů ve vztahu k produkci prozánětlivých, profibrogenních a promitogenních podnětů, které auto-krinním i parakrinním působením vedou k výsledným trvalým změnám fenotypu HSC. Mezi klíčové oblasti změny chování HSC patří: proliferace, chemotaxe/migrace vstříc cytokinovým chemoatraktantům, fibrogenese, kontraktilita, ztráta perinukleárních depozit retinoidu a dále uvolňování chemoatraktantu z buněk imunitního systému. Výsledkem těchto změn je zvýšená akumulace extracelulární matrix (ECM), některými autory též popsána jako jizevnatá přeměna normální ECM.

Jako rezoluce (rozklad) bývá označována 3. fáze vývoje jaterní fibrózy. Jedná se o proces reparace jaterní tkáně charakterizovaný především dvěma procesy: navrácením aktivovaných HSC do klidového stavu (fenotypu) a/nebo apoptózou aktivovaných HSC. Tento složitý děj je jedním z faktorů podílejících se na extrémní regenerační schopnosti jater a vysvětluje velmi pomalý vývoj jaterní fibrózy u většiny pacientů s chronickým onemocněním jater (10).

### Extracelulární matrix a její depozice v jaterní tkáni

ECM představuje skupinu makromolekul, které vytváří vazivovou kostru jater jak za fyziologických, tak patologických podmínek. Bez ohledu na etiologii jaterního poškození se složení novotvořené ECM zásadně nemění. Její hlavní součástí jsou především tzv. fibrilární kolageny typu I a III, dále v menší míře kolageny V, VI a bazální membránový kolagen IV. Mezi další makromolekuly tvořící ECM patří nekolagenní glykoproteiny (laminin, fib-

ronektin, unulin, tenascin), proteoglykany, jejichž součástí jsou také glykosaminoglykany (chondroitin sulfát, dermatansulfát, kyselina hyaluronová) (11). Za fyziologických podmínek je poměr kolagenů I a III vyrovnaný. V průběhu jaterního poškození dochází k významným kvalitativním i kvantitativním změnám. Kolagen typu III vzniká časně, naproti tomu kolagen typu I přibývá pozdě a v cirhotických játrech představuje více než polovinu veškerého kolagenu. Výsledkem produkce těchto sloučenin je vznik fibril v intersticiu, které za fyziologických podmínek obsahuje malé množství ECM podporující správnou funkci okolních buněk především ve vztahu k transportu celé řady látek. Nadměrné ukládání ECM v těchto prostorech (iniciálně v subendoteliálních Disseho prostorech), vede k tzv. kapilarizaci sinusoid, procesu, který se zásadní měrou podílí na alteraci jaterních funkcí. Někteří autoři jej nazývají procesem jizvení a již iniciální fáze jaterní fibrózy se může manifestovat klinickými projevy jaterní insuficience (hypalbuminemie, hypoproteinemie, snížená schopnost detoxifikace, koagulopatie a dalších).

### Regulace a faktory ovlivňující fibrogenezi

Rovnováha v produkci ECM je za fyziologických podmínek přísně regulována pomocí proteáz degradujících matrix, resp. kolagen. Tyto kalcium-dependentní enzymy – rodina matrixových-metaloproteináz (MMP) – jsou produkovány HSC a specificky degradují kolageny a nekolagenní substráty. Kolagen typu I degraduje MMP-1, mezi další významné patří MMP-2, MMP-9 nebo MMP-13. Jejich aktivita je regulována tkáňovými inhibitory metaloproteináz (TIMP), které mohou během poškození jaterní tkáně významně snižovat aktivitu kolagenáz (MMP), což ve svém důsledku vede k poklesu degradace nahromaděné jizevnaté tkáně. Souhrnně tedy kolagenázová aktivita odpovídá relativnímu množství aktivovaných metaloproteináz a jejich inhibitorů. Jaterní fibróza je zcela logicky charakterizována zvýšenou aktivitou TIMP-1 a TIMP-2, což ve svém důsledku vede k akumulaci ECM. Kromě výše uvedeného je aktivita MMP dávana také do souvislosti s invazí nádorových buněk, angiogenezí a kancerogenezí. Další významnou složkou v regulaci produkce ECM jsou integriny a jejich receptory.

Zcela nezastupitelnou úlohu ve vývoji jaterní fibrózy zaujímají růstové faktory. Výsledkem jejich působení je chemotaxe a proliferace nejen buněk produkujících ECM, ale také buněk imunitního systému. Jedním z nejdůležitějších a nejsilnějších růstových faktorů je PDGF (destičkový růstový faktor; z anglického „platelet-derived growth factor“), který cestou svého dimerického transmembránového receptoru aktivuje kinázové dráhy s výslednou aktivací HSC. Indukce receptoru pro PDGF svým substrátem vede ke vzniku kontraktilního a fibrogenního fenotypu HSC a nesporně se tak podílí na rozvoji jaterní fibrózy. Dalším potentním růstovým faktorem především ve vztahu k angiogenezi je VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor; z anglického „vascular endothelial growth factor“), jehož receptory jsou prokazatelně indukované během aktivace HSC a ve svém důsledku vedou nejen k prohloubení angiogeneze, ale také se spolupodílejí na mitogenezi a uplatňují se v pozdních fázích progresu tumorózního procesu přechodem z avaskulární fáze do stádia vaskulárního. Reverzibilita jaterní fibrózy je těsně spjata s mírou jeho tzv. vyzrávání, resp. mírou zasítování (z anglického „cross-linking“). Klíčovou úlohu v tomto procesu hraje lisyloxi-dáza-2 a tkáňová transglutamináza. Výsledný charakter fibrózy, resp. tloušťka septa a menší velikost nodulů signifikantně koreluje s horší prognózou. Mezi další růstové faktory produkované HSC patří transformující růstové faktory

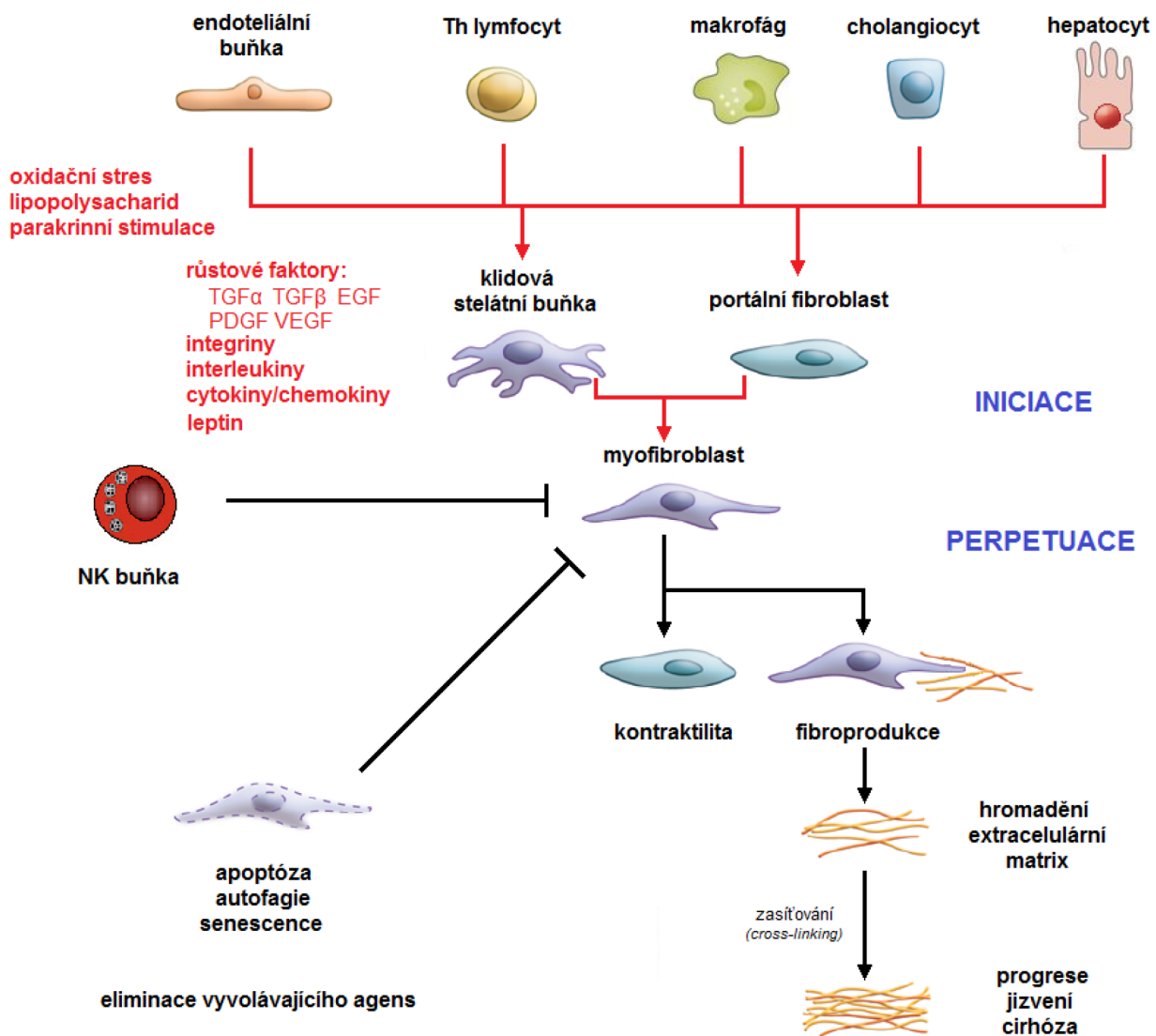
$\alpha$  a  $\beta$  („transforming growth factor“, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ ) a epidermální růstový faktor („epidermal growth factor“ – EGF), které navíc autokrinně stimulují proliferaci HSC a vytváří tak *circulus vitiosus*. TGF $\beta$  parakrinně ovlivňuje také proliferaci hepatocytů. Fibrogenézi stimuluje též trombin přímou stimulací proliferace HSC a produkcí chemotaktického proteinu-1, který zvyšuje proliferaci HSC a působí chemotakticky na monocyty. Během chronického poškození jater dochází ke zvýšení produkce fibroblastového růstového faktoru, který se podílí na fibrogenézi a také ovlivňuje činnost hepatocytů.

Jaterní poškození podporuje zkracování telomer, které je typické pro jaterní fibrózu, a především její progresi do jaterní cirhózy s následným vznikem hepatocelulárního karcinomu. Telomery jako sekvence DNA stabilizující chromozomy a tím brání rozvoji odpovědi DNA na poškození, představují jeden z typických znaků premaligních buněk. Adipokiny, především leptin, který vykazuje jednoznačně profibrogenní účinky na HSC zvyšováním uvolňování TGF $\beta$  a také snížením exprese PPAR $\gamma$  (receptor  $\gamma$  aktivovaný peroxizomový-

mi proliferátory), je velmi potentním antifibrogenním nukleárním receptorem HSC. Mezi další nukleární receptory podílející se na patogenezi jaterní fibrózy patří: farnesoid X receptor (FXR), vitamin D receptor (VDR) a také liver X receptor (LXR). Jejich heterogenní účinek ve svém důsledku vykazuje na četných experimentálních modelech významnou antifibrotickou aktivitu.

Ve vývoji jaterní fibrózy mají nezastupitelnou úlohu také buňky imunitního systému. Chronické jaterní poškození je charakterizováno zvýšenou produkcí chemokinů, tedy malých cytokinů s chemotaktickým účinkem. Jejich akumulace díky rezidentním i migrujícím buňkám řídí infiltraci tkáně imunitními a kmenovými buňkami a současně podporuje proliferaci rezidentních buněk – především HSC, hepatocytů a buněk endotelálních. Chemokiny dále podporují migraci fibrogenních buněk na místo poškození. Samotné HSC mají celou řadu receptorů pro chemokiny a kromě jejich aktivace zahrnující migraci, proliferaci, syntézu kolagenu a produkci ROS, mají chemokiny také vliv na další

**Obr. 1.** Schéma vývoje jaterní fibrózy



Klíčovou roli ve vývoji jaterní fibrózy zaujímá tzv. aktivace hepatálních hvězdicových (stelátních) buněk (HSC), což ve svém důsledku vede k jejich transformaci ve fibrogenní myofibroblasty. Samotná aktivace HSC je značně komplexní a heterogenní proces odvíjející se mj. od charakteru agens jaterního poškození. Obecně aktivace zahrnuje proliferaci, kontraktilitu, fibrogenézi, chemotaxi a také chemoatrakci buněk imunitního systému. Všechny tyto děje vyúsťují v prohloubení míry fibrotizace jaterní tkáně s rizikem rozvoje jaterní cirhózy. Terapeutickým cílem je nastolení regrese jaterní fibrózy redukcí aktivace HSC, urychlením buněčného stárnutí HSC a/nebo apoptózou HSC. EGF – epidermální růstový faktor, HSC – hepatální stelátní buňka, PDGF – destičkový růstový faktor, TGF – transformující růstový faktor, VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor

produkcí cytokinů v samotných HSC. Na eliminaci aktivovaných HSC se významně podílí také NK buňky (z anglického „natural killer“). Jejich aktivace interferonem  $\gamma$  má nejen prokazatelný antifibrotický, ale také protinádorový účinek. NK buňky navíc spolu s Kupfferovými buňkami indukují apoptózu aktivovaných HSC in vitro a také in vivo (12).

Jedním z klíčových faktorů ve vývoji jaterní fibrózy je perzistence vyvolávajícího agens. V současné době není exaktně definován „point of no return“, tedy okamžik, od něhož je pokročilá jaterní fibróza, resp. cirhóza, již považována za zcela ireverzibilní. Obecně bývá za tento bod označována jaterní cirhóza s noduly, rozvinutou portální hypertenzí a počínajícím jaterním selháním. Stadia předcházející výše uvedenému jsou považována za reverzibilní především v případech, kdy je odstraněna vyvolávající příčina, nebo po dosažení její plné kontroly. Četné studie především ve vztahu regrese jaterní fibrózy a terapie chronické hepatitidy B a C poukazují na překvapující míru regenerace jaterní tkáně po splnění výše uvedené podmínky.

## Diagnostika jaterní fibrózy

Potřeba přesné diagnostiky jaterní fibrózy vychází především z celosvětově vzrůstající incidence chronických jaterních onemocnění a také z faktu, že jaterní fibróza je proces nepochybně reverzibilní. Ve světle těchto poznatků se do popředí dostává potřeba monitorace vývoje jaterní fibrózy v čase a také evaluace efektu zvolené terapie. V tomto pohledu ztrácí své výsadní postavení jaterní biopsie, která byla ještě do nedávné doby považována za zlatý standard v hodnocení tíže jaterní fibrózy. Kromě její ceny, velikosti odebrané tkáně (asi jedna padesátitisícina jater) a rizikovitosti (13), je její opakované využití především ve vztahu k hodnocení efektu terapie přinejmenším problematické.

Hodnocení stupně fibrózy na základě histologického vyšetření bylo nejpodrobněji vypracováno u chronických virových hepatitid (především hepatitidy C). V současné době se používají celkem 3 schémata založená na histologickém zhodnocení (Ishak, Metavir, Desme/Scheur), která hodnotí jednak stupeň fibrotizace (F0-F4; nejnižší stupeň znamená absenci fibrózy, nejvyšší stupeň jaterní cirhózy), jednak stupeň zánětlivé infiltrace. Tato schémata nelze jednoduše použít při hodnocení fibrózy u jaterních chorob jiné etiologie. K histologickému hodnocení tíže nealkoholového poškození jater při steatóze (NAFLD) se používá tzv. NAS score, jehož součástí je také hodnocení míry fibrotizace (celkem se hodnotí 4 oblasti – míra steatózy, zánětlivé změny, tzv. ballooning hepatocytů a fibróza) (14).

Výše uvedené skutečnosti týkající se problematiky jaterní biopsie vedly k úvahám a následně i praktickému využití neinvazivních postupů v detekci jaterní fibrózy případně cirhózy (15). V současné době se do popředí dostávají 2 velké skupiny metod – sérové/klinické markery a zobrazovací metody, především pak jaterní elastografie. Nejvíce zkušeností je s využitím metod založených na měření elasticity jaterní tkáně, konkrétně SWE (Shear Wave elastografie), ARFI® (Acoustic Radiation Force Impulse) a FibroScan®, o nichž detailněji pojednává recentní článek uveřejněný ve Vnitřním lékařství (Dvořák K. Vnitř Lek 2019, (65)9). Druhou skupinou jsou biochemická a klinická vyšetření spočívající v tomto případě v hodnocení přímých nebo nepřímých markerů jaterní fibrózy, tedy takové, které se přímo nebo nepřímo podílejí na tvorbě ECM. Nejjednodušším je poměr AST/ALT, který, pakliže je větší než 1, predikuje pokročilou fibrózu

(16). Obecně jsou v detekci přesnější tzv. indexy, mezi něž patří BARD score, APRI, FIB-4 nebo NAFLD fibrosis score. Jednoduchý je tzv. „ALT to Platelets Ratio Index“ (APRI), který je využíván u virových hepatitid (17). Skóre FIB-4 kombinuje ALT, AST, počet trombocytů a věk (18). Původně bylo definováno pro pacienty s koinfekcí HCV a HIV, následně bylo validováno také pro NAFLD. Přímou pro tyto pacienty pak bylo vyvinuto NAFLD fibrosis score, kombinující věk, BMI, glykemii, trombocyty, albumin a poměr AST/ALT, které vykazuje velkou přesnost v detekci pokročilé fibrózy (<http://www.naflscore.com>) (19). Komerčně dostupný je pak např. FibroTest®, který je spolu s APRI asi nejvíce validovaným testem.

Přímé markery fibrózy jsou založeny na sérové detekci parametrů přímo se podílejících na procesu fibrotizace. Jedná se např. o kyselinu hyaluronovou, TIMP-1 či N-terminální peptid prokolagenu III (PIIINP). Většinou jsou dostupné komerčně jako HepaScore® (20), nebo Enhanced Liver Fibrosis Score (ELF®) (21), které prokazuje velmi dobré výsledky v detekci pokročilé fibrózy u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH) a lze jej využít u jaterních chorob různé etiologie. S velkou přesností (92 %) také může přítomnost významné fibrózy vyloučit.

Lze shrnout, že metody neinvazivní diagnostiky jaterní fibrózy jsou již validovány na rozsáhlých souborech pacientů a jejich nespornou výhodou je bezpečnost, neinvazivita a možnost opakovaní vyšetření v čase. Dominantní roli hrají elastografické metody a markery fibrózy, z nichž ty patentované, resp. složitější, vykazují vyšší přesnost v detekci pokročilé fibrózy. Na druhou stranu však jednodušší testy můžeme využít zadarmo, kdykoli a velmi rychle. Je nezpochybnitelné, že se neinvazivní metody diagnostiky jaterní fibrózy za poslední roky staly klíčovou modalitou v péči o pacienty s chronickým jaterním onemocněním.

## Možnosti antifibrotické terapie

Ačkoli procesy fibrogenese a regrese fibrózy představují vysoce komplexní a do jisté míry heterogenní děje, detailní objasnění dysregulace HSC na molekulární úrovni přináší nové terapeutické možnosti a strategie léčby pacientů s chronickými jaterními onemocněními. Aktuálně probíhá celá řada studií, které přinášejí velmi slibné výsledky stran efektu přímé antifibrotické léčby. Nadále však platí, že u většiny chronických jaterních chorob je hlavním předpokladem úspěšné léčby odstranění základního vyvolávajícího agens s možností přesné a opakované monitorace vývoje jaterní fibrózy v čase (22).

Terminace chronického jaterního poškození je spojena s odstraněním patologického prozánětlivého prostředí a ztrátou aktivovaných HSC. Deaktivace a/nebo redukce HSC s profibrogenním fenotypem proto představuje účinnou terapeutickou modalitu bez ohledu na vyvolávající agens. V teoretickém výzkumu se pracuje především se 2 přístupy:

1. navození nefibrogenního stavu HSC např. indukci senescence (stárnutí) HSC nebo pomocí ektopického transkripčního přeprogramování HSC do buněk charakteru hepatocytů bez fibrogenního potenciálu a
2. přímá indukce smrti HSC, které jsou ve svém aktivovaném stavu velmi rezistentní k signálům vedoucím k iniciaci buněčné smrti.

Mezi potencionální léčebné modalitty patří např. agonisté PPAR $\alpha$ , agonisté farnesoid X receptoru, nebo blokátory chemokinových recep-

torů. Účinnou terapeutickou možností by mohlo představovat navození vnímavosti k signálním kaskádám buněčné smrti (např. NF- $\kappa$ B inhibitory nebo proteázovými inhibitory). Jako velmi slibné se jeví využití aktivace NK buněk nebo multikinázového inhibitoru sorafenibu, který indukuje autofagii a apoptózu HSC pomocí signální dráhy JNK/Akt (23).

Další potencionální léčebný přístup představuje indukce degradace ECM, jehož atraktivita spočívá v potencionálním ovlivnění již vyvinuté jaterní fibrózy. K těmto modalitám bývá řazena genová léčba ovlivňující MMP, zabránění upregulace TIMP-1 a TIMP-2 v průběhu aktivace HSC, resp. přímá inhibice TIMP. Dále antagonizace enzymů (lysoxidáza-2) zodpovědných za tzv. zasítování ECM, což ve svém důsledku vede ke snížení odolnosti ECM k degradaci.

Pro klinickou praxi léčby jaterní fibrózy máme k dispozici nejsilnější soubor dat týkající se terapie chronické infekce virem hepatitidy B a C. Tyto viry, resp. jejich geny a proteiny, přímo i nepřímo indukují aktivaci HSC. Ačkoli virus hepatitidy C nemůže přímo infikovat HSC, jeho proteiny (jaderné i nestrukturální) přímo v HSC indukují zánět a profibrogenní dráhy. Dále nepřímo cestou růstových faktorů (PDGF, TGF), interleukinů a dalších působků stimulují buňky imunitního systému (např. vyzráváním monocytů v makrofágy) a ty dále svým působením prohlubují míru aktivace HSC. Naproti tomu virus hepatitidy B, přesněji jeho e antigen, přímo indukují aktivaci a proliferaci HSC. Vzhledem k výše uvedenému je zřejmé, že přímá protivirová terapie představuje u hepatitidy B a C hlavní léčebnou modalitu. Tuto skutečnost umocňují rozsáhlé studie prokazující:

1. signifikantní míru regrese fibrózy po zahájení protivirové terapie (např. tenofovir v léčbě HBV infekce vedl k regresi fibrózy u 91 % pacientů (24),
2. významné zlepšení prognózy pacientů, u kterých dojde k regresi fibrózy po eliminaci HCV ve srovnání s pacienty bez známek regrese fibrózy.

Klinického významu nabývá nejčastější chronické jaterní onemocnění současnosti – NAFLD. S celosvětově stoupající incidencí obezity, metabolického syndromu a tudíž NAFLD, stoupá také počet pacientů s pokročilým stadiem této nemoci – NASH. S ní je úzce asociován rozvoj jaterní fibrózy. I přes intenzivní úsilí neexistuje v současné době účinná farmakoterapie tohoto onemocnění a hlavní léčebnou modalitou zůstává změna životního stylu zahrnující změnu dietních návyků, omezení sedavého způsobu života a zvýšení fyzické aktivity. Ačkoli existují přesvědčivé důkazy potvrzující efekt těchto opatření nejen na sledované parametry tíže NAFLD, ale také na regresi jaterní fibrózy, největším problémem zůstává nízká míra compliance pacientů ve vztahu k dlouhodobému udržení těchto opatření (déle než 12 měsíců) (25). Účinné se v tomto ohledu jeví bariatrické výkony, které lze však oprávněně aplikovat pouze u malé, předem definované části pacientů s pokročilým NAFLD. Mezi nejslibnější preparáty určené k terapii pokročilé NASH s fibrózou, u nichž probíhá fáze 3 klinického výzkumu, patří cenicriviroc (antagonista chemokinových receptorů 2/5, studie

AURORA), elafibranor (PPAR $\alpha$  antagonist, studie RESOLVE-IT), obeticholová kyselina (FXR agonista, studie REGENERATE a REVERSE) nebo selonsertib (inhibitor proteinkinázy ASK1; studie STELLAR3, 4). Lze shrnout, že oproti pacientům s virovými hepatitidami budou v budoucnu pacienti s NAFLD velmi pravděpodobně kandidáty antifibrotické léčby.

Četné studie se dále zabývaly efektem modulace (pro)zánětlivé odpovědi jaterní tkáně na chronické jaterní poškození. Signifikantní efekt v regulaci míry oxidačního stresu byl pozorován např. u vitamínu E, u něž však vyšší dávky vedly k některým nežádoucím účinkům. Dále byl prokázán pozitivní efekt quercetinu nebo resveratrolu, vykazující inhibici HSC. Protifibrotický efekt flavonoidů byl rovněž přičítán zejména jejich antioxidačnímu působení. I přes tyto slibné výsledky nedošlo k rozsáhlejší aplikaci antioxidantů do klinické praxe v péči o pacienty s pokročilým chronickým jaterním onemocněním (26).

## Budoucnost terapie jaterní fibrózy

Výsledky přímé protivirové terapie jasně prokázaly, že játra mají extrémní schopnost regenerace mj. ve vztahu k resorpci fibrózy. Detailní poznání patogeneze jaterní fibrózy především ve vztahu k dysregulaci intracelulárních a intercelulárních signálů, epigenetickým změnám a buněčným odpovědím na stres představuje potencionální cíle terapie ve smyslu ovlivnění činnosti HSC. Lze očekávat, že se v nejbližší době staneme svědky rozvoje přímé protifibrotické terapie, která může představovat zlom v péči o pacienty s chronickými jaterními onemocněními.

## Zkratky

- ECM – extracelulární matrix
- HSC – jaterní hvězdčicová (stelární) buňka (hepatic stellate cell)
- MMP – matrixová-metaloproteináza
- NAFLD – nealkoholové postižení jater při steatóze (non-alcoholic fatty liver disease)
- NASH – nealkoholová steatohepatitida (non-alcoholic steatohepatitis)
- PDGF – destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor)
- PPAR $\gamma$  – receptor  $\gamma$  aktivovaný peroxisomovými proliferátory
- TGF – transformující růstový faktor (transforming growth factor)
- TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz
- TNF $\alpha$  – faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)
- VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

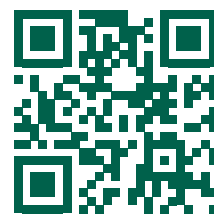
*Práce byla podpořena granty MZ ČR – RVO (VFN 00064165) a SVV 260524/2020.*

## LITERATURA

1. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.
2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–218.
3. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: (Suppl. 1): S38-S53.
4. van der Meer AJ, et al. Reliable prediction of clinical outcome in patients with chronic HCV infection and compensated advanced hepatic fibrosis: a validated model using objective and readily available clinical parameters. *Gut* 2015; 64: 322–331.
5. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–1761.
6. De Leeuw AM, Brouwer A, Knook DL. Sinusoidal endothelial cells of the liver: fine structure and function in relation to age. *J Electron Microscop Tech* 1990; 14: 218–236.
7. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311–335.
8. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195–206.

9. Canbay A, et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest* 2003; 83: 655–663.
10. Kocabayoglu P, Friedman SL. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 217–230.
11. Schuppan D, et al. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 351–372.
12. Trautwein C, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: (1 Suppl): S15–S24.
13. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 475–485.
14. Kleiner DE, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
15. Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1711–1720.
16. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362.
17. Wai CT, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526.
18. Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32–36.
19. Angulo P, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–854.
20. Guechot J, et al. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 86–91.
21. Guha IN, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455–460.
22. Bansal MB, Chamroonkul N. Antifibrotics in liver disease: are we getting closer to clinical use? *Hepatology* 2018; in press; online <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9897-3>.
23. Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 391–417.
24. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468–475.
25. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67: 829–846.
26. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887–1901.

# Navštivte nový web časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína



[www.aimjournal.cz](http://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**  
**systemu** pro autory, recenzenty,  
redakční radu



## INFORMACE PRO PŘEDPLATITELE

K aktuálním článkům v pdf se dostanete pouze jako předplatitelé  
pomocí přihlašovacích údajů **JMÉNO: predplatne HESLO: aimjournal**

# Jsou změny krevního obrazu použitelným ukazatelem velikosti dávky azathioprinu?

Vladimír Kojecký<sup>1</sup>, Jan Matouš<sup>2</sup>, Zdena Zádorová<sup>2</sup>, Bohuslav Kianička<sup>3</sup>, Aleš Hep<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interní oddělení Krajské nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, LF MU Brno

<sup>2</sup>II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

<sup>3</sup>II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

<sup>4</sup>Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

**Úvod:** Hladinu 6-thioguanin nukleotidu (6-TGN), metabolitu azathioprinu (AZA), lze využít k posouzení dostatečnosti dávky. Vyšetření 6-TGN není běžně dostupné. Cílem práce bylo určit, zda změny krevního obrazu také korelují s dávkou AZA a lze je použít k odhadu její dostatečnosti (MCV > 6 fl) místo vyšetření 6-TGN. **Metody:** Retrospektivní, multicentrické sledování u osob s idiopatickými střevními záněty, léčených azathioprinem. Zaznamenány byly demografické údaje, počet leukocytů, trombocytů, objem erytrocytů (MCV) a trombocytů (MPV), dávka azathioprinu a aktivita zánětu ve 3., 6. a 12. měsíci léčby, přítomnost sideropenie. **Výsledky:** Hodnoceno bylo 103 osob. Pro zvětšení MCV o 6 fl je potřebná dávka AZA větší než 2 mg/kg ( $p = 0,04$ ). K nárůstu dojde do 165 dní (95% CI; 154–181 dní,  $p = 0,002$ ). Sideropenie nemá na změnu MCV vliv. Během léčby AZA klesá počet leukocytů (do 3. měsíce) i trombocytů ( $p < 0,001$ ). Změna jejich počtu i MPV, se změnou MCV nekoreluje a není ovlivněna ani aktivitou zánětu. **Závěr:** Při léčbě AZA má význam pouze sledování dynamiky MCV (> 6 fl do 6 měsíců). Změny počtu leukocytů, trombocytů a jejich objemu, nelze pro hodnocení ev. dostatečnosti dávky použít. Sideropenie nemá na dynamiku MCV vliv.

**Klíčová slova:** azathioprin, idiopatické střevní záněty, krevní obraz.

## Are changes in the blood count clinically useful marker of azathioprine dose?

**Introduction:** The 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) level, may be used to estimate dose-adequacy of azathioprine (AZA) therapy. 6-TGN test is not commercially available. The aim of the study was to determine whether a blood cell changes correlate also with the dose of AZA and may serve as a predictor of the dose adequacy (for MCV > 6 fl). **Methods:** Retrospective, multicentre study in subjects with IBD treated with azathioprine. Demographic data, leukocyte, platelet counts, erythrocyte (MCV) and thrombocyte (MPV) volume, azathioprine dose, inflammatory activity in the 3rd, 6th and 12<sup>th</sup> months of treatment and presence of sideropenia were recorded. **Results:** 103 subjects analysed. To increase the MCV by 6 fl, the AZA dose above 2 mg/kg is needed ( $p = 0.04$ ). The MCV increases within 165 days (95% CI, 154–181 days,  $p = 0.002$ ). Sideropenia has no impact on the MCV change. Number of leukocytes and thrombocytes decreases during treatment ( $p < 0.001$ ). Change in their number as well as MPV, does not correlate with MCV change and is not affected by activity of the inflammation. **Conclusion:** The MCV dynamics (> 6 fl within 6 months) is the only relevant indicator during AZA treatment. Changes in the number of leukocytes, platelets and their volume can not be used to assess the sufficiency of the AZA dose. Sideropenia has no impact on the dynamics of MCV.

**Key words:** azathioprine, blood test monitoring, inflammatory bowel diseases.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D., kojecky@bnzlin.cz

Interní oddělení Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(4): e42–e45

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019

## Úvod

Azathioprin (AZA) je používán jako imunomodulátor v léčbě řady autoimunitních onemocnění. Jde o proléčivo, které se dále metabolizuje přes merkaptopurinové nukleotidy na 6-thioguanin nukleotid (6-TGN), vlastní nosič účinku AZA. Část metabolitů je během konverze inaktivována na 6-metylmerkaptopurin a kyselinu 6-thiomočovou. Míra metabolizace AZA je individuálně odlišná a množství vzniklého 6-TGN je variabilní. Bylo navrženo, aby se dostatečnost dávky AZA posuzovala podle dosažené hladiny 6-TGN v erytrocytech (1). Vyšetření koncentrace 6-TGN se běžně neprovádí a pro rutinní kontroly je proto nepoužitelné. Podávání AZA provází změny počtu leukocytů, trombocytů a především objemu erytrocytu (2). Je otázkou, do jaké míry lze znalost hladiny 6-TGN nahradit průběžným sledováním vybraných změn krevního obrazu. Na některé ukazatele mají vliv dalšími faktory, jako je vlastní aktivita zánětu nebo sideropenie, které mohou výsledné působení AZA modifikovat. Cílem práce bylo určit, zda lze dostatečnou výši dávky AZA, posoudit pouze na základě změn v krevním obraze.

## Cíle práce

Zvýšení středního objemu erytrocytů (MCV) o 6–8 fl se považuje za ukazatel, který by mohl odpovídat dosažení terapeutické hladiny 6-TGN ( $> 235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ ) (2). Za indikátor dostatečné dávky AZA jsme proto považovali změnu  $\text{MCV} \geq 6 \text{ fl}$ .

Primárním cílem práce bylo určení dávky AZA a doby, potřebné pro zvětšení MCV o 6 fl a více.

Sekundárním cílem bylo zjištění, zda lze k posouzení dostatečnosti dávky použít změny počtu trombocytů, leukocytů, objemu trombocytů, zda má vliv sideropenie a aktivita střevního zánětu.

## Soubor pacientů a metodika

Retrospektivní, multicentrické sledování. Do sledování byli zařazeni pacienti s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, ve věku 18–60 let, sledovaní v gastroenterologické ambulanci Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně a na II. interní klinice 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha. Vybrány byly osoby, u nichž jsme byli schopni dohledat ve zdravotnické databázi údaje o prvních 12 měsících léčby azathioprinem. Data byla zaznamenána anonymně a s písemným souhlasem pacientů.

## Vylučující kritéria

Ze sběru dat jsme vyloučili osoby, u nichž byla léčba AZA v prvních 12 měsících přerušena, ukončena, případně u nich byla dávka AZA redukována. Dále byly vyloučeny osoby s anamnézou jakéhokoliv operačního výkonu, významného krvácení ve sledovaném intervalu, osoby léčené vitaminem B12, foláty, látkami ovlivňujícími počty leukocytů a trombocytů a ty, které dostaly transfuze. Dále byli vyloučeni gravidní, nemocní s jinými závažnými chorobami (jaterní, kardiální, renální) nebo abúzem alkoholu.

## Sběr dat

Zaznamenali jsme věk, hmotnost, pohlaví, typ střevního zánětu, dávku AZA, hladinu CRP, aktivitu střevního zánětu, přítomnost sideropenie (podle hladiny železa, ferritinu, transferinu nebo vazebné kapacity

**Tab. 1.** Základní charakteristika souboru

Žena (n %)	57 (55,3)
Věk (roky)	41,6 ± 15,5
Hmotnost (kg)	73,49 ± 16,8
Crohnova choroba (n %)	76 (73,8)
Aktivní na počátku (n %)	58 (56,3)
Dávka AZA (mg/kg)	1,9 ± 0,4
CRP (mg/l)	13,3 ± 17,6

CRP – C reaktivní protein, AZA – azathioprin

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) nebo absolutní (relativní četnost)

transferinu), MCV, počet leukocytů, trombocytů a střední objem trombocytů (MPV), před zahájením léčby, dále ve 3., 6. a 12. měsíci podávání. Diferenciální krevní obraz nebyl u dostatečného počtu osob dispozici, proto jiné parametry (např. počet lymfocytů) sledovány nebyly. Za aktivní jsme považovali zánět s CDAI indexem nad 150 nebo Mayo skóre 3 a více, případně stav, kdy byla aktivita zánětu zjištěna endoskopicky nebo zobrazovacími metodami.

## Statistická analýza

Kvantitativní proměnné byly analyzovány za pomoci párového T testu/Wilcoxonova testu nebo nepárového T testu/Mann Whitney testu, dle normality dat. K hodnocení vztahů mezi proměnnými bylo použito ROC analýzy, jednorozměrného a vícerozměrného lineárního regresního modelu. Za významné jsme považovali hodnoty  $p \leq 0,05$ .

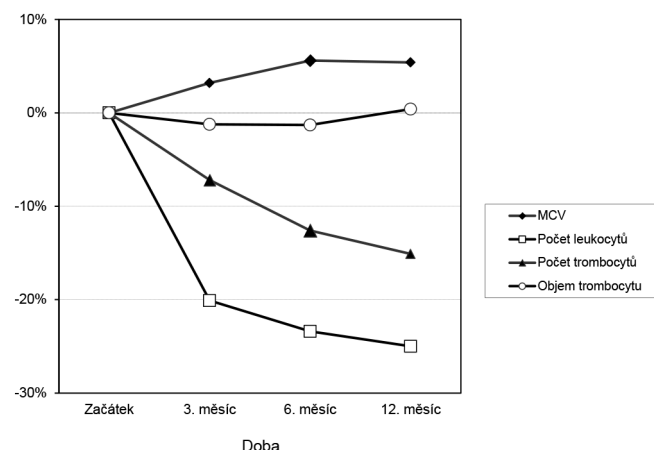
## Výsledky

K dispozici byly údaje od 118 osob. Z analýzy byla pro nekompletnost nebo odlehle hodnoty vyřazena data 15 subjektů. Analyzováno bylo celkem 103 subjektů.

Základní demografické údaje jsou uvedeny v Tab. 1.

Průměrná dávka azathioprinu se od 3. měsíce sledování neměnila ( $132,6 \pm 35,4 \text{ mg}$  a  $137,1 \pm 34,4 \text{ mg}$  ve 12. měsíci). MCV se zvětšoval v prvních 6 měsících podávání AZA ( $p < 0,001$ ) a dále se neměnil. Počet leukocytů klesl na stabilní hodnotu během prvních 3 měsíců ( $p = 0,001$ ), počet trombocytů se snižoval po celých 12 měsících ( $p < 0,001$ ). Střední objem trombocytů byl během sledování stacionární (Tab. 2 a Graf 1).

**Graf 1.** Změny krevního obrazu v průběhu léčby azathioprinem  
Relativní změna



MCV – střední objem erytrocytu

**Tab. 2.** Změny krevního obrazu v průběhu léčby azathioprinem

	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	p
MCV (fl)	86,7 ± 5,9	88,7 ± 11,1	91,8 ± 7,3	91,7 ± 7,3	< 0,001a
Leukocyty (x 10 <sup>9</sup> /l)	9,6 ± 7,6	6,7 ± 2,0	6,4 ± 2,2	6,3 ± 2,0	0,001b
Trombocyty (x 10 <sup>9</sup> /l)	300,1 ± 90,9	280,5 ± 82,6	265,2 ± 83,7	251,5 ± 73,4	< 0,001c
Objem trombocytu (fl)	9,5 ± 1,4	9,4 ± 1,4	9,4 ± 1,4	9,7 ± 1,5	NS

*p* ≤ 0,05 – významné

MCV – střední objem erytrocytu

a) rozdíl počátek vs. 6. měsíc

b) rozdíl počátek vs. 3. měsíc

c) rozdíl počátek vs. 12. měsíc

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (směrodatná odchylka) nebo absolutní (relativní četnost)

## Primární cíl

Ke zvětšení MCV o 6 fl došlo v 6. měsíci u 37 osob (35,9 %). Dávka AZA potřebná k dosažení této změny MCV je větší než 2,0 mg/kg (95% CI; 1,2–2,3, *p* = 0,044, AUC 0,62). Doba do nárůstu MCV o 6 fl je 165 dní (95% CI; 154–181 dní, *p* = 0,002, AUC 0,64).

## Sekundární cíl

Nepodařilo se nám nalézt hraniční hodnotu pro změnu počtu leukocytů (ve 3. měsíci) ani trombocytů (12. měsíc), která je spojená se zvýšením MCV nad 6 fl. MPV se během doby nezměnil, spojitosti proto nebyly analyzovány.

Při multifaktoriální analýze jsme nenalezli asociaci mezi změnou MCV, počtem trombocytů (ve 12. měsíci), leukocytů (3. měsíc) ani žádným ze sledovaných faktorů (věk, pohlaví, typ střevního zánětu, hladina CRP, aktivita střevního zánětu). Na velikost změny MCV neměla vliv ani sideropenie. Počet leukocytů a trombocytů nekoreloval s aktivitou zánětu, hladinou CRP nebo dávkou AZA.

## Diskuze

Thioguaninové nukleotidy jsou vlastní účinnou látkou při léčbě AZA. Působí jako purinový antagonisté, kdy mají cytotoxické a imunosupresivní působení, které terapeuticky využíváme. AZA je asi z 80 % konvertován na 6 merkaptopurin (6-MP) (3). 6-MP se působením hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy mění na 6-TGN. Xantinoxidáza a thiopurin-metyltransferáza (TPMT) pak konvertují 6-MP a 6-TGN na neúčinné látky. Množství vznikajícího 6-TGN je individuálně velmi variabilní a závislé na aktivitě všech enzymů metabolické kaskády. Největší vliv na hladiny 6-TGN má katabolismus cestou TPMT. TPMT je enzymem s významným genovým polymorfismem. U asi 1/10 populace je jeho aktivita nízká, spojená s rizikem překročení toxických hladin 6-TGN i při běžném dávkování. U 80 % populace je aktivita enzymu normální. Zbývající desetina osob má aktivitu enzymu velmi vysokou (1) a koncentrace 6-TGN pak nedosáhnou terapeutických hodnot. Vyšetřením genotypu TPMT nelze spolehlivě predikovat hladinu 6-TGN. Fenotypizace s určením aktivity TPMT také není zásadně přínosná. Vlivem zevních faktorů (transfuze, léky) jsou výsledky tohoto vyšetření variabilní. Na hladiny 6-TGN také má vliv biologická dostupnost AZA, daná galenickou úpravou léčiva (4).

Koncentrace 6-TGN se stanovuje v erythrocytech, kde je hladina oproti plazmě stabilnější. Hladiny 6-TGN > 235 pmol/8 × 10<sup>8</sup> erythrocytů byly u IBD navrženy jako ukazatel hranice účinnosti (5). Koncentrace

nad 450 pmol/8 × 10<sup>8</sup> erythrocytů jsou spojeny s rizikem toxicity a nejsou žádoucí.

Antimetabolický účinek AZA/6-TGN se projevuje změnami v červeném i bílém krevním obraze. Klesá počet erythrocytů, mění se jejich distribuční křivka, stoupá obsah korpuskulárního hemoglobinu a objem erythrocytů. Snižuje se i počet trombocytů, leukocytů a lymfocytů. Byla proto snaha využít těchto změn, jako náhrady za stanovení 6-TGN. Přínos změn krevního obrazu jako indikátoru adekvátnosti dávky AZA je hodnocen různě. Názory oscilují od odmítavého postoje (6, 7), až po uznání jejich přínosu (8).

Z hodnocených parametrů byla zkoumána změna MCV (7–9). Makrocytóza (MCV > 101 fl) podle některých autorů prakticky vylučuje subterapeutické hladiny 6-TGN (9). Velikost MCV v průběhu času i z důvodů variability metodiky kolísá a je otázkou, jakou změnu máme považovat za významnou. V práci D'Halluina et al (8) žádoucí hladině 6-TGN nad 235 pmol/8 × 10<sup>8</sup> erythrocytů odpovídalo zvětšení MCV o 6,5 fl a koncentraci 255 pmol/8 × 10<sup>8</sup> erythrocytů změna o 8 fl (2). Hodnotu 6 fl jsme použili jako hranici v naší práci. Došlo k ní jen u 2/5 pacientů. Změna objemu byla v celé skupině nižší, než je oněch 6 fl. Nejspíše jde o následek nedostatečné dávky AZA (průměr 1,9 mg/kg). Z naší analýzy vyplývá, že množství AZA potřebné pro změnu větší než 6 fl, by mělo přesahovat 2 mg/kg.

AZA je lék s pomalým nástupem účinku (3–4 měsíce) (10). Námi zjištěná závislost mezi dobou potřebnou ke zvýšení objemu nad 6 fl s tímto faktem koreluje. Významné zvýšení MCV bylo patrné už ve 3. měsíci a ustálené hodnoty dosáhl MCV asi za 6 měsíců. Stejnou časovou závislost při porovnání hladin 6-TGN a změn MCV zaznamenal Decaux (2). Hodnocení doby nástupu klinického účinku AZA je při retrospektivním odhadu aktivity zánětu zavádějící, proto jsme jej neprováděli.

Z naší analýzy vyplývá, že s hodnocením efektu AZA lze vyčkat déle, než jsou doporučované 3–4 měsíce. Pokud při dávce 2 mg/kg nedojde do asi půl roku od zahájení léčby AZA k významnému zvětšení objemu erythrocytu, pak je vhodné, při trvající aktivitě zánětu, prověřit příčiny. Zkontrolovat adherenci pacienta k léčbě. Můžeme zvýšit dávku AZA dříve, než terapii, jako neefektivní, ukončíme.

Sideropenie je faktor vyvolávající mikrocytózu. V naší analýze její přítomnost neinterferovala se změnou MCV. Porovnat tento závěr s literaturou nelze pro nedostatek údajů. Hladiny vitamínu B12 a folátů jsme nehodnotili. Případný deficit vitamínu B12 by neměl být překážkou. Ke zvětšení MCV při léčbě AZA dochází i za nedostatku folátů a vitamínu B12 (11).

Leukocytóza a trombocytóza jsou jedny z průvodních známek zánětu, zvláště vysoce aktivního (12). Při léčbě AZA jejich množství

klesá a počty korelují i s hladinami 6-TGN. V některých pracích jeví klinická odpověď u Crohnovy choroby souvislost se vznikem leukopenie (pod 5 000/ml) a neutropenie. Významná lymfopenie a leukopenie se považuje za indikátor dosažení toxických hladin 6-TGN (13). K poklesu počtu leukocytů a trombocytů však dochází i při snížení aktivity střevního zánětu. V naší práci počet leukocytů klesl v prvních 3 měsících, počet trombocytů se snižoval po celou dobu sledování. Změna byla v obou skupinách obdobná, bez ohledu na změnu MCV (nad a pod 6 fl). U většiny pacientů byl střevní zánět maximálně nízké aktivity a případná souvislost s CRP, jako objektivním ukazatelem zánětu, zjištěna nebyla. Změny počtu leukocytů a trombocytů nejsou ani podle jiných autorů natolik významné, aby se daly použít jako prediktory hladin 6-TGN (8).

Dalším faktorem, který je zmiňován v souvislosti se zánětem, je střední objem trombocytů. MPV inverzně koreluje s hladinou CRP a byl

navržen jako možný ukazatel relapsu více chronických zánětlivých onemocnění, např. Crohnovy choroby (14), revmatoidní artritidy (15) nebo systémového lupus erythematos (16). V naší práci se však objem trombocytů v průběhu léčby nezměnil.

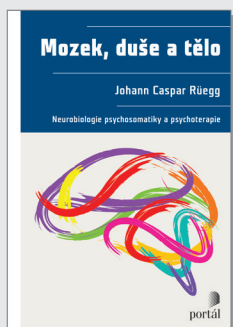
## Závěr

V situaci, kdy není k dispozici vyšetření hladiny 6-TGN, má sledování MCV svůj význam. U osob s terapeutickou dávkou AZA (nad 2 mg/kg), kdy nedošlo ani po půl roce léčby ke změně aktivity zánětu, je vhodné věnovat pozornost dynamice MCV. Významný nárůst (MCV > 6 fl) podporuje podezření na inefektivitu léčby. Jeho chybění ukazuje na možnou non-adherenci a prostor pro zvýšení dávky AZA. Sledování změny počtu leukocytů, trombocytů a jejich objemu, nemá pro posouzení výše dávky význam. Je však nezbytné pro monitorování bezpečnosti léčby.

## LITERATURA

- Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642–646.
- Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, et al. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 256–262.
- Wright S. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1123–1128.
- Cuffari C, Hunt S, Bayless TM. Enhanced bioavailability of azathioprine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1009–1014.
- Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1047–1053.
- Kopylov U, Battat R, Benmassaoud A, et al. Hematologic indices as surrogate markers for monitoring thiopurine therapy in IBD. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 478–484.
- Belaiche J, Dessger JP, Horsmans Y, et al. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 71–76.
- D'Halluin PN, Tribut O, Branger B, et al. RBC 6-TGN and hematological parameters in patients with Crohn's disease treated by azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1264–1269.
- Heerasing NM, Ng JF, Dowling D. Does lymphopenia or macrocytosis reflect 6-thioguanine levels in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine? *Intern Med J* 2016; 46: 465–469.
- Sandborn WJ, Van O EC, Zins BJ, et al. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1808–1817.
- Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813–821.
- Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfridakis A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776–781.
- Lee MN, Kang B, Choi SY, et al. Relationship between azathioprine dosage, 6-thioguanine nucleotide levels, and therapeutic response in pediatric patients with IBD treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1054–1062.
- Douda T, Bureš J, Rejchrt S, et al. Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients. *Čas Lék Česk* 2006; 145: 870–873.
- Tekeoglu I, Gürol G, Harman H, et al. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 1078–1082.
- Hartmann LT, Alegretti AP, Machado ABMP, et al. Assessment of Mean Platelet Volume in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2018; 12: 129–138.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### MOZEK, DUŠE A TĚLO

Rüegg, Johann Caspar.

Neurobiologie psychosomatiky a psychoterapie

Překlad: Kabát, Jaromír; Lucáková, Kristýna

To, že strukturální změny v mozku, např. po zranění nebo při degenerativním onemocnění, ovlivňují naše chování, vědí vědci již poměrně dlouho. Jak může mozek a psychika ovlivnit zdraví našeho těla, zejména funkci srdce a krevního oběhu, funkci obranyschopnosti organismu proti infekcím a malignitám či funkci žláz s vnitřní sekrecí, najdete v této publikaci.

váz., 360 str., 555 Kč

# Srdcové zlyhávanie ako prejav akromegálie

Ivana Ságová<sup>1</sup>, Milan Dragula<sup>2</sup>, Daniela Kantárová<sup>2</sup>, Anton Vaňuga<sup>1,3</sup>, Peter Vaňuga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa, Slovenská republika

<sup>2</sup>II. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

<sup>3</sup>Alphamedical, s. r. o., Slovenská republika

Akromegália je zriedkavé ochorenie s ročnou incidenciou 3–4/1 milión obyvateľov, ktorého najčastejšou príčinou je adenóm hypofýzy. V dôsledku dlhodobej elevácie rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) pri tomto ochorení dochádza k rozvoju reumatologických, kardiovaskulárnych, pľúcnych a metabolických komplikácií. Medzi kardiovaskulárne komplikácie akromegálie patrí kardiomyopatia, artériová hypertenzia, poruchy srdcového rytmu, chlopňové chyby ako aj endotelová dysfunkcia. Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú u akromegalikov hlavnú príčinu mortality. Včasná diagnostika akromegálie je jedinou možnosťou v ovplyvnení morbidita a mortality pacientov trpiacich týmto ochorením. V našej kazuistike popisujeme prípad 39-ročného pacienta s dovtedy nediagnostikovanou akromegáliou, ktorá sa prezentovala akútnym srdcovým zlyhávaním na podklade akromegalickej kardiomyopatie.

**Kľúčové slová:** akromegália, kardiomyopatia, rastový hormón, srdcové zlyhávanie.

## Heart failure as a manifestation of acromegaly

Acromegaly is a rare disease with incidence of 3–4 patients per 1 000 000 per year, which is mainly caused by benign tumour of the pituitary gland. Long-term presence of elevated growth hormone (GH) and insulin like growth factor 1 (IGF-1) levels accompanying this disease is associated with rheumatologic, cardiovascular, pulmonary and metabolic complications. Cardiovascular complications of acromegaly include a cardiomyopathy, arterial hypertension, arrhythmias, valvulopathy as well as endothelial dysfunction. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with acromegaly. An early diagnosis of acromegaly significantly influences both morbidity and mortality of patients suffering from this disease. We describe a 39-year-old patient with undiagnosed acromegaly presented with acute heart failure caused by acromegalic cardiomyopathy.

**Key words:** acromegaly, cardiomyopathy, v growth hormone, heart failure.

## Úvod

Akromegália je zriedkavé ochorenie vznikajúce v 99 % na podklade adenómu hypofýzy. Ochorenie je charakterizované nadmernou sekréciou IGF-1 vyvolanou nadprodukciou rastového hormónu (1). Medzi najčastejšie príznaky a symptómy akromegálie patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia (prominujúca mandibula, zhrubnutie pier a nosa, makroglosia, rozostup zubov, zhrubnutie hlasu), artralgie, cefalea, slabosť a syndróm karpálneho tunela. Pacienti majú často sprievodné ochorenia ako artériovú hypertenziu, porušenie glukózovej tolerancie prípadne diabetes mellitus, syndróm spánkového apnoe a polypózu hrubého čreva (1). Akromegalickej kardiomyopatie je charakterizovaná špecifickými štrukturálnymi zmenami s hyper-

trofiou myocytov, intersticiálnou fibrózou komôr ako aj funkčnými zmenami, a to diastolickou dysfunkciou, po ktorej nasleduje systolická dysfunkcia vedúca ku kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu. Kardiomyopatia u akromegálie sa vyvíja v 3 fázach. V počiatocnom štádiu je prítomná zvýšená kontraktilita myokardu, znížená periférna vaskulárna rezistencia a zvýšený srdcový výdaj. Prechodná fáza je charakterizovaná srdcovou hypertrofiou. Dochádza pri nej k proliferácii fibrózneho tkaniva myokardu v dôsledku zápalovej reakcie, čo vedie k progresívnej intersticiálnej prestavbe a zhoršovaniu diastolickej a systolickej funkcie srdca. Neskoré štádium akromegalickej kardiomyopatie sa vyznačuje dilatáciou srdcových komôr s ťažkou systolickou a diastolickou dysfunkciou, s kompenzačným zvýše-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ivana Ságová, PhD., iva.sagova@gmail.com

Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o., Kollárová 282/3, 034 91 Ľubochňa, Slovenská republika

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e46–e50

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2019

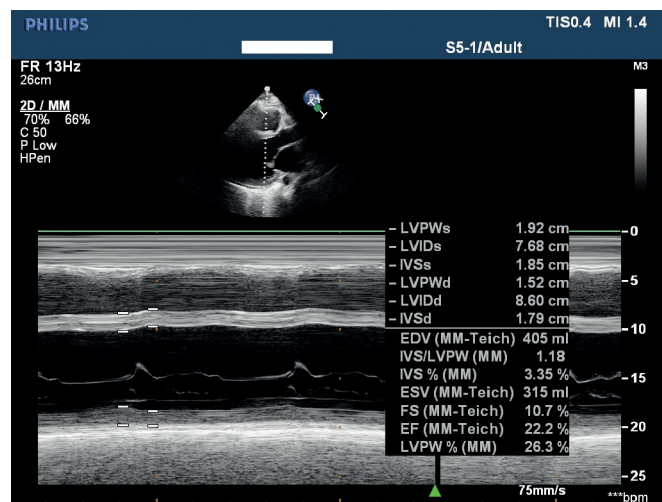
Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2018

ním periférnej vaskulárnej rezistencie, ktorá v konečnom dôsledku vedie k kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu (2, 3). Valvulopatia je pri akromegalickej kardiomyopatii bežná, v čase diagnostiky postihuje 75 % pacientov (4). V dôsledku degenerácie interstícia chlopňového tkaniva vzniká aortálna a mitrálna insuficiencia (5). Tento stav sa označuje ako myxomatózna valvulopatia. Chlopňové chyby sú o to dôležitejšie, že perzistujú aj po úspešnej liečbe, na rozdiel od zmien na myokarde, ktoré minimálne do určitej miery regredujú (5). Akromegalickej kardiomyopatii často sprevádzajú aj arytmie. Táto komplikácia je dôsledkom intersticiálnej fibrózy, myofibrilárnej poruchy a srdcovej hypertrofiie vedúcim k anatomickým zmenám v kardiomyocytoch a tým k abnormalitám v prevodovom systéme myokardu (6, 7). Arytmie sú prítomné až u 89 % pacientov s akromegáliou, medzi najčastejšie patria supraventrikulárne a ventrikulárne extrasystoly, paroxyzmálna supraventrikulárna tachykardia, paroxyzmálna fibrilácia predsiení, blokády ramienok, sick sinus syndróm a v extrémnych prípadoch aj komorová tachykardia (4, 8). Medzi najdôležitejšie negatívne prognostické faktory u pacientov s akromegáliou patrí artériová hypertenzia (AH). Nadprodukcia RH vedie k inzulínovej rezistencii, stimulácií rastu hladkej svaloviny a tým k zvýšeniu vaskulárnej rezistencie s rozvojom AH. V patomechanizme AH sa uplatňuje aj vplyv RH na zvýšenú resorbciu sodíka s následnou zvýšenou retenciou tekutín (9). Trvanie hormonálne aktívnej akromegálie má pri rozvoji akromegalickej kardiomyopatie rozhodujúcu úlohu, nakoľko koreluje s prevalenciou artériovej hypertenzie (10), diabetes mellitus (11) a srdcových komplikácií vrátane valvulopatií (12), arytmií (13, 14), diastolickej a systolickej dysfunkcie (10), čo naznačuje potenciálny kumulatívny účinok dlhodobého nadbytku RH.

## Kazuistika

Uvádzame prípad 39-ročného muža (narodený v roku 1979) s dlhodobou anamnézou artériovej hypertenzie a exogénnou obezitou, prijatého na interné oddelenie pre akútne srdcové zlyhávanie. Pacient bez predchorobia vírusového ochorenia, nefajčiar, abstinent. Subjektívne prí príjme prítomné kludové dyspnoe (anamnesticky námahové dyspnoe v trvaní 3 mesiace, poslednú noc pred hospitalizáciou kludové dyspnoe a intolerancia horizontálnej polohy), bez bolesti na hrudníku a palpitácií, udáva zvýšené potenie v trvaní asi 1 roku. Objektívne (telesná výška: 193 cm, telesná hmotnosť: 150 kg, BMI: 40,5 kg/m<sup>2</sup>, TK: 140/95 mm Hg) prítomné akromegaloidné črty (zvýraznené nadočnicové oblúky, mierne prominujúca mandibula, rozostup zubov a zväčšený nos), auskultačne prítomné bilaterálne do 1/2 pľúc neprízučné chropky, srdcové ozvy boli ohraničené, bez šelestu, dolné končatiny s perimaleolárnymi edémami. Na EKG prítomný sínusový rytmus s frekvenciou 66/min, bez prítomnosti čerstvých ischemických zmien. RTG hrudníka s nálezom rozšíreného srdcového tieňa s akcentovanou bronchovaskulárnou kresbou až škvrnitého vzhľadu s maximom perihilózne a parakardiálne vpravo. V úvode hospitalizácie bola nasadená komplexná liečba srdcového zlyhávania. Realizované echokardiografické vyšetrenie s nálezom dilatácie srdcových oddielov, hypertrofiie interventrikulárneho septa (IVS 17 mm), s difúznou poruchou kinetiky stien ľavej komory (ĽK)

**Obr. 1.** Echokardiogram



LVPWs – hrúbky zadnej steny ĽK v end systole, LVIDs – rozmer dutiny ľavej komory v systole, IVSs – hrúbka interventrikulárneho septa v systole, LVPWd – hrúbky zadnej steny ĽK v end diastole, LVIDd – rozmer dutiny ľavej komory v diastole, IVSd – hrúbka interventrikulárneho septa v diastole, EDV – koncový diastolický objem, ESV – koncový systolický objem, FS – frakčné skrátenie, EF – ejekčná frakcia

**Tab. 1.** Výsledky laboratórných vyšetrení

Laboratórne vyšetrenia	Vstupné hodnoty
Kortizol v sére o 8.00 nmol/l N: (118,6–618)	517,5
Adrenokortikotropný hormón pg/ml	
N: (0,00–46,0)	41,3
Inzulínu podobný rastový hormón ng/ml	
N: (58–219)	660
IGFBP3 binding protein 3 ng/ml	
N: (58,0–219)	10400
Rastový hormón ng/ml N: (0,00–10,00)	12,7
Luteinizačný hormón IU/l N: (1,21–11,48)	3,62
Folikulostimulačný hormón IU/l N: (1,0–19,08)	4,74
Testosterón celkový nmol/l N: (7,0–26,0)	16,96
Prolaktín mIU/l N: (44,52–375,24)	284,504
Tyreotropín mIU/l N: (0,35–5,10)	2,2
Tyroxín (voľný) pmol/l N: (10,5–22,7)	18,71

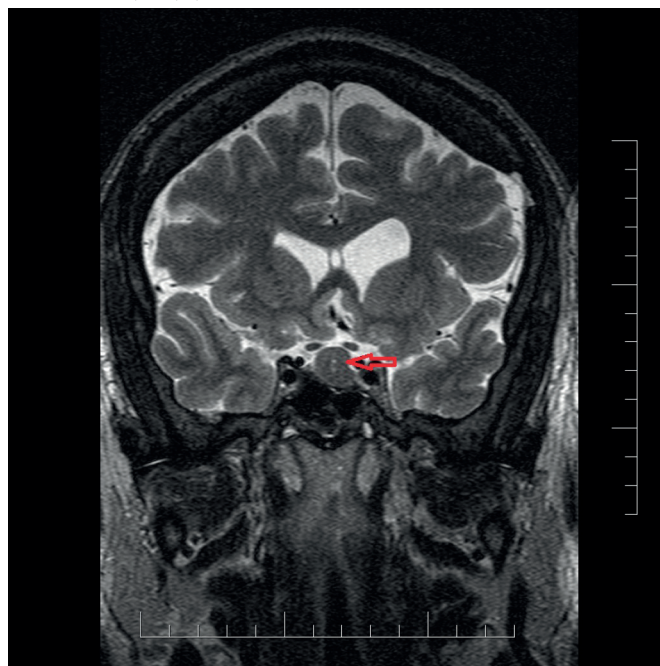
s významne redukovanou ejekčnou frakciou (EF) 22 %, reštrikčný typ plnenia ĽK, bez významnej chlopňovej chyby (Obr. 1). Koronarograficky bez nálezu hemodynamicky významných stenóz na epikardiálnych srdcových tepnách. Laboratórne zápalové parametre boli v norme. Úvodne bol stav hodnotený ako akútne srdcové zlyhávanie pri zanedbanej artériovej hypertenzii, event. bola zvažovaná diagnóza hypertrofickej kardiomyopatie. Na komplexnej liečbe došlo u pacienta k zlepšeniu klinického stavu (pri demitácií funkčne v štádiu NYHA II). Počas hospitalizácie na internom oddelení bez záchytu závažnejších porúch rytmu. Pre suspektnú akromegáliu bol následne pacient prijatý na endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického ústavu v Ľubochni, kde boli realizované laboratórne vyšetrenia so záchyтом zvýšenej hladiny rastového hormónu, inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) a IGF viažúceho proteínu 3 (IGFBP3) (Tab. 1). Doplnený orálno-glukózový tolerančný test s RH bez adekvátnej supresibility (Tab. 2). Na základe uvedeného bola potvrdená diagnóza akromegálie. Realizované USG abdomenu s nálezom hepatomegálie a denzitometrické vyšetrenie s kostnou denzitou v norme pre daný vek a pohlavie. Následne realizované MR hypofýzy s nálezom ložiskového

zváženia adenohypofýzy vs. makroadenómu hypofýzy (Obr. 2 a 3). Hypofýza – veľkosti 14 × 14 × 12 mm, konvexného až naznačeného bikonvexného tvaru pre prominenciu kraniálneho okraja do supraselárnej oblasti, zvážená adenohypofýza rozširuje turecké sedlo. V T1WI aj v T2WI je celá hypofýza homogénne izosignálna, vo ventrálnej časti adenohypofýzy je drobný vaskulárny okrsok priemeru 3 mm, infundibulum bez deviácie, chiazma opticum je nerozšírená. Postkontrastne sa celá adenohypofýza už v arteriálnej fáze nehomogénne stredne intenzívne vysyuje. Vzdialenosť zrakovej dráhy od makroadenómu hypofýzy je 0,5 mm. Doplnený bol periméter bez výpadku v zornom poli. U pacienta bola v súčasnosti zahájená liečba somatostatínovými analógmi (SSA) lanreotid v dávke 120 mg každých 28 dní. Od transfénoídneho operačného riešenia makroadenómu hypofýzy bolo vzhľadom ku kardiálnemu nálezu t.č. upustené. Z endokrinologického hľadiska je v prípade nedostatočného efektu SSA na aktivitu ochorenia ako aj vplyvu na kardiomyopatiu v pláne pridanie Pegvisomantu do liečby. Z kardiologického hľadiska je v pláne doplnenie MR srdca za účelom rozšírenia diferenciálnej diagnostiky a následne v prípade neúspechu liečby akromegálie implantácia kardioverter-defibrilátora (ICD) s konzultáciou transplantáčného centra.

## Diskusia

Akromegália je ochorenie, ktoré je asociované s typickou kardiomyopatiou charakterizovanou biventrikulárnou hypertrofiou. Artériová hypertenzia, valvulopatie, arytmie a endotelálna dysfunkcia predstavujú u akromegálie ďalšie relevantné kardiovaskulárne komplikácie, ktoré spolu s respiračnými a metabolickými komplikáciami prispievajú k rozvoju ochorenia srdca a zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Pre úplnosť uvádzame ďalšie možné príčiny kardiomyopatií (Tab. 3). V patogenéze akromegalickej kardiomyopatie sa uplatňuje priamy účinok nadbytku RH a IGF-1 na srdce ako aj nepriame mechanizmy, ktorými nadbytok RH a IGF-1 vedie k vzniku artériovej hypertenzie, poruche metabolizmu glukózy a lipidov, čoho výsledkom je srdcová glukototoxicita a lipototoxicita, s následnou srdcovou remodeláciou a hypertrofiou (15,16). RH/IGF-1 ovplyvňuje 3 hlavné aspekty kardiovaskulárneho systému: rast a štruktúru myocytov, kontraktilitu srdca a vaskulárnu funkciu. Hlavné procesy ovplyvňujúce rast myocytov sú zvýšenie absorpcie aminokyselín/syntéza proteínov, zváženie veľkosti kardiomyocytu a zvýšenie expresie génov srdcového svalu. Nadmerná expresia IGF-1 nezávisle zvyšuje transkripciu hlavných génov špecifických pre srdcové svaly vrátane troponínu, ľahkého reťazca myozínu,  $\alpha$ -aktínu a IGF-1 viažuceho proteínu, čo vedie k fibróze myokardu (17). Okrem iného IGF-1 podporuje aj samotnú syntézu kolagénu fibroblastmi, zatiaľ čo RH zvyšuje rýchlosť ukladania srdcového kolagénu (17). Dochádza k intersticiálnej remodelácii, zhoršuje sa komorová relaxácia, čo má za následok počiatočnú diastolickú dysfunkciu a následnú systolickú dysfunkciu. U menej ako 3 % pacientov sa akromegalickej kardiomyopatie v neskorších štádiách prejaví ako kongestívne srdcové zlyhávajúce (18). Efektívna liečba akromegálie má významný vplyv na zlepšenie kardiovaskulárneho ochorenia s možnosťou zotavenia do normálu a to hlavne u mladých pacientov s krátkou dobou trvania ochorenia (18). U akromegalikov, u ktorých dôjde k vzniku srdco-

**Obr. 2.** MR hypofýzy T2 tse HIRes v koronárnej rovine



Červená šípka označuje adenóm hypofýzy

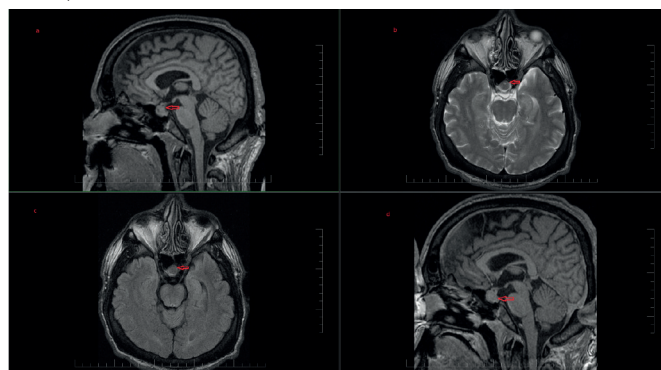
**Tab. 2.** Výsledok oGTT s RH (po 75 g glukózy p.o.)

oGTT s RH	0. minúta	60. minúta	120. minúta
Glykémia (mmol/l)	5,0	7,9	7,2
RH (ng/ml)	12,7	14,6	14,0
IGF-1 (ng/ml)	660,0	–	–

vého zlyhania na podklade dilatácie srdca, je možné krátkodobé zlepšenie vplyvom liečby, avšak dlhodobá prognóza je horšia ako u pacientov so srdcovým zlyháním z iných príčin. Pri liečbe adenómov produkujúcich RH je prvotnou terapiou transsfénoídna chirurgia. Kurabilný efekt transsfénoídnej chirurgie u akromegalikov je 85–90 % pri mikroadenómoch a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (19). Na Slovensku a v Českej republike sú podľa údajov z registra sellárnych tumorov (RESET) výsledky horšie. U 81 % celkovo operovaných pacientov bola normalizácia hladín IGF-1 po 3 mesiacoch prítomná v 54,5 % u mikroadenómov a v 42,4 % u makroadenómov (20). Úspešná chirurgická liečba u akromegálie významne zlepšuje artériovú hypertenziu, srdcovú hypertrofiu, diastolickú a systolickú dysfunkciu (21) ako aj dysfunkciu endotelu (22). Z medikamentózneho liečby sú pre pacientov s akromegáliou prvou líniou somatostatínové analógy (SSA). Ich predoperačné podávanie môže zvýšiť úspešnosť samotného chirurgického zákroku (23). Liečba SSA je doporučená ako primárna u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu (24). Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20–70 % (25). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH u 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 u 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (26). Pri liečbe SSA dochádza vplyvom normalizácie hladiny hormónov k pomerne rýchlej redukcii hypertrofie LK (27–29) ako aj zlepšeniu diastolickej a systolickej funkcie (30). Štúdie preukázali závislosť redukcii hypertrofie LK ako aj zlepšenia systolickej a diastolickej

dysfunkcie nielen od vplyvu normalizácie hormonálneho statusu, ale aj od veku pacienta (21, 31), trvania ochorenia (27, 31) a kontroly metabolických komorbidít (27). Dosiachnutie kontroly ochorenia vplyvom 12 mesačnej liečby SSA viedlo k normalizácii hmotnosti ĽK u 100 % mladých pacientov a 50 % pacientov v strednom veku a k zlepšeniu EF došlo u 80 % mladých pacientov a 50 % pacientov v strednom veku (27). Chirurgická liečba alebo 12-mesačná prvolíniová liečba SSA mali porovnateľný vplyv na zlepšenie hypertrofie ĽK a diastolickej funkcie, zatiaľ čo zlepšenie systolickej funkcie bolo významnejšie u pacientov liečených SSA v porovnaní s pacientmi liečenými chirurgicky (21). 5-ročná prvolíniová liečba SSA viedla k významnému zníženiu prevalence artériovej hypertenzie, hypertrofie ĽK, diastolickej a systolickej dysfunkcie, prevalence arytmií, dyslipidémie a miernemu poklesu v prevalencii porúch metabolizmu glukózy (28, 32). Ďalšou možnosťou liečby u pacientov rezistentných alebo slabo reagujúcich na liečbu SSA je antagonist receptoru pre rastový hormón pegvisomant (PEG). V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hladín IGF-1 až u 95 % pacientov užívajúcich pegvisomant v dávke 40 mg denne (33, 34). Pegvisomant zlepšuje citlivosť na inzulín a dlhodobé sledovanie ukázalo významné zníženie hladiny glukózy nalačno, čím pôsobí protektívne na rozvoj diabetes mellitus (35). Liečba pegvisomantom vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou (36), redukcii arytmií (37) a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie (38). Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie a to zmenšením srdcovej hypertrofie, znížením diastolického tlaku a zlepšením systolickej funkcie (39). Kuhn et al vo svojej štúdií potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie ĽK u pacientov, ktorých východisková EF bola  $\leq 60$  % pri dlhobodej liečbe pegvisomantom (viac ako 10 rokov). Taktiež u pacientov s vysokým hmotnostným indexom ĽK preukázali okrem významného zlepšenia EF aj zníženie hmotnostného indexu ĽK (40). Agonisti dopamínu (DA) majú v liečbe akromegálie doplnkový účinok, najmä pri súčasnej sekrécii prolaktínu. Dlhodobá kombinovaná liečba SSA a pegvisomantom u pacientov s akromegalicou kardiomyopatiou viedla k zlepšeniu EF ĽK, k zmenšeniu hypertrofie a zníženiu diastolickej dysfunkcie (41). Na posúdenie vplyvu rádioterapie na kardiovaskulárny systém u pacientov s akromegáliou nie je doposiaľ realizované dostatočné množstvo štúdií. Môže to byť spôsobené oneskoreným efektom liečby ako aj sprievodným rizikom hypopituitarizmu, ktoré neumožňuje spoľahlivú analýzu jeho priaznivých vplyvov na kardiovaskulárne riziko (42). Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania na podklade akromegalickej kardiomyopatie sa v podstate nelíši od liečby srdcového zlyhávania z iných príčin. Pozostáva z inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi), prípadne blokátorov angiotenzínových receptorov (ARB), betablokátorov, diuretík a event. antagonistov aldosterónových receptorov. Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a  $\beta$ -adrenergní antagonisti špecificky priaznivo ovplyvňujú fibrotickú remodeláciu srdca (43). Nedávna predbežná štúdia preukázala pozitívny efekt liečby ACEi/ARB na konečné diastolické a endsystolické objemy u akromegalíkov (44). Závažnejšie srdcové zlyhávanie si môže vyžadovať inotropné látky, parenterálne diuretík, angiotensin receptor-neprilysin inhibítor, alebo

**Obr. 3.** MR hypofýzy: (a) T1VO mpr v sagitálnej rovine, (b) T2 VO tse v transverzálnej rovine, (c) FLAIR tra v transverzálnej rovine, (d) T1VO mpr v sagitálnej rovine postkontrastne



Červená šípka označuje adenóm hypofýzy

**Tab. 3.** Príčiny kardiomyopatie a asociované ochorenia (46)

Príčiny	Ochorenia
<b>Kardiovaskulárne</b>	Ischemická choroba srdca
	Artériová hypertenzia
	Chlopňové ochorenia srdca
	Idiopatická dilatačná kardiomyopatia
	Idiopatická reštriktívna kardiomyopatia
	Kardiálna amyloidóza
<b>Metabolické</b>	Hladovanie, deficit vitamínov
	Diabetes mellitus, hypotyreóza a hypertyreóza, akromegália, feochromocytóm
	Glykogenózy
<b>Infekčné, zápalové</b>	Sekundárna amyloidóza, sarkoidóza
	Akútna vírusová infekcia (Coxsackie B), HIV, hepatitída C
	Chagasova choroba (protozoálna infekcia)
<b>Toxické</b>	Alkohol, kokaín, amfetamíny, chemoterapia
<b>Genetické</b>	Familiárna dilatačná kardiomyopatia
	Familiárna srdcová amyloidóza
	Nonkompaktná kardiomyopatia
	Systolická dysfunkcia bez dilatácie
	Arytmogénna dysplázia pravej komory
	Hypertrofická kardiomyopatia
	Hemochromatóza
<b>Tachykardia</b>	Tachykardiou indukovaná kardiomyopatia
<b>Tehotenstvo</b>	Peripartálna kardiomyopatia

srdcovú resynchronizačnú terapiu, hoci použitie týchto intervencií sa pri zlyhávaní srdca na podklade akromegalickej kardiomyopatie dostatočne neskúmalo. Dlhodobá prognóza srdcového zlyhávania na podklade kardiomyopatie u pacientov s akromegáliou zostáva nepriaznivá; úmrtnosť je približne u 25 % po 1 roku a viac ako 35 % po 5 rokoch (45).

## Záver

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú hlavnú príčinu mortality u akromegalíkov. V rámci diferenciálnej diagnostiky srdcového zlyhávania na podklade kardiomyopatie netreba zabúdať aj na možnú endokrinnú príčinu a to nielen na poruchu funkcie štítnej žľazy, ale aj akromegáliu. Včasná diagnostika a liečba akromegálie je jedinou možnosťou v ovplyvnení morbidity a mortality pacientov trpiacich týmto ochorením.

## LITERATÚRA

1. Capatina C, Wass JH 60 Years Of Neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226: 141–160.
2. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S et al. Cardiovascular disease in acromegaly. *Huostonmethodist.org/debakey-journal* 2007; 2: 64–67.
3. Matta MP, Caron P Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary* 2003; 6: 203–207.
4. Kršek M Endokrinni choroby a jejich vliv na KV system. *Medical Tribune* 2015; XXX: 17.
5. Mosca S, Paolillo S, Colao A et al. Cardiovascular involvement inpatients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1712–1718.
6. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51–56.
7. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G et al. Cardiac abnormalities in acromegaly. *Pathophysiology and implications for management. Treat Endocrinol* 2004; 3: 309–318
8. Warszawski L, Kasuki L, Sá R et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 2016; 19: 582–589.
9. Roca E, Mattogno PP, Porcelli Tet al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review. *World neurosurgery* 2018; 114: 158–164.
10. Colao A, Pivonello R, Grasso LF et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 713–721.
11. Jayasena C, Cominos A, Clarke H et al. The effects of long term GH and IGF-I exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 220–225.
12. Colao A, Spinelli L, Marzullo P et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3196–3201.
13. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 71–75.
14. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 101–107.
15. Colao A, Marzullo P, Di Somma C et al. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 137–154.
16. Isgaard J, Tivesten A, Friberg P et al. The role of the GH/IGF-I axis for the cardiac function and structure. *Horm Metab Res* 1999; 31: 50–54.
17. Castellano G, Affuso F, Conza P Di et al. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 203–215.
18. Mendoza E, Malong CL, Tanchee-Ngo MJ et al. Acromegaly With Cardiomyopathy, Cardiac Thrombus and Hemorrhagic Cerebral Infarct: A Case Report of Therapeutic Dilemma With Review of Literature. *Int J Endocrinol Metab* 2015; 13: 1–4.
19. John jr. AJ, Laws ER Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
20. Hána V, Švancara J, Bandúrová L et al. Registry of sellar tumors - RESET: Diagnostic and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2013; 16: 219–224.
21. Colao A, Pivonello R, Galderisi M et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2639–2646.
22. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transphenoidal surgery. *Endocr J* 2008; 55: 853–859.
23. Melmed S New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–98.
24. Katznelson L, Laws EL, Melmed S et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951.
25. Zahr R, Fleseriu M Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology* 2018; 10: 57–61.
26. Carmichael JD et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1825–1833.
27. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 169–176.
28. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1040–1050.
29. Colao A, Marzullo P, Ferone D et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86: 3132–3140.
30. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al. Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 17–23.
31. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 879–886.
32. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3746–3756.
33. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171–1177.
34. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754–1759.
35. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1589–1597.
36. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 467–477.
37. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: 15–22.
38. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 663–670.
39. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 476–482.
40. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 693–702.
41. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine* 2016; 55: 872–884.
42. Baldwin A, Cundy T, Butler J et al. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol* 1985; 1: 581–587.
43. Sninčák M Srdcové zlyhávanie v roku 2016 - novinky v odporúčaniach, súčasný stav, trendy. *Via practica* 2016; 13: 163–167.
44. Thomas J, Dattani A, Zemrak F et al. Renin-Angiotensin System. Blockade Improves Cardiac Indices in Acromegaly Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125: 365–367.
45. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5308–5313.
46. Silvermann CB, Baran A Dilated and Restrictive Cardiomyopathies. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/dilated-restrictive-cardiomyopathy/>

# Dlouhodobé využití telemonitorovacího systému Diani v léčbě diabetes mellitus 1. typu

Jan Brož<sup>1</sup>, Anna Holubová<sup>2,3</sup>, Jan Mužík<sup>2,3</sup>, Martina Vlasáková<sup>3,4</sup>, Miroslav Mužný<sup>2,3,4</sup>, Alice Králová<sup>5</sup>, Lucie Hoskovcová<sup>1</sup>, Denisa Janíčková Žďárská<sup>1</sup>, Eirik Arsand<sup>6,7</sup>, Michaela Hronová<sup>1,4</sup>, Jana Urbanová<sup>8</sup>, Milan Kvapil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

<sup>2</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT Praha

<sup>3</sup>Centrum podpory aplikačních výstupů a spin-off firem 1. LF UK Praha

<sup>4</sup>1. LF UK Praha

<sup>5</sup>Interní klinika FN Ostrava

<sup>6</sup>Norwegian Centre for E-Health Research, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway

<sup>7</sup>Department of Clinical Medicine, UiT – The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

<sup>8</sup>II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

Mobilní a nositelná elektronika nabízí pacientům s diabetes mellitus nové možnosti sběru dat a jejich efektivnější analýzu. Aplikace pro chytré telefony Diabetesdagboka a webový portál Diani umožňují shromažďování a analýzu hodnot glykemie, dávek sacharidů a inzulínu a míry pohybové aktivity. Hodnoty jsou dostupné v příslušném mobilním telefonu, ale jsou též automatizovaně přenášeny do internetového portálu, kde mohou být doplněny o záznamy z elektronického krokoměru a kontinuálního monitoru glykemie. Lze je též zobrazit v různých typech grafických výstupů a jsou dostupné nejenom pacientovi, ale i jeho lékaři. Kazuistika pacienta, který systém téměř 2 roky využíval, prokazuje významné zlepšení metabolické kompenzace (pokles průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> o 18,6 mmol/mol v porovnání s předchozím obdobím).

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, diabetický deník, HbA<sub>1c</sub>, hypoglykemie, mobilní aplikace, telemedicina, telemonitoring, webové aplikace, webový portál.

## Long term use of the telemonitoring system Diani in the therapy of a patient with type 1 diabetes

Mobile and wearable technologies offer patients with diabetes mellitus new possibilities for data collection and their more effective analysis. The Diabetesdagboga smartphone application and the Diani web portal enable to collect and analyze glycaemia values, carbohydrates intake, insulin doses and the level of physical activity. The data are not only accessible in the corresponding smartphone but also automatically transferred to an Internet portal, where they may be completed by the records from an electronic pedometer and continuous glucose monitor. All these data may then be displayed in various types of graphical outputs and are available to both the patient and the physician. The case report of a patient who has used the system for almost two years shows a significant improvement in metabolic compensation (a decrease in the mean HbA<sub>1c</sub> value by 18.6 mmol/mol as compared with the previous period).

**Key words:** diabetes diary, diabetes mellitus, HbA<sub>1c</sub>, hypoglycaemia, mobile application, telemedicine, telemonitoring, web application, web portal.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Brož, ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): e51–e55

Článek přijat redakcí: 24. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2019

## Úvod

Mobilní a desktopové aplikace pomáhající pacientům s různými onemocněními jsou dnes běžnou nabídkou různých výrobců (1–3). U pacientů s diabetes mellitus umožňují sběr dat týkajících se především hodnot glykemie, obsahu sacharidů v jídlech, dávek inzulínu či fyzické zátěže a jejich případnou částečnou analýzu. Mohou též upomínat na nutnost měření glykemie nebo pravidelnou fyzickou aktivitu (4, 5).

Českým, a navíc originálním, příspěvkem do této oblasti je internetový systém Diani. Jde o webový portál umožňující připojení celé řady elektronických přístrojů (chytré telefony a jejich aplikace, elektronické krokoměry, kontinuální monitory glykemie, měřiče krevního tlaku apod.) a automatizované stahování jimi měřených a ukládaných dat (6–9).

Na Obr. 1 jsou schematicky zobrazena zařízení, která je možno k systému připojit. Na webový portál může pacient vstupovat skrze soukromý zabezpečený účet. Jeho data jsou zde zobrazena ve formě grafů a tabulek. Případně je možné údaje stáhnout v řadě jiných formátů pro další elektronické zpracování. Se svolením pacienta může mít k jeho datům přístup i ošetřující lékař prostřednictvím svého vlastního účtu.

Data na internetovém serveru lze zobrazit v několika formách. Jednou z nich je schematický časový graf (Obr. 2), ve kterém lze názorněji vidět jednotlivé hodnoty a udělat si tak lepší představu o jejich možných vzájemných souvislostech. Pro přehledný výčet konkrétních hodnot slouží tabulka (Obr. 3). V neposlední řadě má pacient možnost zobrazit si několikadenní glykemický profil nebo si vytisknout naměřené hodnoty v libovolném časovém intervalu jako PDF report pro lékaře.

Nedílnou součástí systému (Obr. 4) je mobilní aplikace diabetického deníku Diabetesdagboka (dále Dagboka), kterou má pacient nainstalovanou ve svém chytrém telefonu. Do této aplikace, která byla původně vytvořena v Norském centru pro e-health výzkum a na jejímž vývoji se rovněž podílíme, pacient vkládá data o změřené glykemii, dávce inzulínu, množství sacharidů v jídle, případně poznámky o své aktuální činnosti

(fyzická aktivita apod.) (10). Hodnoty glykemie jsou do aplikace přenášeny automaticky v případě, že pacient vlastní glukometr komunikující s aplikací přes Bluetooth rozhraní.

Data z deníku jsou automatizovaně přes internet přenášena do webového portálu Diani. Pacient má možnost data prohlížet i ve svém telefonu prostřednictvím mobilní aplikace Dagboka.

Ke vkládání dat o množství sacharidů a dávce inzulínu do aplikace Dagboka lze také použít chytré hodinky Pebble, které tuto činnost usnadňují a umožňují zadávat veškeré registrace jednoduchým stisknutím pouze několika tlačítek. Záznamy automaticky přenášejí do aplikace.

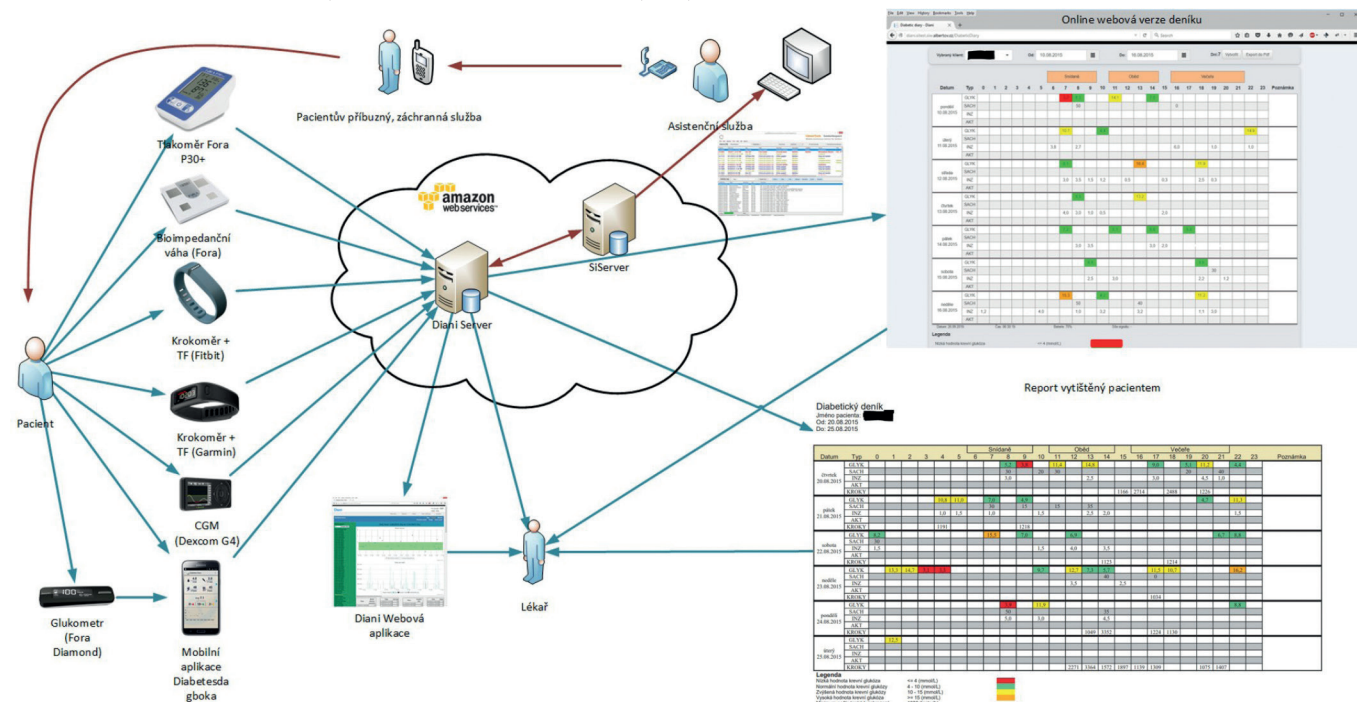
Pacienti, kteří celý systém v ověřovacím režimu využívají, jsou vybaveni i elektronickým krokoměrem Fitbit, naměřené hodnoty jsou též automaticky přenášeny do webového portálu Diani. Do něj lze také importovat data z kontinuálního monitoru glykemie stažená v surovém formátu z daného zařízení (Dexcom, Medtronic), případně je lze přenášet automaticky a v reálném čase s využitím modulu xDrip (Nightscout) (9).

## Kazuistika

Jako příklad přínosu systému pro léčbu diabetu jsme zvolili pacienta, který jej v testovacím režimu používal nejdéle.

25letý pacient, muž, narozený v roce 1990 s diabetes mellitus 1. typu od roku 1992, léčený pomocí inzulínové pumpy od roku 2002 (Inzulín

**Obr. 1.** Schéma zapojení jednotlivých prvků Diani a ukázka tabulkových výstupů



**Tab. 1.** Vstupní hodnoty základních parametrů

	Srpen roku 2013
Výška	175 cm
Váha	71 kg
HbA <sub>1c</sub>	80 mmol/mol
Cholesterol celkový	4,1 mmol/l
HDL-cholesterol	1,2 mmol/l
LDL-cholesterol	2,7 mmol/l
Triacylglyceroly	1,5 mmol/l

Novorapid, bazální dávka 23,3 j/den, bolusy 6-5-5 j), bez prokázaných komplikací diabetu a bez dalších onemocnění (Tab. 1). Pacient byl od roku 2013 sledován v Diabetologickém centru Ostrava, kde byl standardním způsobem edukován. Jeho přístup k léčbě byl hodnocen jako non-compliantní. Pacient byl v rámci sledování na dobu 22 měsíců vybaven aplikací Dagboka pro chytré telefony, Pebble chytrými hodinkami, glukometrem FORA Diamond Mini a krokoměrem Fitbit Flex, v rámci předání byl edukován o jejich používání.

Aplikace Dagboka umožňuje pacientovi vedení a analyzování záznamů o změřených glykemiích, o množství sacharidů v požívaných jídlech, aplikovaných dávkách inzulínu a údajů o pohybové aktivitě. Pacient používá glukometr FORA Diamond Mini, který zajišťuje automatický přenos glykemií do aplikace bez nutnosti jejich manuální registrace. K zadávání dat pacient většinou používal chytré hodinky Pebble.

Data byla v reálném čase přenášena do webového portálu Diani, kde byla zpracována a zobrazována současně s automaticky přenesenými hodnotami nachozených kroků zaznamenaných krokoměrem Fitbit, pokud ho pacient používal (příklad různých typů záznamů na Obr. 2 a 3).

Pacient měl přístup na webový portál Diani přes svůj osobní účet. Mohl tak procházet veškeré své záznamy, případně je i vytisknout

a předložit svému lékaři. Přístup k účtu byl po dohodě s pacientem umožněn i ošetřujícímu lékaři.

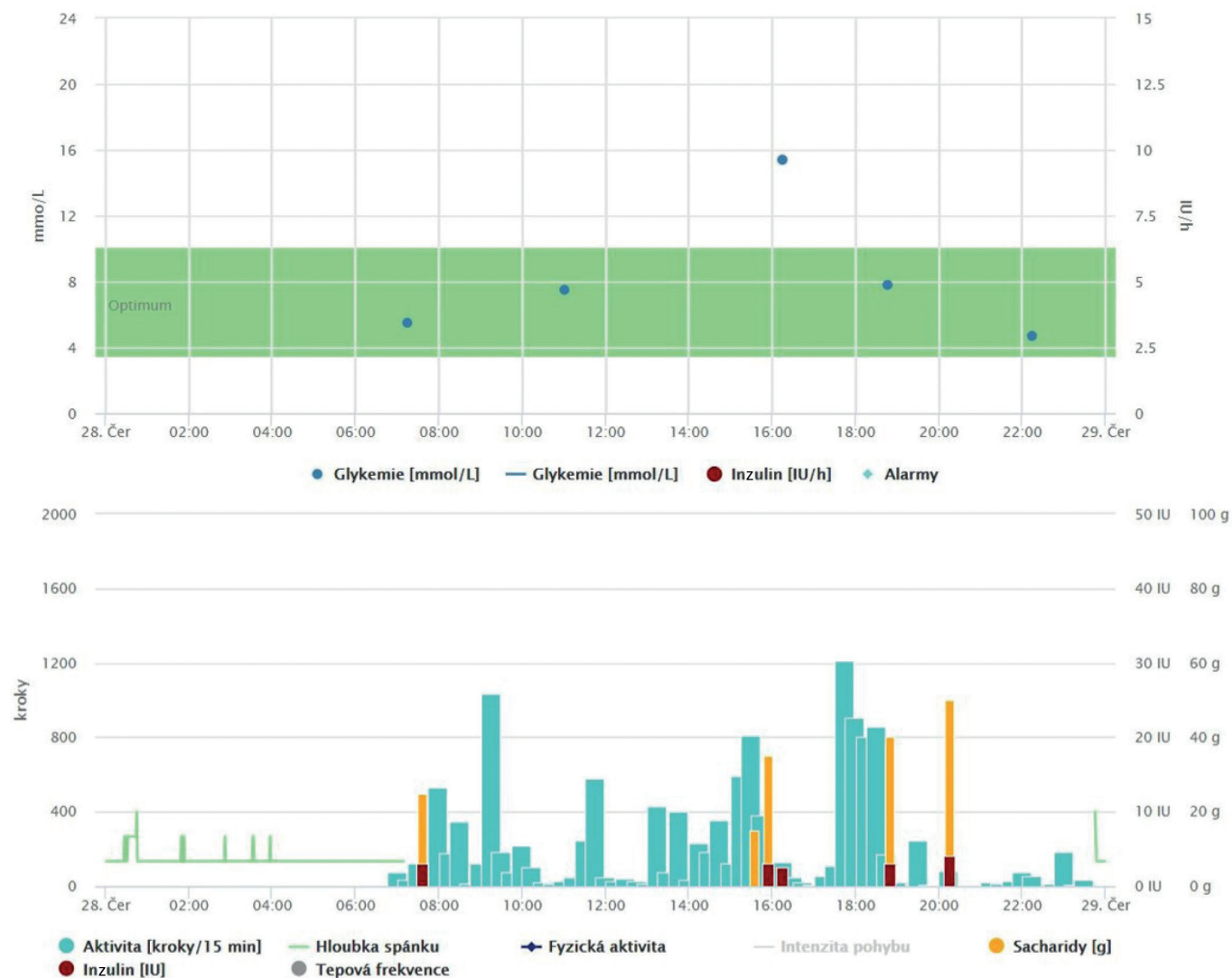
## Výsledky

Hodnotili jsme výsledky HbA<sub>1c</sub>, počet měření glukometrem, počet glukometrem ověřených hypoglykemií a průměrné hodnoty naměřených glykemií. Při somatickém vyšetření byl konstatován fyziologický nálezu, v laboratorním nálezu HbA<sub>1c</sub> 80 mmol/mol, hodnoty dalších základních biochemických parametrů v mezích normy. Statistické výpočty byly provedeny s použitím Pearsonova korelačního koeficientu a testu hypotézy o nezávislosti (založeném na t-rozdělení).

## HbA<sub>1c</sub>

Je základním parametrem vypovídajícím o metabolické kompenzaci diabetu a s ní souvisejícím rizikem rozvoje specifických komplikací diabetu. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> v období 7 měsíců (3 naměřené hodnoty) před zahájením používání telemonitorovacího systému byla 80,7 ± 2,49 mmol/mol. Průměrná hodnota v období, kdy pacient přístroje používal, byla 65,7 ± 7,36 mmol/mol, došlo tedy k jejímu výraznému snížení. Nejnížší hodnota

**Obr. 2.** Uspořádání naměřených a zadaných hodnot v čase. V horní polovině obrázku hodnoty glykemií a k nim časově odpovídající hodnoty množství sacharidů v jídle, počtu ušlých kroků za hodinu a dávek inzulínu



HbA<sub>1c</sub> z období jednoho roku před zahájením měření byla 78 mmol/mol, nejnižší hodnota během používání zařízení byla 56 mmol/mol. Hodnoty jednotlivých měření HbA<sub>1c</sub> jsou uspořádány v Tab. 2.

### Hypoglykemie

Pacient systematicky nezaznamenával hypoglykemie ani v období před používáním systému, ani v době, kdy ho měl k dispozici. Navíc krátce před zahájením studie vyměnil glukometr, přesná data o měřeních tedy z tohoto období nemáme k dispozici. Subjektivně hodnotí frekvenci hypoglykemií v obou obdobích jako stejnou. Těžkou hypoglykemií v posledních 5 letech neměl, hypoglykemie poznává velmi dobře, na Goldově škále označuje číslo 1, tedy bezproblémové rozpoznávání hypoglykemií (11).

Frekvenci hypoglykemií jsme se nepřímo (pacient neměří hodnoty koncentrace glukózy v krvi při všech hypoglykemiích) pokusili ukázat analýzou dat získaných z měření glukometrem v průběhu používání systému Diani. Frekvence těchto dokumentovaných hypoglykemií (Tab. 2) se v jednotlivých obdobích pohybovala mezi 0–3,4/týden. Statistická analýza prokázala negativní korelaci mezi hodnotami HbA<sub>1c</sub> a průměrným počtem hypoglykemií za týden (korelace -0,8053, p-hodnota = 0,0088).

### Průměrné hodnoty glykemií

Průměrné hodnoty naměřených glykemií v období, kdy pacient používal systém Diani, jsou uvedeny v Tab. 2. Statistické testování ukázalo, že výsledky průměrných hodnot glykemií statisticky signifikantně pozitivně korelují s hodnotami HbA<sub>1c</sub> (korelace 0,7053, významná, p-hodnota = 0,0338).

### Frekvence měření glykemií

Frekvence měření glykemií je důležitým parametrem ovlivňujícím výslednou metabolickou kompenzaci (12). Průměrný počet měření na den v jednotlivých obdobích mezi lékařskými kontrolami v průběhu používání systému je uveden v Tab. 2.

### Hodnocení systému pacientem

Za nejdůležitější přínos systému pacient považuje možnost přehlednějšího uspořádání a detailnějšího rozboru naměřených dat. V průběhu jeho používání výrazně stoupla frekvence měření glykemií, dle pacienta díky tomu, „že měření mělo větší smysl“.

Pacient hodnotí systém celkově vysoce pozitivně, nároky spojené se zaškolením ani s jeho používáním nepovažuje za náročné ani z mentálního ani z časového hlediska. V průběhu užívání systému došlo něko-

**Tab. 2.** Hodnoty HbA<sub>1c</sub>, průměrné glykemie a počet měření/den v průběhu používání telemonitorovacího systému DIANI

Datum (měsíc/rok)	7/2014	10/2014	1/2015	3/2015	5/2015	9/2015	2/2016	4/2016	5/2016
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	78	62	75	69	71	61	61	58	56
Průměrný počet hypoglykemií/týden* ± SD**	0,3 ± 0,4	0,5 ± 0,7	0	0,5 ± 0,5	0,3 ± 0,4	1,8 ± 1,8	3,3 ± 1,7	1,9 ± 1,4	3,4 ± 1,8
Průměrná hodnota glykemie ± SD (mmol/l)***	11,3 ± 4,9	10,1 ± 4,6	9,4 ± 4,7	10,5 ± 4,8	11,9 ± 6,6	9,2 ± 4,5	9,7 ± 5,1	9,1 ± 4,6	9,1 ± 4,4
Počet měření glykemie na den****	2,0	1,1	0,4	1,6	2,5	3,2	4,2	3,4	2,6

\*Hodnoceny jsou pouze hypoglykemie potvrzené měřením glukometrem

\*\*SD = směrodatná odchylka

\*\*\*Průměrná hodnota ze všech naměřených glykemií od začátku používání systému v obdobích mezi jednotlivými odběry HbA<sub>1c</sub>

\*\*\*\* Počet měření glykemií/den od začátku používání systému v obdobích mezi jednotlivými odběry HbA<sub>1c</sub>

**Obr. 3.** Ukázka 3denního tabulkového výstupu z Diani znázorňující hodnoty glykemií (GLYK), množství sacharidů (SACH), dávky inzulínu (INZ) a počtu kroků za hodinu (KROKY), systém umožňuje i uložení poznámek k fyzické aktivitě (AKT). Barevně jsou znázorněny hodnoty v cílovém rozmezí (zeleně) a mimo něj (červeně a žlutě)

Datum	Typ	Snídaně																								Oběd						Večeře						Poznámka
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23													
čtvrtek 20.08.2015	GLYK									5,2	3,8		11,4	14,8					9,0		5,1	11,2		4,4														
	SACH										30		20	30							20		40															
	INZ										3,0				2,5				3,0			4,5	1,0															
	AKT																																					
	KROKY																1166	2714			2488		1226															
pátek 21.08.2015	GLYK			10,8	11,0			7,0		4,9												4,7		11,3														
	SACH							30		15			15		35										1,5													
	INZ			1,0	1,5			1,0			1,5				2,5	2,0																						
	AKT																																					
	KROKY				1191							1218																										
sobota 22.08.2015	GLYK	8,2							15,5		7,0			6,9									6,7	8,8														
	SACH	30																																				
	INZ	1,5										1,5		4,0		3,5																						
	AKT																																					
	KROKY															1123						1214																

likrát k poruše spojení mezi mobilní aplikací a hodinkami Pebble, chyba se objevila i při upgradu mobilní aplikace. Potíže byly rychle řešeny on-line přístupem do systému. Pacient chce systém i nadále využívat.

## Diskuze

Použití systému přineslo výrazné zlepšení hodnot  $HbA_{1c}$  (pokles průměrné hodnoty  $HbA_{1c}$  o 15 mmol/mol, rozdíl mezi nejvyšší hodnotou  $HbA_{1c}$  v období 7 měsíců před použitím systému a nejnižší hodnotou při jeho použití byl 28 mmol/mol), v průběhu používání systému hodnota  $HbA_{1c}$  nikdy nestoupla nad hodnotu vstupní. Za zlepšením vidíme ve shodě s pacientem možnost přesnějšího pohledu na hodnoty glykemie ve vztahu k dávkám inzulínu, množství sacharidů v jídlu a fyzické námahy. Tomu odpovídá i to, že díky této možnosti pacient měřil glykemie v průběhu užívání systému tak, jak se s ním sžíval, s narůstající frekvencí a dle svého vyjádření podstatně častěji než v období před jeho použitím.

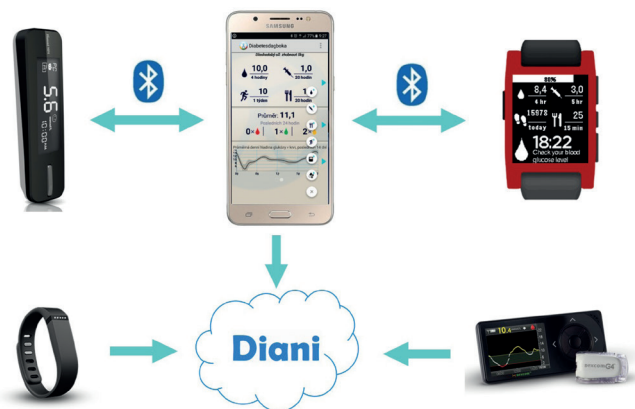
V průběhu sledování je patrný vzestup četnosti dokumentovaných hypoglykemií (analýza záznamů z glukometru), jejíž změny negativně korelovaly s poklesem hodnot  $HbA_{1c}$ . Z klinického hlediska se tato četnost pohybuje v širším rozpětí obvyklých hodnot, nicméně edukace o prevenci hypoglykemií je u tohoto pacienta jistě na místě.

Pacient sám hodnotí přínos systému pro léčbu svého onemocnění vysoce pozitivně, drobné technické potíže, které byly vždy vyřešeny on-line, ho nijak neobtěžovaly a chce v jeho užívání pokračovat.

## LITERATURA

1. AbuDagga A, Resnick HE, Alwan M. Impact of blood pressure telemonitoring on hypertension outcomes: a literature review. *Telemed J E Health* 2010; 16: 830–838.
2. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007228.
3. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD007717.
4. Brzan PP, Rotman E, Pajnikihar M, et al. Mobile Applications for Control and Self Management of Diabetes: A Systematic Review. *J Med Syst* 2016; 40: 210.
5. Ramachandran A, Snehalatha C, Ram J, et al. Effectiveness of mobile phone messaging in prevention of type 2 diabetes by lifestyle modification in men in India: a prospective, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 191–198.
6. Muzny M, Muzik J, Ársand E, et al. Experience with Design of a Smartwatch Diabetes Diary Application. *International Journal on Biomedicine and Healthcare* 2015; 3: 22–24.

**Obr. 4.** Aplikace Dagboka na chytrém telefonu a schematické propojení přístrojů používaných pacienty s diabetem



## Závěr

V období používání tohoto telemonitorovacího systému přineslo výrazné zlepšení hodnot  $HbA_{1c}$ , analýza hodnot glykemií ukázala narůstající frekvenci hypoglykemií, které je nyní cílem edukace. Pacient užívání systému hodnotí vysoce pozitivně a chce v něm dále pokračovat.

*Práce byla podpořena projektem  
Ministerstva zdravotnictví koncepčního  
rozvoje výzkumné organizace 00064203.*

7. Muzik J, Broz J, Holubová A, et al. Telemedicine tools for automated generation of diabetes diary. *Diabetes Technology & Therapeutics*. February 2016, 18: A-1-A-140.
8. Holubová, A, Janíčková Žďárská D, Oulická M, et al. Kroková zátěž u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a hodnocení vlivu míry a intenzity chůze na hodnotu glykemie. *DMEV* 2015; 18: (Suppl. 1): 52–53.
9. Muzik J, Broz J, Oulická M, et al. Integration platform for diabetes related biosignals. *Diabetes Technology & Therapeutics*. February 2015, 17: (S1): A-1-A-180.
10. Ársand E, Muzny M, Bradway M, et al. Performance of the first Combined Smartwatch/Smartphone Diabetes Diary Application Study. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 556–563.
11. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 697–703.
12. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe—recommendations from the international Central-Eastern European expert group. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 460–475.

# K životnímu jubileu prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC

**Jiří Vítovec**

Koncem června se dožívá životního jubilea přední brněnský kardiolog a internista prof. MUDr. Jindřich Špinar. Rád se postavím do řady gratulantů a usilovně přemýšlím, jak svému příteli vyjádřit poděkování za ta společná uplynulá léta.

Nejprve musím přiblížit našim kolegyním a kolegům několik dat z profesního života pana profesora:

Prof. Jindřich Špinar se narodil 25. června 1960, promoval v roce 1985 s vyznamenáním na Lékařské fakultě MU (tehdy UJEP). Na II. interní klinice FN na Pekařské se už jako medik v rámci SVOČ zapojil spolu i se svou budoucí manželkou Lenkou Pliczkovou do studentské vědecké činnosti ve skupině prof. Dvořáka a tam se oba zamilovali nejen do sebe, ale také do kardiologie a vědecké práce.

Po promoci nastoupil jako sekundární lékař na interní oddělení v Ivančicích, po základní vojenské službě od roku 1987 začal pracovat na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně. Postupně zvyšoval svoji kvalifikaci jak odbornou, tak akademickou: Atestace 1. a 2. st. z vnitřního lékařství úspěšně složil v letech 1988 a 2003 a kardiologickou atestaci v roce 1993. Disertační práci a titul CSc. obhájil v roce 1995 a úspěšně habilitoval v roce 1997 s prací „RTG vyšetření u srdečního selhání“, kde vytvořil originální klasifikaci rentgenových stupňů srdečního selhání. Profesorem vnitřního lékařství na MU byl jmenován v roce 2002.

Co se týče přednáškové činnosti, má prof. Špinar na svém kontě přes více než 1 500 přednášek na našem i světovém kardiologickém fóru. V databázi Scopus: 508 publikací; H-index: 45; Citovanost: 15026. Je autor či spoluautor více 15 knih, první společnou knihu jsme vydali v roce 1999 v nakladatelství Grada: Hypertenze – diagnostika a léčba a další následovaly.

Prof. Špinar je hlavním řešitelem několika grantů, včetně mezinárodních, do kterých patří velmi úspěšně probíhající registr AHEAD, týkající se akutního srdečního selhání, CORD – registr hypertonií, FAR NHL – registr nemocných s chronickým srdečním selháním. Dále byl „Principle investigator“ asi 30 mezinárodních studií, národním koordinátorem 18 klinických studií, publikovaných v impaktovaných časopisech.

Je členem výborů České internistické společnosti, je místopředsedou výboru, dále České společnosti pro hypertenzi, kde byl vědeckým sekretářem v letech 2005–2011, místopředsedou Asociace srdečního selhání ČKS, kterou jako předseda zakládal, nyní je předsedou pracovní skupiny Kardiovaskulární farmakoterapie ČKS. V je též předsedou pro Ph.D. studium Vnitřní lékařství na LF MU.

Velkým oceněním jeho odborné práce je zastoupení v TIMI skupině, v čele které stojí prof. Eugene Braunwald, a prof. Špinar je národním koordinátorem všech studií, které jsou touto skupinou organizované a probíhají v ČR.

Za mimořádné výkony ve vědě a výzkumu převzal v roce 2016 z rukou rektora Masarykovy univerzity Mikuláše Beka prestižní ocenění MU.



Dalšího ocenění se mu dostalo v roce 2018 v jeho rodném městě, kde prof. Špinar dostal Čestné občanství města Kyjova za významnou lékařskou, vědeckou a pedagogickou činnost v oblasti vnitřního lékařství a kardiologie.

V roce 2003 vyhrál prof. Špinar konkurz na místo přednosty Interní kardiologické kliniky LF MU a FN Brno a stal se zároveň proděkanem pro postgraduální studium na LF MU. Během svého působení v letech 2004–2018 kliniku nejen, že zvelebil, dostal ji mezi přední kardiologická pracoviště, ale vychoval řadu docentů, profesorů a postgraduálních studentů.

Nyní několik osobních postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Osobně jsem prof. Špinara poznal jako medika v polovině 80. let na 2. interní klinice ve FN u sv. Anny, kde jsme začali společnou odbornou spolupráci a také rodinné přátelství. Musím zde říci, že Jindřich byl vždy aktivním a inovativním spolupracovníkem, který přicházel s novými nápady pro naši společnou práci.

Nyní ses vrátil zpět do FN u sv. Anny na kliniku své úspěšné ženy prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D. Tak Ti, mladší můj kamaráde a příteli, přeji vše nejlepší, hlavně zdraví a štěstí, obojí musí jít ruku v ruce. Radost s rodinou – manželkou Lenkou, dcerou Monikou, zetěm Petrem, ale hlavně s Tvojí vnučkou Belinkou, která je v této době asi Tvoje největší štěstí.

Také se opět naše osudy spojují na stejné klinice a hlavně společně zde budeme budovat oddělení preventivní kardiologie, včetně dalších spoluautorských publikací a také společnou práci v nové redakční radě Vnitřního lékařství.

Tak ještě jednou vše nej a Ad Multos Annos  
Tůj přítel, kamarád Jiří

# Stanovisko Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK) k užívaniu antagonistov renín-angiotenzín-aldosterónového systému

## (ACE inhibítorov; blokátorov receptora angiotenzínu II – ARB, sartanov; kombinácie ARB s inhibítorom neprilyzínu – ARNI) počas pandémie spôsobenej SARS-CoV-2 (Koronavírusová choroba 2019; Covid-19)

Počas prebiehajúcej pandémie Covid-19 sa objavujú rôzne hypotézy a teórie o možných rizikových faktoroch infekcie SARS-CoV-2 a nepriaznivého priebehu tejto choroby. Dôkazy o významnej úlohe receptorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2) v patogeneze Covid-19, viedli k teoretickým úvahám o možnom vplyve liekov ovplyvňujúcich aktivitu renín-angiotenzínového-aldosterónového systému (RAAS) na Covid-19. Hypoteticky môže byť vplyv týchto liekov nielen nepriaznivý, ale naopak aj priaznivý, mechanizmom ochrany ciev a orgánov pred závažným funkčným i štruktúrnym poškodením. Chýbajú však relevantné experimentálne a klinické dôkazy, ktoré by tieto hypotézy a teórie podporili. Vzhľadom k tomu, že správy o údajnom škodlivom vplyve týchto liekov sú akcelerované sociálnymi sieťami, dochádza k ich masívnej dezinterpretácii najmä v laickej verejnosti, ale aj medzi niektorými lekármi. Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory považuje za nevyhnutné vyjadriť v tejto mimoriadnej situácii svoje stanovisko.

Lieky ovplyvňujúce RAAS systém sú v prvej línii efektívnej liečby artériovej hypertenzie a iných cievnych a organovaskulárnych chorôb s dokázaným významným benefitom na morbiditu a na organovaskulárnu i celkovú mortalitu. Do tejto skupiny liekov patria všetky inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátory angiotenzínových

receptorov (ARB alebo sartany), vrátane kombinácie ARB s inhibítorom neprilyzínu (ARNI).

Vynechanie týchto liekov v aktuálnej pandemickej situácii považujeme v súlade so všetkými medzinárodnými odbornými angiologickými inštitúciami, za nesprávne, pre reálnu hrozbu destabilizácie klinického stavu pacientov, vrátane zvýšeného rizika závažných organovaskulárnych akútnych príhod (napr. akútne koronárne príhody, akútne srdcové zlyhanie; náhle cievne mozgové príhody – NCMP; akútne membrovaskulárne príhody; akútne renovaskulárne zlyhanie; akútne bronchopulmovaskulárne syndrómy; akútne gastrointestínokolonovaskulárne syndrómy a i.).

Pri súčasnom stave poznania považujeme používanie týchto liekov pri komplexnom manažmente pacientov všeobecnými praktickými lekármi a špecialistami (internistami-angiológmi i orgánovými špecialistami) za optimálnu farmakoterapiu cievnych a organovaskulárnych chorôb. Je samozrejmé, že v tejto oblasti už prebieha intenzívny výskum, ktorého výsledky bude treba aplikovať v klinickej praxi.

V Bratislave 13. 5. 2020

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.  
predseda Angiologickej sekcie SLK

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN®

Cardiovascular



# Vnitřní lékařství

 Ročník 66, 2020, číslo E-4**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.

**Vydavatel:**

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

**Adresa redakce:**

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

**Redaktorka:**

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

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN

**Obchodní oddělení:**

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz  
 tel.: +420 734 567 855

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

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

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

**Na otisknutí 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](http://www.solen.cz),  
 e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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](mailto:predplatne@abompkapa.sk), [www.ipredplatne.sk](http://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



# Vnitřní lékařství

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)