

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

7

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY



Novinka

Diozen 180 tablet s úhradou

Síla Diosminu pro pevné a pružné žíly!

Chronická žilní insuficience DK. Hemoroidální onemocnění.¹

ZENTIVA

KAZUISTIKY

Metformin-asociovaná laktátová acidóza

Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie

VE ZKRATCE

Hypoglykemie u nediabetiků

Obsahuje i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Caltrate® D₃
500 mg/1000 IU
žvýkáci tablety

**500 mg VÁPNIKU
+ 1 000 IU VITAMINU D₃**

NEJVYŠŠÍ OBSAH VITAMINU D₃ V JEDNÉ TABLETĚ*

- k prevenci a léčbě deficitu vitamínu D₃ a vápníku u starších osob
- k podávání vitamínu D₃ a vápníku v průběhu léčby osteoporózy



dávkování 1× denně

jednotlivě balené žvýkáci tablety

pomerančová příchut'

částečná úhrada

malá spoluúčast pacienta**

Zkrácená informace o přípravku: Caltrate D₃.

Složení – léčivá látka: Jedna žvýkáci tableta obsahuje 500 mg vápníku (ve formě calci carbonas) + 25 mikrogramů colecalciferolu (odpovídá 1000 IU vitamínu D₃). Pomocné látky se známým účinkem: aspartam, sorbitol, isomalt, sacharóza; a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence a léčba deficitu vitamínu D a vápníku u starších osob. Doplnkové podávání vitamínu D a vápníku v průběhu léčby osteoporózy u pacientů, u nichž hrozí riziko deficitu vitamínu D a vápníku. **Dávkování a způsob podání: Dospělí a starší osoby:** Jedna žvýkáci tableta denně. **V těhotenství se Caltrate D₃ nemůže užívat.** Žvýkáci tablety lze užívat kdykoliv, s jídlem i bez jídla (rozžvýkat a spolknout). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hyperkalcémie a hyperkalcémie a nemoci či stavy vedoucí k hyperkalcémii a/nebo hyperkalcérii. Nefrolitiáza. Nefrokalcióza. Hypervitaminóza D. Těžká porucha funkce ledvin. Vzhledem k vysokému obsahu vitamínu D je použití u dětí i dospívajících kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** Při dlouhodobé léčbě je nutné sledovat hladinu vápníku v séru a měřením sérového kreatininu monitorovat funkci ledvin. Pokud hladina kalcia v moči přesáhne hodnotu 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h), je nutné snížit či ukončit léčbu. Podávat s opatrností u imobilizovaných pacientů, nebo u pacientů trpících sarkoidózou nebo se sníženou funkcí ledvin. Obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu a může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií. Může být škodlivý pro zuby. **Interakce:** Thiazidová diuretika, systémové kortikosteroidy, fenytoin, barbituráty, orlistat, kyselina šťavelová, kyselina fytová, tetracyklin, železo, zinek, stroncium-ranelát, srdeční glykosidy, bisfosfonáty, fluorid sodný, levothyroxin, chinolonová antibiotika. **Těhotenství:** Podávání v těhotenství se nedoporučuje. **Kojení:** Přípravek lze používat během kojení. Kalcium a vitamin D přecházejí do mateřského mléka. Toto je třeba brát v úvahu při doplňování vitamínu D u dítěte. **Nežádoucí účinky:** méně často: hyperkalcémie; vzácně: nauzea, průjem, bolest břicha, zácpa, flatulence, břišní distenze, říhání, zvracení, vyrážka, pruritus, kopřivka, hyperkalcémie, nefrolitiáza; velmi vzácně: milk-alkali syndrom. **Předávkování:** Může vést k hypervitaminóze a hyperkalcémii. Přetrvávající vysoké hladiny vápníku mohou vést k nevratnému poškození ledvin a kalcifikaci měkkých tkání. Léčba hyperkalcémie: Je nutno ukončit léčbu vápníkem a vitamínem D. Dále je třeba ukončit léčbu thiazidovými diuretiky, lithiem, vitamínem A a srdečními glykosidy. Pacientům s poruchou vědomí se musí provést rehydrataci a podle závažnosti hyperkalcémie také izolovanou či kombinovanou léčbu kličkovými diuretiky, bisfosfonáty, kalcitoninem a kortikosteroidy. Musí se monitorovat hladiny elektrolytů v séru, funkce ledvin a diuréza. V závažnějších případech je nutné sledovat EKG a centrální žilní tlak. Extrémní hyperkalcémie může mít za následek kóma a úmrtí. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 90 žvýkáci tablety. **Datum poslední revize textu:** 25. 4. 2018. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Corporation Austria GmbH, Floridsdorfer Hauptstrasse 1, 1210 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 39/537/16-C. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je částečně hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Caltrate D₃ má nejvyšší obsah vitamínu D v jedné tabletě v rámci léků obsahujících kombinaci vápníku a vitamínu D₃, které jsou dostupné v ČR.

Viz databáze léčivých přípravků SÚKL po zadání vyhledávacích kritérií ATC skupina „A12AX“ – kombinace vápníku a jiných prvků a kritéria „dostupné“.

**Schválená maximální cena výrobce: 529,17 Kč, orientační prodejní cena: 756,80 Kč. Nezávazná doporučená spotřebitelská cena dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 484,67 Kč. Nejvyšší možný doplatek pacienta dle MC 279,69 Kč. Orientační výše doplatku dle ceníku společnosti GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o. platného k 1. 4. 2020: 7,56 Kč.

V případě otázek kontaktujte prosím: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, e-mail: cz.info@gsk.com.

Případné nežádoucí účinky prosím hláste na: cz.safety@gsk.com.

Datum vypracování materiálu: 04/2020.

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 7

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 Šarapatková, 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. 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, Kristýna Javůrková

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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





Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19**
Coagulopathy associated with COVID-19
Simona Bílková, Jana Hirmerová - - - - - 402
- Současná diagnostika a terapie sarkoidózy**
Current diagnosis and therapy in sarcoidosis
Martina Šterclová - - - - - 409
- Obštrukčné spánkové apnoe a arteriálna hypertenzia: úloha črevného mikrobiómu**
Obstructive sleep apnea and hypertension: the role of gut microbiome
Pavel Šiarnik, Katarína Klobučníková, Imrich Mucska, Alžbeta Hlucháňová,
Oto Hanus, Peter Turčáni, Branislav Kollár - - - - - 415
- CAR T-lymfocyty: horká novinka v léčbě nádorů**
CAR T-cells: hot news in cancer therapy
Štěpán Hrabovský - - - - - 420
- Renální selhání u mnohočetného myelomu a jeho léčba**
Renal failure in multiple myeloma and its treatment
Romana Ryšavá - - - - - 425
-  **Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 1**
Bone Metabolism in Inflammatory Bowel Diseases 1
Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě
- Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 2**
Bone Metabolism in Inflammatory Bowel Diseases 2
Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho,
Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě - - - - - 432
-  **Etické konotace léčby onemocnění covid-19**
Ethical connotations of the treatment of COVID-19 disease
Anetta Jedličková
-  **Biomarkery pro neendoskopické vyšetření sliznice jícnu**
Biomarkers for non-endoscopic examination of esophageal mucosa
Tereza Deissová, Zdeněk Kala, Ondřej Slabý, Jiří Dolina, Radek Kroupa, Lumír Kunovský,
Lydie Izakovičová Hollá, Petra Bořilová Linhartová
-  **Riziko kardiovaskulárních komplikací v závislosti na hladině glykemie: od diabetes mellitus k prediabetu**
Risk of cardiovascular complications related to blood glucose concentration: from diabetes to prediabetes
Michael Jenšovský, Jana Malinovská, Ludmila Brunerová, Veronika Vejtasová,
Rhea Saldanha, Kristýna Kučera, Jan Brož

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

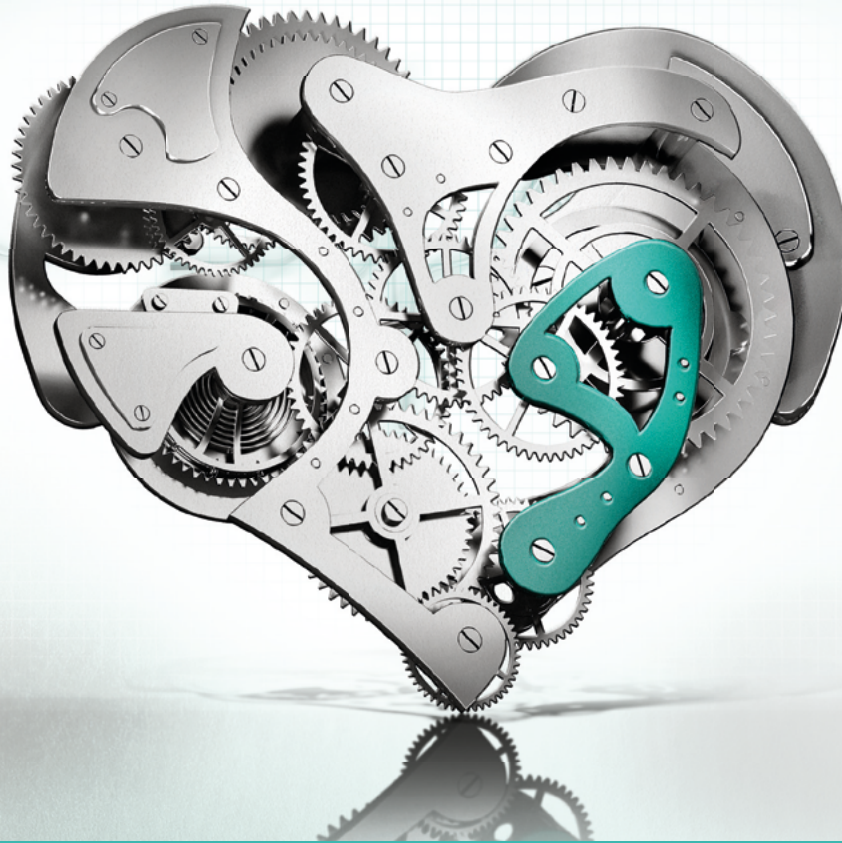
-  **ERCP u pacientů po choledochodenoanastomóze**
ERCP in patients after choledochodenoanastomosis
Bohuslav Kianička, Martin Blaho, Lumír Kunovský, Miroslav Souček, Petr Piskač, Petr Vlček
-  **Přidělovaná ošetrovatelská péče jako jeden z indikátorů výskytu medikačního pochybení**
Rationed nursing care as one of the indicators of the occurrence of medication errors
Ilona Plevová, Darja Jarošová, Eva Janíková, Renáta Zeleníková, Eva Mynaříková, Andrea Polanská

BIXEBRA[®]

Potahované tablety
5 mg a 7,5 mg

ivabradinum

Velké **112** tabletové balení.¹
Bez doplatku pro pacienta.²



FREKVENCE SRDCE OPĚT PEVNĚ V RUCE

BIXEBRA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

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

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

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

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

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

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

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

Odkazy:

1. SPC Bixebra 5 mg a 7,5 mg, www.sukl.cz. 2. Aktuální ceník KRKA platný od 1. 10. 2020, na vyžádání.



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Metformin-asociovaná laktátová acidóza

Metformin-associated lactic acidosis

Martina Lášticová, Martina Lášticová, Jakub Víšek, Ondřej Zima, Alena Šmahelová, Vladimír Blaha - - - - - 438

Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie

Tangier disease in family with the phenotype of familial hypercholesterolemia

Robin Urbánek, Lukáš Tichý, Tomáš Freiburger - - - - - 443

Small bowel adenocarcinoma diagnosed by capsule endoscopy in a patient with celiac disease: a case report and review of literature

Adenokarcinom tenkého střeva diagnostikovaný pomocí kapslové endoskopie u pacientky s celiakií: kazuistika a přehled literatury

Barbora Packová, Lumír Kunovský, Michal Eid, Radek Kroupa, Milan Dastych, Michal Šenkyřík, Tomáš Grolich, Jakub Hustý, Petr Jabandžiev, Václav Kubeš, Vladimír Procházka, Jiří Dolina

Raritní koincidence chylothoraxu a hydrothoraxu při adenokarcinomu žaludku – kazuistika

A rare coincidence of a chylothorax and a hydrothorax caused by gastric adenocarcinoma – a case report

Nela Šťastná, Kristián Brat

Muž s dystymií (převážně negativním hodnocením všeho prožitého) indukoval depresi u senzitivní blízké osoby

A man with dysthymia (with negative evaluation of almost all through his live) induced depression in his sensitive spouse

Jeroným Klimeš, Zdeněk Adam

AIDIAN

Váš pomocník
při rozhodování o léčbě.

QuikRead go®

Multifunkční plně automatizovaný
POCT analyzátor

CRP / CRP+Hb / Strep A / FOB / HbA1c

Nově HbA1c!



Všechny testy jsou hrazeny
zdravotní pojišťovnou.

Pro více informací navštivte
webové stránky www.aidian.cz
nebo nás kontaktujte:

+420 602 710 657

info@aidian.cz

Nyní máte na VÝBĚR



NOVÝ LÉK
tablety

Vitamin B12 gamma®

1000 mikrogramů obalené tablety

cyanocobalaminum

Perorální podání.

50 obalených tablet



Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě.

Je vysoce účinný a snadno se užívá.
Stačí jedna tableta denně.



Vysoká dávka:
1000 µg
v 1 tbl.



Snadné
užití,
tablety



Pouze
1x denně



Bezbolestná
léčba

Zkrácená informace o léku:

Léková forma: Obalená tableta. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování:** Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří potřebují detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrolbulární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 86/1027/16-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 4. 2020. **ZPŮSOB VÝDEJE A ÚHRADY:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **POZNÁMKA:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.



VE ZKRATCE / IN BRIEF

Hypoglykemie u nediabetiků

Hypoglycemia in non-diabetic patients

Jan Škrha jr. ----- 447

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Screening a krátká intervence u uživatelů nelegálních drog

Screening and brief intervention in illicit drug users

Jana Malinovská, Barbora Švarcová, Ludmila Brunerová, Sabina Pálová, Jan Brož ----- 450

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



Vzdělávejte se on-line a získejte kredity



Připravili jsme pro vás nový on-line modul, v rámci kterého se můžete vzdělávat z pohodlí domova

- Najdete jej na www.solen.cz v záložce **E-learning**
- Všechny kurzy jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**
- Přístup na všechny kurzy je **zdarma**

E-learning je zatím zaměřen především na odbornosti neurologie, psychiatrie, urologie... ale postupně **budeme doplňovat** další. Aktuální informace získáte na webu www.online.solen.cz, ale také na **Twitteru** či **Facebooku**.



UROLOGIE

Co mělo zaznít na XXII. Moravském urologickém sympoziu 2020?

Memorandum urologické sympozium

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
POČET KREDITŮ: 4
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

WEBINÁŘ: Monoklonální protilátky v léčbě migrény a neuroimunologické aspekty koronaviru

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Jana Marková, FEAN
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

WEBINÁŘ: Standardy léčby roztroušené sklerózy a NMOSD

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červenec 2021

PSYCHIATRIE

On-line kurz Psychiatrie za času koronaviru

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Jan Práchej Pavlov, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

SPOLEČNĚ K DOSAŽENÍ CÍLOVÝCH HODNOT LDL CHOLESTEROLU

ZENON
Rosuvastatin + Ezetimibe



PŘÍPRAVEK ZENON OBSAHUJE FIXNÍ KOMBINACI DVOU AKTIVNÍCH LÁTEK: ROSUVASTATIN A EZETIMIB, KTERÉ SIGNIFIKANTNĚ SNIŽUJÍ HLADINU LDL CHOLESTEROLU O 69,8 %, v porovnání s monoterapií rosuvastatinem.^{1,2}

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety.

LÉČIVÁ LÁTKA: Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcicum), ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcicum), ezetimibum 10 mg a rosuvastatinum 40 mg (jako rosuvastatinum calcicum). **INDIKACE:** Přípravek Zenon je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, jako doplněk diety k léčbě primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemie a ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IChS) a anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). **DÁVKOVÁNÍ:** Přípravek Zenon není vhodný pro počáteční léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud je třeba, by měla být prováděna s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci odpovídajících sil. Pacienti by měli užívat dávky odpovídající jejich předchozí léčbě. Doporučená denní dávka je jedna tableta přípravku Zenon denně, nezávisle na jídle. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Zenon u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Podávání se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku, aktivní onemocnění jater včetně nevysvětleného přetrvávajícího zvýšení jaterních transamináz, zvýšení transamináz nad trojnásobek hranice normálních hodnot, těžká porucha funkce ledvin, hypothyreóza, osobní či rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch, anamnéza muskulární toxicity po inhibitech HMG-CoA reduktázy nebo fibrátech, abúzu alkoholu, asijském původu, souběžné léčbě s fibráty. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy při užívání ezetimibu v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno přípravek Zenon, který obsahuje statiny a veškeré ostatní léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. U těchto pacientů, pokud jsou hladiny kreatinkinázy výrazně zvýšeny (> 5 ULN) léčba by se neměla zahajovat. V průběhu léčby je třeba pacienty požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. Před začátkem a tři měsíce po nasazení dávky se doporučuje provést jaterní testy. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností se nedoporučuje těmto jedincům přípravek Zenon podávat. U pacientů léčených dávkou 40 mg rosuvastatinu je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min) je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu mají být klinicky a biochemicky monitorováni. Pokud je u pacienta podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, terapie statiny má být ukončena. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nejde o úpravě dávky rosuvastatinu. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena. Pokud se přípravek Zenon přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fludionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr. Přípravek Zenon se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušnými bělošské populace. Přípravek Zenon se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 18 let věku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nesmí tento lék užívat. **INTERAKCE:** Kontraindikováno je současné podávání s cyklosporinem. U pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulantia) může vést ke zvýšení protrombinového času. Souběžné podávání rosuvastatinu a erytromycinu vedlo ke 20 % zmenšení AUC (0-4) a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Neočekává se žádná klinicky významná interakce s digoxinem, dapsonem, dextrometorfanem, perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidem, tobutamidem nebo midazolamem. Cimetidin neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek Zenon je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby používat vhodné antikoncepční metody. O vlivu ezetimibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba být v úvahu, že se během léčby může objevit závrat. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: bolesti hlavy, závratě, zácpa, nauzea, bolesti břicha, průjem, flatulence, myalgie, astenie, únava, zvýšení ALT a/nebo AST, diabetes mellitus. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Symptomatická a podpurná léčba s kontrolou jaterních funkcí a hladiny kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **DRUH OBALU A VELIKOST BALENÍ:** OPA/AI/PVC/AI blister, papírová krabička. Velikost balení: 30, 90 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/321-14-C, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/322-14-C, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/323-14-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 13.9.2019. **VÝDEJ:** Léčivé přípravky jsou vázány na lékařský předpis. Léčivé přípravky Zenon 10 mg/10 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/20 mg potahované tablety, Zenon 10 mg/40 mg potahované tablety jsou plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: 1. SPC ZENON, poslední revize textu 13. 09. 2019. 2. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007 Mar 1; 99(5): 673-80. Pro podrobné informace čtěte SPC, které obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, Praha 6, 160 00, Česká republika. Tel.: 233 086 111, fax:233 086 222, www.sanofi.cz

Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19

Simona Bílková, Jana Hirmerová

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Infekce novým typem koronaviru překvapila rozmanitostí svých klinických příznaků. Onemocnění může probíhat zcela asymptomaticky, mohou být přítomny pouze mírné symptomy v podobě ztráty čichu, celkové slabosti, či příznaky podobné chřipkovému onemocnění. U některých pacientů může mít ale infekce COVID-19 vážný průběh, u kterého je běžným nálezem stav hyperkoagulace s poškozením endotelu cév a následným rizikem vzniku žilních i arteriálních trombotických komplikací. Koagulopatie následně výrazně zhoršuje prognózu nemocných a zvyšuje celkovou mortalitu. V poslední době se zavedl nový termín označující přítomnost aktivované hemostázy při infekci SARS-CoV-2 – koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19 (CAC). Nynější celosvětová pandemie onemocnění COVID-19 spustila intenzivní výzkum tohoto onemocnění, který objasnil řadu poznatků o této infekci, nicméně i nadále máme mnoho nezodpovězených otázek, především co se týká případné léčby.

Klíčová slova: covid-19, D-dimery, heparin, imuno-trombóza, koagulopatie.

Coagulopathy associated with COVID-19

Infection with a new type of coronavirus surprised with the diversity of its clinical symptoms. The disease may be asymptomatic, with only mild symptoms in the form of olfactory loss, general weakness or flu-like symptoms. However, in some patients, COVID-19 infection can be severe, with hypercoagulation being a common finding, with vascular endothelial damage and the consequent risk of venous and arterial thrombotic complications. Coagulopathy subsequently significantly worsens the prognosis of patients and increases overall mortality. Recently, a new term has been introduced to indicate the presence of activated hemostasis in SARS-CoV-2 infection - coagulopathy associated with COVID-19 (CAC). The current global pandemic of COVID-19 has triggered intensive research on the disease, which has clarified a number of findings about the infection, but we still have many unanswered questions, especially regarding possible treatment.

Key words: Covid-19, D-dimers, heparine, immuno-thrombosis, coagulopathy.

Úvod

Nový typ koronaviru s označením SARS-CoV-2 byl objeven na konci roku 2019. Jeho genom kóduje celkem 25 proteinů, které tento virus potřebuje pro infekci lidského organismu a pro svoji následnou replikaci. Virus vstupuje do lidských buněk pomocí receptoru pro angiotenzin-konvertující enzym 2 (ACE2 receptor). Tento enzym se nachází na řadě míst lidského organismu, například v oblasti vaskulárního endotelu, respiračního epitelu, v alveolárních monocitech, makrofázích, v oblasti srdce, ledvin a v neposlední řadě i v gastrointestinálním systému. Právě tato rozmanitá přítomnost ACE2 receptoru v lidském organismu podmiňuje pestrost klinických příznaků onemocnění COVID-19.

Koronavirus se naváže na ACE2-receptor pomocí svých spike-proteinů, které tvoří jakousi korónu viru. Zásadní pro následnou replikaci viru uvnitř hostitelské buňky je tzv. Main-proteáza viru.

Virus po vstupu do lidského organismu může vyvolat mírné symptomy, jako jsou únava a celková slabost, středně těžké projevy infekce, jako jsou symptomy podobné chřipkovému onemocnění s horečkami, s přítomností kašle, svalovými bolestmi. V případě těžkého průběhu tohoto onemocnění dochází u nemocných k infiltraci plic a v nejtěžším případě až ke vzniku akutního respiračního selhání s rozvojem sepse a koagulopatie. U závažného průběhu infekce COVID-19 hrozí tedy riziko rozvoje tromboembolických komplikací. V některých případech

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Simona Bílková, bilkovas@fnplzen.cz
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 402–408
Článek přijat redakcí: 9. 8. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 9. 2020

byly u pacientů zaznamenány také atypické symptomy, jako je ztráta čichu, chuti, gastrointestinální symptomy. Dalším poměrně častým laboratorním nálezem je lymfopenie, jejíž závažnost může sloužit i jako prognostický faktor. Byly zaznamenány také poměrně výrazné trombocytopenie, které vidáme u nemocných s těžkým průběhem infekce.

Je všeobecně známo, že v průběhu řady infekcí dochází k rozvoji zánětlivé odpovědi s elevací zánětlivých parametrů a k nastartování koagulace. Jako ukazatelé probíhajícího infektu slouží především reaktanty akutní fáze, například C-reaktivní protein (CRP), fibrinogen, interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 β a prokalcitonin. Dále je vhodné sledování ferritinu, jehož zvýšená hladina byla zaznamenána u pacientů s těžkým průběhem infekce COVID-19 a může sloužit jako prediktor úmrtí.

Přítomnost hyperkoagulačního stavu odráží vzestup degradačních produktů fibrinu (FDP), včetně D-dimerů, tedy degradačních produktů zesíťovaného fibrinu. Je tomu tak i v případě infekce COVID-19, kdy laboratorní sledování D-dimerů se ukázalo jako efektivní prediktor závažnosti stavu nemocných.

Tromboembolické komplikace

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) při infekci COVID-19 je přítomna u čtvrtiny až třetiny hospitalizovaných osob, s výraznou převahou plicní embolie (PE). Tromboembolické příhody v tepenném řečišti (kam patří infarkt myokardu – IM, ischemické cévní mozkové příhody – CMP, systémové embolizace či trombózy periferních tepen) se objevují u nemocných s těžším průběhem také, avšak ve výrazně menším počtu (1). První zmínky o trombotických komplikacích referovali lékaři přímo z Wu-chanu. Jimi provedená studie prokázala vysoký výskyt TEN u nemocných s pneumonií způsobenou infekcí COVID-19 hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče (JIP), a to 25 %, resp. 20 z 81 pacientů, 8 z nich zemřelo. Ukazatelem vysokého rizika TEN byl výrazný vzestup D-dimeru (2). Nizozemští autoři hodnotili výskyt žilních i tepenných tromboembolických příhod v souboru 184 pacientů hospitalizovaných na JIP s pneumonií způsobenou COVID-19, a to během hospitalizace i při následném sledování (follow-up) po 7–14 dnů. Z tohoto souboru 22 % nemocných zemřelo. Výskyt tromboembolických komplikací byl vysoký (49 %) a jejich nezávislými prediktory byl věk a koagulopatie, definovaná spontánním prodloužením protrombinového času (PT) o více než 3 sekundy nebo aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) o více než 5 sekund. Nejčastějším typem tromboembolických komplikací byla PE (87 %). CMP utrpělo 6,6 %, hlubokou žilní trombózu (HŽT) 4 %, trombózu periferních tepen 2,6 % pacientů. Pacienti s tromboembolickou příhodou měli více než pětinasobně zvýšené riziko úmrtí (3, 4).

Na vzniku tromboembolických komplikací při onemocnění COVID-19 se podílí rozvoj zánětu s následným uvolněním řady zánětlivých mediátorů, přičemž některé z nich vykazují zároveň prokoagulační účinky. Dále dochází k aktivaci trombocytů a v neposlední řadě také vlivem virové infekce k přímému poškození cévního endotelu. Jako další faktory, které hrají roli při vzniku trombotických komplikací, jsou možné invazivní cévní přístupy u těžce nemocných spolu se stagnujícím krevním tokem při dlouhodobém pobytu na lůžku (převážně u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných s těžkým průběhem onemocnění).

Arteriální tromboembolické příhody (CMP, IM, akutní končetinová ischemie, event. další projevy) jsou referovány ve sledovaných souborech výrazně méně často než žilní, případně jsou publikovány jen formou kazuistik (5). Za vznik těchto onemocnění je pravděpodobně nejvíce zodpovědné poškození cévního endotelu a hlubších vrstev stěny tepny. Spekuluje se také o možné asociaci arteriálních příhod s antifosfolipidovými protilátkami (6).

Z dosavadních údajů víme, že pacienti, u kterých se vyskytnou trombotické komplikace, ať už žilní nebo arteriální, mají horší prognózu onemocnění. Je třeba ale znovu zdůraznit, že tyto komplikace se vyskytují hlavně u nemocných se závažným průběhem onemocnění COVID-19, nikoliv u nemocných s lehkým průběhem onemocnění léčených v ambulantním režimu. Vzhledem k tomu, že u pacientů se zjištěnou koagulopatií je vyšší riziko tromboembolických komplikací i vyšší mortalita, odborné společnosti doporučují tromboprotekci u všech hospitalizovaných pacientů, a to podáváním nízkomolekulárních heparinů (LMWH), eventuálně nefrakcionovaného heparinu (v případě kontraindikace pak alespoň mechanickou tromboprotekci) (7).

Jak uvedeno výše, z tromboembolických komplikací byla nejčastějším nálezem PE. Často se jedná o embolii in situ, jelikož trombus může vzniknout přímo v plicích, nikoliv v periferních žilách dolních končetin s následnou embolizací do plic, jak je to běžné ve většině případů klasické plicní embolizace.

Koagulopatie asociovaná s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 (CAC) a patofyziologický mechanismus jejího vzniku

V jedné z prvních zpráv o souvislosti koagulopatie s prognózou nemocných porovnávali čínští autoři koagulační parametry u 183 pacientů s koronarovirovou pneumonií. Mortalita v souboru byla 11,5 %. Bylo zjištěno, že u 71 % zemřelých pacientů byly přítomné známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC) oproti 0,6 % přeživších (8).

Vznik tromboembolických komplikací u infekce COVID-19 je komplexní proces, na kterém se podílí kombinace řady faktorů.

V průběhu infekce dochází ke spuštění systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS), která má za následek nerovnováhu mezi přirozenými systémy antikoagulace a prokoagulačními faktory.

Dochází k tzv. „cytokinové bouři“. Virem indukovaná cytokinová aktivita spouští koagulační kaskádu pomocí prozánětlivých mediátorů, jako jsou IL-6 a IL1 β . Následuje zvýšená exprese tkáňového faktoru s aktivací vnější koagulační kaskády. Mluvíme o takzvaném modelu imuno-trombózy.

Rozpoznáním antigenů viru dochází k aktivaci krevních destiček, které následně interagují s leukocyty ve snaze odstranit patogen.

Dále při infekci COVID-19 dochází k přímému poškození endotelu cév a k endoteliální dysfunkci. Endoteliální dysfunkce je podpořena také sníženou regulací trombomodulinu (který za normálních okolností svojí vazbou na trombin snižuje jeho koagulační aktivitu) a zvýšenou expresí vaskulárních buněčných adhezivních molekul (vascular cells adhesion molecules, VCAMs). Dalším významným faktorem rozvoje koagulopatie asociované s onemocněním COVID-19 je utlumení fibrinolýzy díky zvýšené aktivaci inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI1). Následná kumulace

trombinu zvyšuje nejen riziko vzniku trombu, ale dochází díky ní i k akceleraci zánětlivé odpovědi. Epicentrem poškození při infekci koronavirem jsou plicce. Virus zde způsobuje přímé poškození alveolárního epitelu i endotelu. V přítomnosti viru v plicním parenchymu dochází k aktivaci makrofágů, apoptóze neutrofilů a lymfocytů, což má za následek generalizovanou vaskulitidu malých cév s mikro-trombotizací. Virus také indukuje vaskulární endoteliální poškození aktivací komplementu, následuje zvýšení permeability plicních kapilár s tvorbou zánětlivého trombu. Tento mechanismus je pravděpodobně příčinou vzniku plicní embolie in situ.

Mezi laboratorní ukazatele hyperkoagulačního stavu u infekce COVID-19 patří vzestup koncentrace von Willebrandova faktoru, vzestup faktoru VIII, zvýšená hladina fibrinogenu, aktivace tkáňového faktoru.

Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19 (CAC) má určité odlišné rysy od DIC či její iniciální fáze, tzv. sepsí indukované koagulopatie – SIC (skórovací systémy DIC a SIC hodnotí počet trombocytů, hodnotu FDP či D-dimerů, hladinu fibrinogenu, PT a orgánovou dysfunkci – blíže viz tabulka 1) (9). U CAC se neobjevují typické krvácivé komplikace, které vidáme u dekompenzovaného průběhu DIC, nýbrž komplikace trombotického charakteru. Oproti klasickému syndromu DIC jsou přítomné i laboratorní odlišnosti v podobě vysoké koncentrace koagulačního faktoru VIII a zvýšené hladiny fibrinogenu. Dále zde není přítomna tak výrazná trombocytopenie, jak tomu bývá v případě DIC.

Tab. 1. SIC a DIC – definice (9)

Sledovaný parametr	Skóre	ISTH zjevný DIC	SIC
		Rozsah	Rozsah
Trombocyty ($\sim 10^9/L$)	2	< 50	< 100
	1	≥ 50 , < 100	≥ 100 , < 150
FDP/D-dimer	3	Výrazný nárůst	-----
	2	Mírný nárůst	-----
Protrombinový čas (PT)	2	≥ 6 s	(> 1,4)
	1	≥ 3 s, < 6 s	(> 1,2, $\leq 1,4$)
Fibrinogen	1	< 100	-----
SOFA	2	-----	≥ 2
	1	-----	1
Celkové skóre pro DIC a SIC		≥ 5	≥ 4

ISTH, Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu; DIC, diseminovaná intravaskulární koagulace; SIC, sepsí indukovaná koagulopatie; SOFA skóre – "sequential organ failure assessment score"

Trombotické komplikace, angiogeneze a endotelitida v plicním řečišti u pacientů s infekcí COVID-19

Z pitevních nálezů zemřelých pacientů byla zjištěna unikátní patofyziologie, kterou virus způsobuje trombotické komplikace.

Byly porovnány výsledky pitev u pacientů, kteří zemřeli na onemocnění COVID-19, s pacienty, kteří zemřeli na syndrom akutní dechové tísně v rámci chřipky typu A. Z těchto pitevních nálezů je zřejmé, že pacienti, kteří zemřeli na onemocnění COVID-19, měli výrazné difuzní alveolární poškození plic s perivaskulární infiltrací T-lymfocyty. Dále bylo přítomno závažné endoteliální poškození s intracelulárně přítomným virem a s disrupcí buněčných membrán. Výrazným nálezem byla rozsáhlá trombóza plicních cév s mikroangiopatií. Alveolární kapilární mikrotromby byly u nemocných zemřelých na onemocnění COVID-19 až 9x častější než

u pacientů, kteří zemřeli na chřipku typu A (10). Z pitevních nálezů byla patrná nejen přítomnost mikrotrombů v interalveolárních septech plic, ale také vrstva fibrinových depozit v oblasti alveolů. Bylo rovněž objeveno velké množství novotvořených cév – až 2,7x více než u pacientů zemřelých na chřipku A (10). Jako hlavní mechanismus novotvorby cév byla popsána intususceptivní angiogeneze, kdy rozštěpením existující cévy vznikají dvě nové cévy.

Trombocytopenie

Různý stupeň trombocytopenie je častým nálezem u pacientů s infekcí COVID-19. Těžká trombocytopenie je asociovaná se závažným průběhem infekce COVID-19 (11). Byla provedena studie, kde byli sledováni pacienti se závažným průběhem koronavirové infekce, jejich počáteční hodnota krevních destiček a dynamický vývoj počtu trombocytů během hospitalizace. Dále se sledovala úloha trombocytů v progresi onemocnění a souvislost s mortalitou. V retrospektivní studii, která proběhla ve Wuchanu, byli pacienti rozděleni do několika skupin dle vážnosti trombocytopenie. Bylo zjištěno, že výrazná trombocytopenie $31 \times 10^9/l$ se vyskytovala u pacientů se závažným průběhem infekce a byla asociovaná až s 3x vyšší mortalitou (11, 12). Počet trombocytů je tedy nezávislý faktor predikce mortality u nemocných. V případě, že došlo ke zvýšení počtu trombocytů u nemocných nad $50 \times 10^9/l$, klesla mortalita nemocných až o 40 % (11). Lze tedy konstatovat, že čím je závažnější trombocytopenie, tím je vyšší mortalita. Příčina trombocytopenie je multifaktoriální, ale její přesný mechanismus není znám. Předpokládá se, že virus přímo snižuje produkci trombocytů, nebo způsobuje zvýšenou destrukci trombocytů pomocí imunitního systému. U pacientů s přítomností DIC může také docházet ke konzumpci trombocytů. Laboratorní sledování trombocytů může sloužit jako prediktor průběhu onemocnění COVID-19. Výhodou monitorace počtu trombocytů je snadná a rychlá dostupnost vyšetření. U pacientů s onemocněním COVID-19 s trombocytopenií dosud nebyly zaznamenány závažné krvácivé projevy.

Role D-dimerů

Během nynější koronavirové pandemie byla celosvětová snaha najít efektivní a dobře dostupné prediktory klinického průběhu u nemocných a objasnit jejich vliv na mortalitu. D-dimery, jakožto degradační produkty zesíťovaného fibrinogenu, vypovídají o aktivaci koagulace a fibrinolýze. Z klinického hlediska mohou tedy dobře posloužit k predikci klinického průběhu a mortality u nemocných s infekcí COVID-19. Na základě retrospektivní studie ve Wuchanu, do které bylo zařazeno 343 pacientů, byla stanovena cutt-off hodnota D-dimerů 2,0 mcg/ml. Bylo zjištěno, že mortalita byla signifikantně větší u těch pacientů, kteří měli hodnotu D-dimerů nad 2 mcg/ml, než u těch pacientů, kteří měli hodnotu D-dimerů pod 2 mcg/ml (13). D-dimery jsou tedy efektivní, snadno stanovitelné markery, které mohou pomoci k predikci vážnosti onemocnění a usnadnit management u pacientů s koagulopatií při onemocnění COVID-19. Hodnota D-dimerů také klesá při podávání antikoagulační terapie. Můžeme tedy díky nim sledovat i efektivitu antikoagulační léčby.

Indapamid PMCS®

2,5 mg tablety

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



vyroben v České republice



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



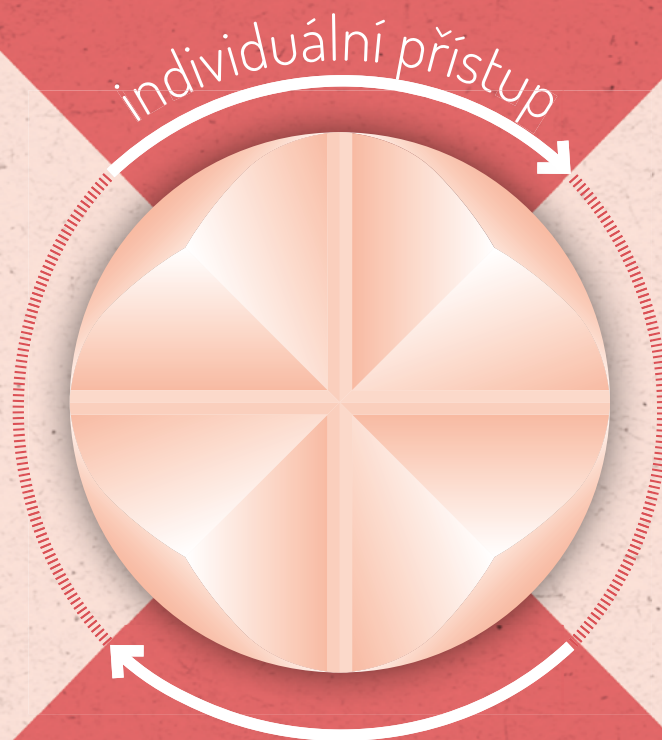
dlouhodobě působící



metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety



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

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

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

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

V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plazmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erythromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu *torsade de pointes*). **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 10. 4. 2018. S podrobnějšími informacemi se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

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

Laboratorní parametry u infekce COVID-19

U uvedeného vyplývá, že koagulopatie je marker nepříznivého vývoje onemocnění. Hlavními koagulačními parametry, které mají souvislost s mortalitou pacientů, jsou prodloužený PT, zvýšená hodnota D-dimerů, snížená hladina antitrombinu (AT) a trombocytopenie. Komplexní sledování koagulačních parametrů a zánětlivých mediátorů nám může pomoci ve zlepšení managementu péče o hospitalizované pacienty.

U všech hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19 bychom měli pravidelně sledovat následující laboratorní parametry: krevní obraz včetně počtu trombocytů a lymfocytů, PT, aPTT, laboratorní parametry odrážející poruchu fibrinolýzy (fibrinogen, D-dimery), dále zánětlivé parametry – ferritin a CRP (14).

V četných probíhajících studiích jsou sledovány také další ukazatele, např. aktivita von Willebrandova faktoru, PAI1, hladina antitrombinu, eventuálně i proteinu C a S, IL-1 β , IL-6.

Antikoagulační léčba při koagulopatii asociované s infekcí COVID-19

Bylo prokázáno, že podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) snížilo mortalitu u pacientů s CAC. Výrazné snížení mortality při podávání LMWH bylo popsáno především u těch nemocných, kteří měli SIC skóre vyšší než 4, nebo měli signifikantně zvýšené D-dimery (15). Kromě antikoagulačního účinku v sobě nízkomolekulární heparin skrývá také řadu dalších funkcí, které mohou být ku prospěchu při podávání LMWH u koagulopatie. Heparin vykazuje také protizánětlivé účinky díky své vazbě na trombin, kdy dojde následně k blokování účinku trombinu a tím k utlumení zánětlivé reakce a zabránění vzniku trombu. Mezi další funkce heparinu patří ochrana vaskulárního endotelu, který představuje stěžejní místo poškození při infekci koronavirem. Z poškozených buněk

se při infekci uvolňují histony, které samy o sobě mohou vést k dalšímu poškození endotelu cév. Heparin může antagonistizovat účinky histonů a ochránit tak cévní endotel. Na experimentálním modelu se také studoval antivirový účinek heparinu, kdy se předpokládá, že heparin je schopný vázat se na různé proteiny a tím inhibuje virové připojení. V recentně publikované studii se uvádí, že spike proteiny nového typu koronaviru mohou také interagovat s heparinem (16).

Pokud je hospitalizován nemocný bez prokázané tromboembolické komplikace, podáváme profylaktickou (ev. zvýšenou profylaktickou) dávku nízkomolekulárního heparinu.

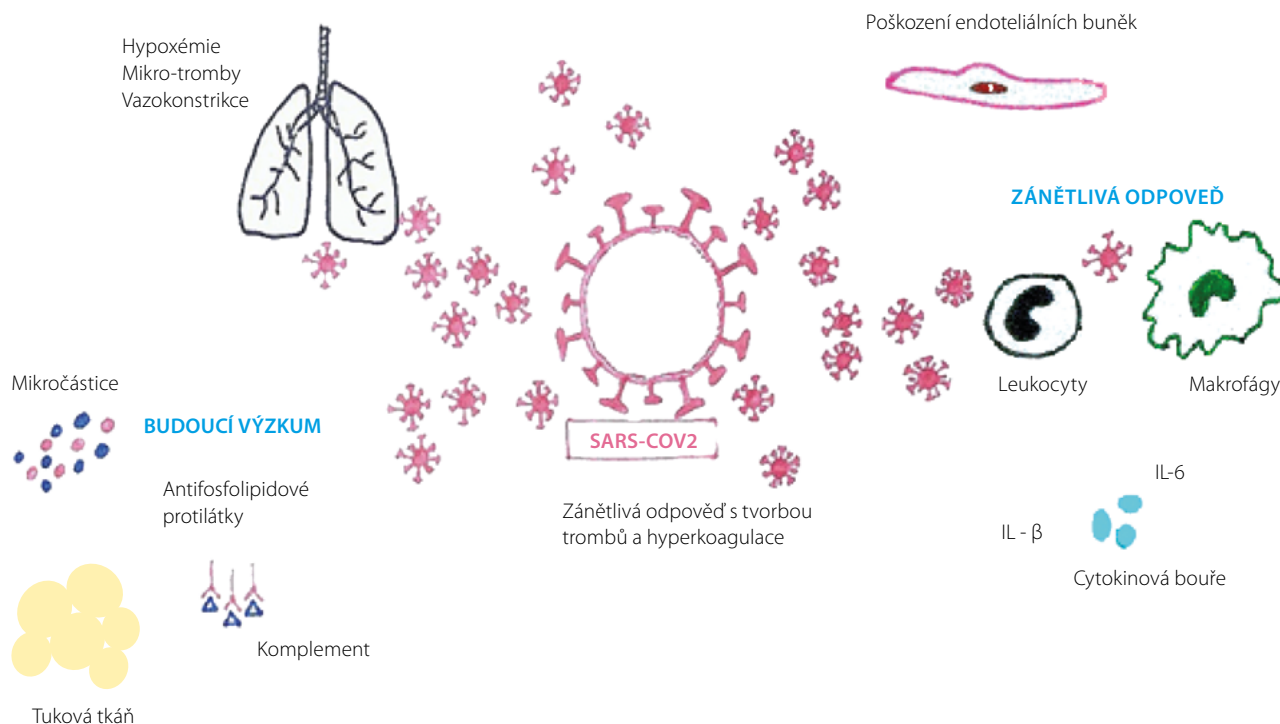
Diagnostický postup k potvrzení eventuální přítomnosti TEN u pacientů s COVID-19 využívá stejné zobrazovací metody jako u ostatních pacientů, vyšetření samozřejmě musí probíhat v izolačním režimu. Nedoporučuje se screeningové vyšetření (např. screeningové provádění ultrazvukového vyšetření žilní dolních končetin), avšak vzhledem ke známému vysokému riziku TEN musí být práh podezření na tuto diagnózu nízký.

Při suspektní či již potvrzené tromboembolické příhodě u pacientů s COVID-19 je indikována plná léčebná dávka LMWH dle hmotnosti a stavu renálních funkcí, se současným posouzením rizika krvácení.

Po propuštění pacienta do ambulantní péče jsou pak lékem volby přímá orální antikoagulantia (DOAC), neboť nevyžadují pravidelnou laboratorní monitoraci a adjustaci dávek, tedy snižují nutnost pravidelného kontaktu pacienta se zdravotnickým personálem. Je však nutno vzít v úvahu riziko interakcí DOAC s protivirovými léky, případně s další konkomitantní medikací (17).

Pokud je pacient léčen v ambulantním režimu (tedy s mírným průběhem onemocnění), podáváme profylaktickou antikoagulační léčbu v případě, že se v anamnéze pacienta již v minulosti vyskytla tromboembolická nemoc. Profylaktická antikoagulační léčba je také

Obř. 1. Mechanismus rozvoje koagulopatie při onemocnění COVID-19 a témata pro budoucí výzkum (18). Překresleno MUDr. Simona Bílková



indikována u nemocných s rizikovými faktory tromboembolie (obezita, užívání kontraceptiv, dlouhodobá imobilizace, stav po recentním operačním výkonu apod.).

U pacientů léčených v ambulantním režimu s lehčím průběhem onemocnění je třeba dbát také na nefarmakologickou tromboprotekci (v podobě mobilizace a dostatečné hydratace (1, 7).

Témata pro budoucí výzkum

V poslední době se intenzivně diskutuje o dalších faktorech, které mohou mít významný vliv na rozvoj koagulopatie u onemocnění COVID-19 (viz obrázky 1 a 2) (18, 19).

Role obezity

Obezita je v poslední době stále více považována za významný rizikový faktor závažného průběhu onemocnění COVID-19 (18). Tuková tkáň plní řadu funkcí, slouží k ukládání energie, je zdrojem řady hormonů a cytokinů. Adipokiny jsou cytokiny v tukové tkáni, které slouží jako jakýsi rezervoár ACE2. Tuková tkáň se významnou měrou podílí na regulaci zánětlivých procesů pomocí řady prozánětlivých faktorů (TNF α , IL-6) a na vzniku trombotických komplikací. Obezita a metabolický syndrom si v budoucnu zaslouží jistě naši pozornost díky své úzké souvislosti s koagulopatií při onemocnění COVID-19 (18).

Role mikročastic

Během infekce COVID-19 dochází k cytokinové bouři a k aktivaci cirkulujících krevních buněk včetně krevních destiček, leukocytů a endoteliálních buněk. Při aktivaci těchto buněk dochází k následnému uvolnění mikročastic do krevního oběhu. Aktivace buněk a cirkulující mikročastice vedou ke koagulační odpovědi v důsledku expozice tkáňového faktoru a fyziologického aktivátoru koagulační kaskády spolu s negativně nabitými fosfolipidy. V konečném důsledku dochází k tvorbě trombinu a vzniku prokoagulačního stavu.

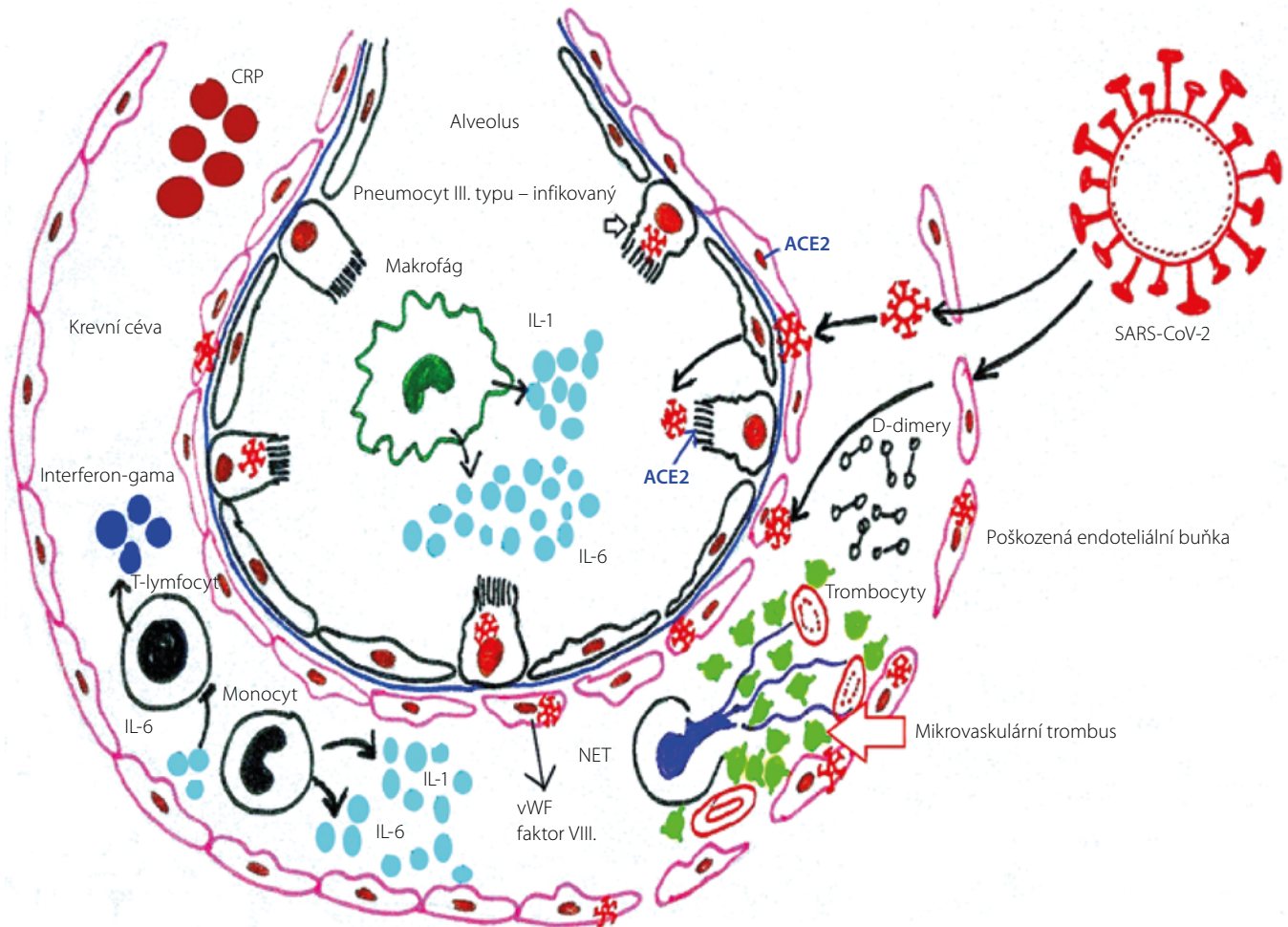
Zvýšené hladiny prokoagulačních mikročastic byly již dříve popsány u pacientů s arteriální hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, obezitou, plicní embolií, dále u pacientů s akutním koronárním syndromem a srdečním selháním. Hladiny cirkulujících endoteliálních mikročastic byly spojeny s přítomností kardiometabolického rizika jakožto predisponujícího faktoru vážné infekce COVID-19.

Stimulační účinek mikročastic zahrnuje zvýšenou regulaci ACE, která podporuje prooxidační odpověď v endoteliálních buňkách (18).

Antifosfolipidové protilátky

Význam antifosfolipidových (aPL) protilátek ve vývoji COVID-19 koagulopatie byla zdůrazněna nedávným popisem multi-cerebrálních infarktů u 3 pacientů s antifosfolipidovými protilátkami – antikardio-

Obr. 2. Interakce endotelu a koagulačního systému indukovaná onemocněním SARS-CoV-2 (19). Překresleno MUDr. Simona Bílková



CRP (C-reaktivní protein), IL-6 (interleukin 6), IL-1 (interleukin 1), vWF (von Willebrandův faktor), faktor VIII (VIII. koagulační faktor), NET (neutrofilní extracelulární past), ACE2 (angiotenzin-konvertující enzym 2), SARS-CoV-2 (novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – nový typ koronaviru 2)

lipinové IgA, anti beta2 glykoprotein I IgA a IgG. Pravděpodobný mechanismus vzniku trombózy u antifosfolipidového syndromu je multifaktoriální a zahrnuje endoteliální buněčnou dysfunkci, aktivaci krevních destiček, aktivaci komplementového systému, ovlivnění přirozených antikoagulačních mechanismů (TFPI – tissue factor pathway inhibitor, inhibice dráhy proteinu C, interference s účinkem antitrombinu) a sníženou fibrinolýzu (zvýšená hladina PAI-1, inhibice vazby plazminogenu).

Aktivace komplementu

Nejnovější poznatky o infekci COVID-19 naznačují, že trombotická mikroangiopatie souvisí s patologickou aktivací komplementu. Komplexy protilátky-antigeny vyvolávají produkci zánětlivých markerů C3a a C5a, které jsou zároveň složkami komplementového systému. Inhibice komplementu byla navržena jako slibná léčba těžké infekce COVID-19 (18).

Shrnutí na závěr

Koagulopatie je běžným nálezem u pacientů s těžkým průběhem koronavirové infekce. Přítomnost koagulopatie přitom výrazně zhoršuje prognózu nemocných a zvyšuje celkovou mortalitu. Odborníky bylo doporučeno podávání antikoagulační léčby u všech hospitalizo-

vaných nemocných, přičemž musíme být více obezřetní u pacientů, kteří mají vyšší SIC skóre nebo mají laboratorně elevované D-dimery.

D-dimery a počet trombocytů mohou sloužit jako jednoduše zjistitelné prediktory klinického průběhu onemocnění. Heparin kromě antikoagulačního účinku vykazuje také protizánětlivé účinky, pomáhá k ochraně endotelu cév a v poslední době se studují i jeho možné antivirové účinky. Častým laboratorním nálezem u pacientů je také lymfopenie a trombocytopenie. V průběhu infekce novým typem koronaviru nebyly zaznamenány významné krvácivé projevy způsobené trombocytopenií. Onemocnění SARS-CoV-2 způsobuje převážně žilní trombotické komplikace, nejčastěji se vyskytující komplikací je plicní embolizace. Plicní embolizace může vzniknout in situ. Méně často se vyskytují i arteriální cévní příhody, u kterých se spekuluje o asociaci s antifosfolipidovými protilátkami. V patofyziologii vzniku trombotických komplikací se uplatňuje jak porucha koagulace, tak extenzivní produkce zánětlivých parametrů, hovoříme o takzvané imuno-trombóze.

*Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů
Univerzity Karlovy (Progres Q39)
This study was supported by the
Charles University Research Fund (Progres Q39).*

LITERATURA

- Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) - incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. *Cor Vasa*.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1421–1424.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145–147.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 191: 148–150.
- Levolger S, Bokkers RPH, Wille J, Kropman RHJ, de Vries JPPM. Arterial thrombotic complications in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020;doi:10.1016/j.jvscit.2020.06.012
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14929. doi:10.1111/jth.14929
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844–847.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11): 1989–1994.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 21]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2015432. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
- Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020; 31(4): 490–496. doi:10.1080/09537104.2020.1754383.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145–148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1324–1329. doi:10.1111/jth.14859.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1023–1026.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099. doi:10.1111/jth.14817.
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020-1022. doi:10.1111/jth.14821.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020 Sep; 158(3): 1143–1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502594; PMCID: PMC7265858.
- Marchandot B, Sattler L, Jesel L, et al. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity?. *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1651. Published 2020 May 31. doi:10.3390/jcm9061651.
- Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020 Sep 3;2003006. doi: 10.1183/13993003.03006-2020. Epub ahead of print. PMID: 32883678; PMCID: PMC7474149.

Současná diagnostika a terapie sarkoidózy

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Sarkoidóza je onemocnění neznámé etiologie, které může postihovat jakýkoliv orgán v těle, nejčastěji však plíce a uzliny. Recentně byla publikována nová diagnostická doporučení a nové poznatky týkající se vhodných léčebných postupů. Protože diferenciální diagnostika sarkoidózy je široká, vyžaduje vyšetřovací algoritmus komplexní přístup. Před zahájením jakékoliv léčby je nutné mít diagnosticky jasno. Je hrubou chybou zahajovat terapii, pokud není jednoznačně stanovena diagnóza, což v případě sarkoidózy vyžaduje histologický průkaz epitelioidního nenekrotizujícího granulomu (výjimky uvedeny ve sdělení) a vyloučení jiných chorob, které jsou tvorbou granulomů provázeny. Ne u všech nemocných se sarkoidózou je nutné přistoupit k farmakologické léčbě. Při rozhodování, zda léčit nebo sledovat, bychom vždy měli vzít v úvahu rozsah postižení, vliv onemocnění na funkci postižených orgánů a symptomy pacienta. U nemocných s Löfgrenovým syndromem není nezbytně nutná ani histologická verifikace, ani systémová kortikoterapie (ta se naopak důrazně nedoporučuje), u nemocných se sarkoidózou myokardu naopak bývá farmakologická léčba nezbytná.

Klíčová slova: sarkoidóza, diagnostika, terapie, granulom.

Current diagnosis and therapy in sarcoidosis

Sarcoidosis is a disorder of unknown etiology, that may affect any organ in human body, most often lungs and lymph nodes. New diagnostic guidelines and new treatment recommendations were recently published. Since differential diagnosis of sarcoidosis is broad, diagnostic algorithm has to be complex. Diagnosis needs to be confirmed before initiation of any any treatment regimen – it is a severe mistake to start treatment before confirmation of diagnosis (histologic pattern of epithelioid non necrotising granuloma, exclusion of other possible causes of granulomatous diseases, exclusive situations mentioned in the article body). Not every patient with sarcoidosis needs pharmacologic treatment. Treatment decision should involve extent of involvement, risk of damage of affected organs and patient symptoms. While in patients with Löfgren syndrome both histologic verification and systemic corticotherapy is not needed (systemic corticotherapy should be avoided), pharmacologic treatment is necessary in patients with myocardial involvement.

Key words: sarcoidosis, diagnosis, therapy, granuloma.

Úvod

Sarkoidózu lze označit jako nemoc mnoha tváří, a kdyby výraz „magna simulatrix“ nesloužil k označení systémového lupusu, mohl by posloužit i pro sarkoidózu. Etiologii nemoci neznáme, i když faktorů asociovaných se vznikem sarkoidózy se nabízí celá řada (Tab. 1) (1). Postihovat může jakýkoliv orgán a obtíže pacienta mohou odrážet jednak orgánové postižení jako takové, často v kombinaci se systémovými příznaky. Diagnostika spočívá zejména ve vyloučení nemocí, které mohou být provázeny podobnými nálezy. Jelikož příčina sarkoidózy nebyla

odhalena, nemáme k dispozici kauzální léčbu. Naštěstí farmakologická léčba není nezbytná u všech pacientů s tímto onemocněním. V roce 2019 byly vytvořeny české doporučené postupy pro diagnostiku, léčbu a sledování vývoje sarkoidózy (2), protože se ale nejedná o nejnovější doporučení (ta byla publikována v dubnu 2020 (3)), jsou ve sdělení reflektována právě tato nejnovější doporučení a poznatky. V následujícím sdělení se zaměříme na některé problematické body v diagnostice sarkoidózy a na léčebné možnosti, které jsou u nemocných s různým typem postižení k dispozici.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., martina.sterclova@ftn.cz

Pneumologická klinika 1. LF a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 00 Praha 4

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 409–413

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 27. 8. 2020

Diagnostika sarkoidózy

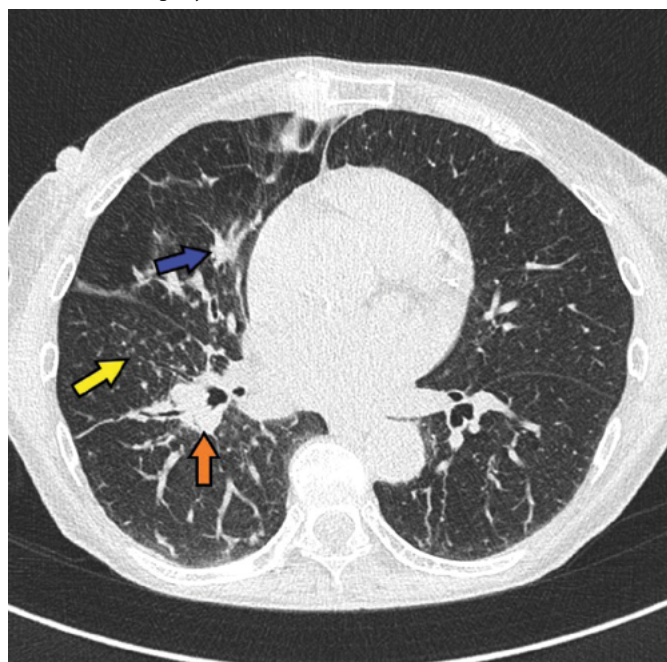
Abychom mohli s jistotou tvrdit, že nemocný má sarkoidózu, měli bychom získat tkáň s epitelioidním nenekrotizujícím granulomem (sarkoidním granulomem) a vyloučit všechny ostatní příčiny, které mohou vést k podobnému nálezu (Tab. 2). Výjimku tvoří pacienti s Löfgrenovým syndromem (erytema nodosum, bilaterální hilová lymfadenopatie, systémové příznaky) a pacienti s typickou bilaterální hilovou lymfadenopatií, ovšem za předpokladu dalšího sledování (2). Zejména u nemocných, u kterých uvažujeme o zahájení systémové léčby, je nutné mít jistotu, že se skutečně jedná o sarkoidózu a k tomu je nezbytně nutná histologie.

Následující dvě krátké kazuistiky dokumentují, jaká rizika pro pacienta s sebou nese, pokud je léčba zahajována bez znalosti diagnózy.

Kazuistika 1

64letá obézní nemocná s arteriální hypertenzí, anamnesticky má několik let trvající kašel, za jehož příčinu byl považován extraesofageální reflux. V roce 2019 absolvovala náhradu kolenního

Obr. 1. Radiologický obraz onemocnění – kazuistika 1



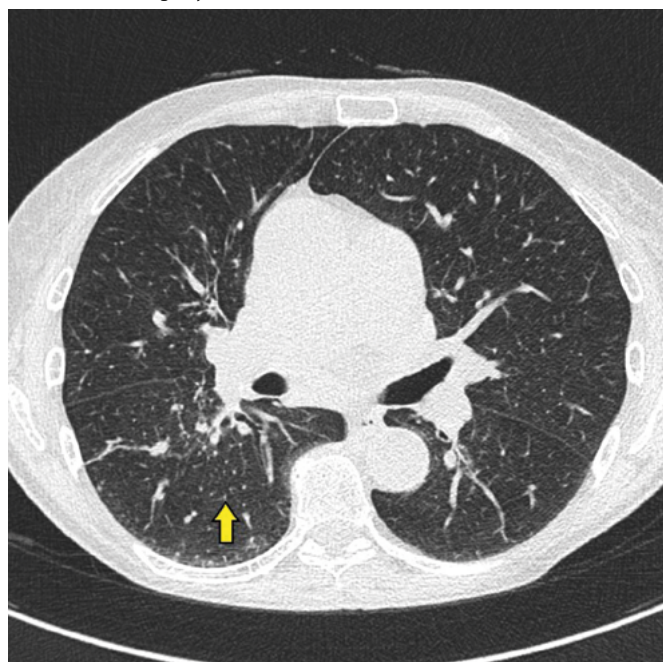
Dominují drobné noduly (žlutá šipka), peribronchiálně vázané infiltráty (modrá šipka), pravostranná hilová lymfadenopatie (oranžová šipka)

kloubu pro progredující valgozitu a nestabilitu kloubu v souvislosti s úrazem v minulosti. Po výkonu se objevily dechové obtíže, bylo pomýšleno na plicní embolii a nemocná postoupila ventilačně perfuzní sken. Ten jednak prokázal plicní embolii a jednak na jeho podkladě vzniklo podezření na další plicní onemocnění. Proběhlo vyšetření počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) (Obr. 1, 2), pak bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, ovšem bez jakékoliv biopsie. Autoprotilátky byly negativní, nebyla prokázána mykobakteriální infekce. Na základě HRCT nálezu byl případ nemocné uzavřen jako sarkoidóza II. stadia. Navzdory zcela normálním plicním funkcím byla nemocná indikována k systémové kortikoterapii.

Rozbor případu

■ V algoritmu vyšetření pacientky chybí bioptická verifikace procesu – nemocná nemá symptomy odpovídající Löfgrenovu syndromu, proto je nutná histologická verifikace procesu.

Obr. 2. Radiologický obraz onemocnění – kazuistika 1



Mnohočetné drobné noduly (žlutá šipka)

Tab. 1. Faktory asociované s rozvojem sarkoidózy

Kategorie	Specifický faktor	Asociace
Místo a období vzniku	Roční období	Vyšší riziko vzniku jaro, léto Nižší riziko vzniku na podzim
	Místo vzniku	Vyšší riziko v severních oblastech
Familiární výskyt		Vyšší riziko u pokrevních příbuzných 1. a 2. stupně
Povolání	Hasiči, vojáci	Vyšší riziko
	Práce s insekticidy, se stavebním materiálem, s organickým prachem, zahradnické práce	Vyšší riziko
	Práce s fotokopírovacím strojem, práce v prostředí s vysokou vlhkostí, práce s vláknitým materiálem	Vyšší riziko
	Práce s elektronikou, služby, sociální práce	Nižší riziko
Životní prostředí	Topení dřevem, život/práce na farmě, lesní prostředí, bydlení v blízkosti kovozpracujícího průmyslu, bydlení v zemědělských oblastech	Vyšší riziko
	Kouření	Nižší riziko
Fyzické vlastnosti	Obezita	Vyšší riziko

Tab. 2. Diferenciální diagnostika granulomatózních procesů (4)

Skupina nemocí	Příklady
Infekční choroby	Mykobakteriíózy včetně tuberkulózy a lepry, mykotické infekce (histoplazmóza apod.), Whippleova nemoc
Nemoci vyvolané kontaktem s anorganickým prachem	Berylióza, granulomatóza v důsledku kontaktu s alumiem a zirkonem
Imunodeficity	Granulomatózní lymfocytární intersticiální pneumonie při běžném variabilním imunodeficitu (CVID GLILD)
Polékové granulomatózy	Léčba interferony, protilátkami proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa, inhibitory kontrolních bodů, intravezikální instilace BCG
Nádorová onemocnění	Lymfomy a solidní nádory
Další choroby	Granulomatóza s polyangiitidou, Crohnova choroba, primární biliární cirhóza

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*

- Nález nemocné nezbuzují podezření, že by byla pacientka ohrožena selháním funkce životně důležitých orgánů. Riziko komplikací systémové kortikoterapie výrazně převažuje velmi sporný benefit. Zvažujeme-li farmakologickou léčbu, měla by být diagnóza histologicky podpořená.
- Stadia sarkoidózy vycházejí z původní Scaddingovy klasifikace z roku 1961 založené na nálezech na skiagramu hrudníku, nesouvisí s nálezem na HRCT hrudníku (5).

K posouzení rozsahu orgánového postižení, místa vhodného pro bioptickou verifikaci nebo v případě suspekce poškození některých orgánů se nabízí využití vyšetření, která v době tvorby původních celosvětových doporučených postupů diagnostiky a léčby sarkoidózy v roce 1999 nebyla buď k dispozici nebo nebyla široce používána (6). Mezi tato vyšetření patří zejména pozitronová emisní tomografie s využitím značení pomocí fluorodeoxyglukózy (FDG-PET). Při podezření na sarkoidózu myokardu nebo centrálního nervového systému (CNS) lze tuto metodu kombinovat s magnetickou rezonancí (MRI) (7, 8). Rámeček 1 shrnuje diagnostická doporučení z roku 2020 (rámeček 1).

Kazuistika 2

45letá nemocná se sarkoidózou II. stadia, diagnóza podpořena histologicky z materiálu získaného pomocí punkce mediastinálních uzlin pod kontrolou endobronchiálním ultrazvukem (EBUS), s podezřením na sarkoidózu myokardu (dle MRI) a s výraznými celkovými symptomy (únava, bolesti celého těla, slabost) navzdory systémové kortikoterapii přichází pro úporné bolesti pravostranných končetin. V noci ji budí bolest kyčle, ramene, přes den ji omezují v běžných denních aktivitách. Obtíže byly tak výrazné, že navštívila centrum bolesti, kde jí byla zahájena léčba opiátů formou transdermální náplasti (fentanyl), do kombinace přidán tramadol. Bolesti přetrvávají, přidala se nauzea a vertigo. Ve sprše si nemocná omylem sloupila fentanylovou náplast, do 4 hodin došlo k rozvoji syndromu z odnětí opiátů. Indikováno doplnění FDG-PET/CT k vyloučení myositidy, zjištěna výrazná artritida a entezopatie v oblasti pravého kyčelního kloubu a pravého ramene (Obr. 3, 4), dobře vysvětlující obtíže nemocné.

Rozbor případu

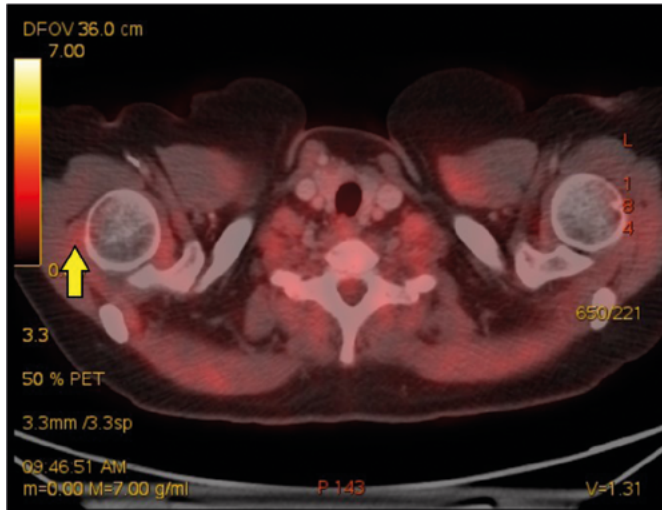
- U nemocných se sarkoidózou se může v čase obraz onemocnění měnit – může se manifestovat mimoplicní postižení. Je třeba mít na paměti, že sarkoidóza může probíhat jako multiorgánové one-

Rámeček 1.

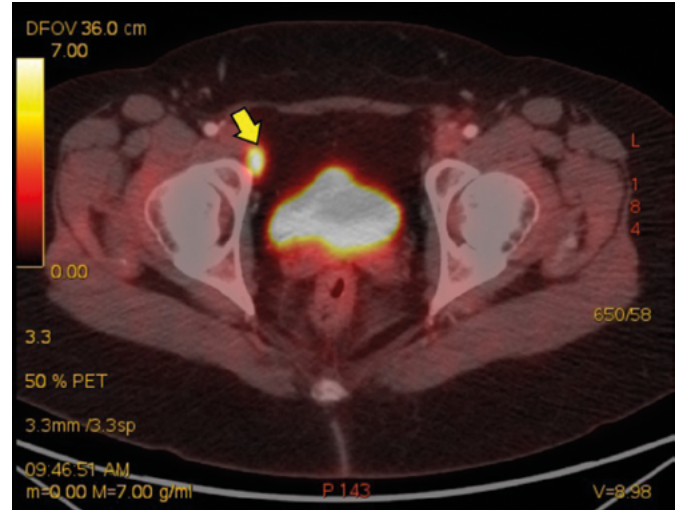
Doporučený diagnostický postup 2020 (3):
1. Histologická verifikace není nutná u pacientů s Löfgrenovým syndromem, lupus pernio nebo Heerfordtovým syndromem. Pacienta je nutné dále sledovat.
2. Pacienti s asymptomatickou bilaterální hilovou lymfadenopatií, u kterých nebyla diagnóza sarkoidózy podpořena histologicky, by měli být dále sledováni.
3. U pacientů s podezřením na sarkoidózu a mediastinální/hilovou lymfadenopatií se jako první diagnostická metoda doporučuje odběr vzorku uzlin bronchoskopicky pod kontrolou endobronchiálním ultrazvukem.
Screening mimoplicního postižení:
1. Pacienti bez očních příznaků by měli podstoupit oční vyšetření k vyloučení postižení struktur oka.
2. Pacienti se sarkoidózou bez známek sarkoidózy ledvin by měli podstoupit iniciační vyšetření kreatininu.
3. Pacienti se sarkoidózou bez suspekce na postižení jater by měli iniciačně podstoupit vyšetření alkalické fosfatázy.
4. U pacientů se sarkoidózou bez známek hyperkalcemie by měla být iniciačně stanovena kalcemie.
5. Pokud je u pacienta se sarkoidózou doporučena substituce vitamínem D, je třeba před jejím zahájením vyšetřit hladinu 25- a 1,25-OH vitamín D.
6. Všichni pacienti se sarkoidózou by měli mít iniciačně vyšetřen krevní obraz k vyloučení hematologických abnormalit.
7. U všech pacientů se sarkoidózou (i bez suspekce na postižení myokardu) by měl být vyšetřen elektrokardiogram (EKG), není ale doporučeno rutinně provádět v rámci screeningu echokardiografické vyšetření nebo 24hodinové monitorování EKG (Holter).

mocnění, u nemocných s multiorgánovým postižením je větší riziko chronického průběhu onemocnění (9).

- V době nasazení opiátů nemocná nebyla v terminální fázi onemocnění s krátkou životní prognózou, příčina bolesti nebyla před zahájením léčby vůbec zjišťována. U nemocné se během několika týdnů rozvinul syndrom závislosti na omamných látkách, nevhodná kombinace opiátů a opioidů vedla k manifestaci nežádoucích účinků.
- Diagnostická doporučení z roku 2020 zahrnují i navrhovaná vyšetření u nemocných se suspekci na mimoplicní postižení, zaměřena jsou ale především na sarkoidózu srdce – u nemocných s podezřením na sarkoidózu myokardu by měla být doplněna MRI srdce, pokud není MRI dostupná, tak FDG-PET s patřičnou přípravou, v případě podezření na plicní hypertenzi stojí na prvním místě transtorakální echokardiografie.
- Únava je složkou tzv. parasarkoidózního syndromu (parasarcoidosis syndromu). Ten je definován jako symptomy nesouvisející s poškozením tkáně granulomy a zahrnuje především únavu, zhoršení

Obr. 3. Radiologický obraz onemocnění – kazuistika 2

Entezopatie v oblasti pravého ramenního kloubu (žlutá šipka)

Obr. 4. Radiologický obraz onemocnění – kazuistika 2

Entezopatie v oblasti pravého kyčelního kloubu (žlutá šipka)

kognitivních funkcí (po vyloučení sarkoidózy CNS), depresi, neuropatii malých vláken a bolest, která není vázána na granulomatózní poškození tkáně (10). Syndrom výrazně zhoršuje kvalitu života postižených pacientů a je obtížně léčebně ovlivnitelný. Vždy je třeba nejprve pátrat po známkách aktivity základní choroby (ve výše zmíněném případě PET), protože i toto může stát za uvedenými symptomy, pak se nabízí posílení dosavadní léčby. Další možnou příčinou obtíží může být syndrom spánkové apnoe, únava může být spojena s dlouhodobou léčbou systémovými kortikosteroidy, s diabetem mellitem (často steroidní) nebo hypotyreózou. Léčba parasarkoidózního syndromu je ještě o něco zapeklitější než léčba sarkoidózy, a to zejména proto, že nemáme žádná data systematicky se touto oblastí zabývající. Kromě psychosociální podpory a rehabilitace doporučují někteří autoři stimulanty typu dexmethylfenidát nebo armodafinil (11).

Léčba sarkoidózy

Průběh sarkoidózy je značně variabilní a nemáme k dispozici žádný biomarker, který by sloužil k predikci průběhu onemocnění. Situaci dále komplikuje skutečnost, že např. postižení oka nebo myokardu může být zpočátku asymptomatické, nicméně prognosticky závažné. Je-li léčba sarkoidózy indikována a zahájena, u více než 40 % pacientů trvá déle než pět let (12). Nejzávažnějšími prognostickými indikátory jsou: vyšší věk, fibrotické postižení plicního parenchymu a přítomnost plicní hypertenze (13).

Tab. 3. Souhrn terapeutických možností u nemocných se sarkoidózou plic

První linie	Druhá linie (cytotoxická a imunomodulační léčba – off-label)	Třetí linie (biologická léčba – off-label)	Potenciální možnosti – off-label	Paliativní léčba
Systémové kortikosteroidy	Methotrexát Azathioprin Hydroxychlorochin Leflunomid Mykofenolát mofetil	Inhibitory TNF- α (infliximab, adalimumab)	Protilátky proti IL-23 Protilátky proti IL-1 β Depotní kortikotropin Chlorambucil Thalidomid Pentoxifylin Rituximab	DDOT Plicní rehabilitace Transplantace plic Nutriční podpora Psychologická podpora

TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa; IL – interleukin, DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie

Zahájení léčby bývá obvykle zvažováno u symptomatických pacientů, se sníženou funkcí postižených orgánů, s rizikem selhání funkce postiženého orgánu a s progresivní chorobou. Jako možná indikace k zahájení léčby symptomatických pacientů bývá uváděn i aktivní granulomatózní zánět a nízká pravděpodobnost dosažení remise.

Observace bývá upřednostňována u nemocných s minimálními příznaky, dobrou funkcí postižených orgánů, neohrožených selháním funkce postiženého orgánu, u nichž je vysoká pravděpodobnost spontánní remise. Léčení by teoreticky nemuseli být pacienti, u nichž onemocnění v čase neprogreduje, ovšem tuto informaci získáme až dlouhodobým sledováním pacienta, v době stanovení diagnózy samozřejmě k dispozici není.

Je třeba si uvědomit, že je-li u nemocného zahájena farmakologická léčba sarkoidózy, u 50–82 % pacientů bude dlouhodobá (14). V léčbě plicního postižení jsou doporučovány nejčastěji systémové kortikosteroidy, následované kombinací s methotrexátem. Léčba je zatížena značným rizikem vedlejších účinků, v čase se můžeme dostat i do situace, kdy vedlejší účinky pacienta omezují více než sarkoidóza.

Přestože v literatuře nadále najdeme doporučenou iniciační dávku kortikosteroidů 40–60 mg prednisonu, nemá úvodní dávka nejspíš žádný vliv na vývoj plicních funkcí v čase nebo riziko relapsu. U velké části nemocných nebo při exacerbacích sarkoidózy můžeme vystačit i s iniciační dávkou prednisonu 20 mg/den (15).

Kortikosteroidy hrají hlavní roli v léčbě výrazně symptomatických pacientů (vyjma Löfgrenova syndromu!!!), pokud potřebujeme v krátkém čase získat kontrolu nad onemocněním, u nemocných plánujících koncepci a u pacientů s postižením jater a ledvin.

Při jaterní nebo renální insuficienci není doporučováno použít jako kortikosteroidy šetřící lék methotrexát. Kumuluje se i extravaskulárně a neměl by být lékem volby u nemocných s pleurálním/perikardiálním výpotkem/ascitem.

Leflunomid by neměl být zahajován u nemocných s preexistující polyneuropatií (16). Léčba azathioprinem s sebou nese nejvyšší riziko jaterního postižení, podávání je ale zatíženo vyšším rizikem infekčních komplikací a sekundárních malignit.

Pokud stav pacienta vyžaduje použití biologické léčby, v úvahu připadá především infliximab a adalimumab. Biologika jsou imunogenní, zejména podávání infliximabu je zatíženo rizikem tvorby anti-chimerických protilátek. Po dobu léčby se doporučuje nevysazovat imunosupresiva, protože jejich podání snižuje tvorbu těchto protilátek (17). Adalimumab je doporučován při selhání léčby infliximabem právě v důsledku vytvoření protilátek proti infliximabu. Přítomnost těchto protilátek je možné testovat z krve, a pokud není efekt léčby zejména infliximabem uspokojivý, měli bychom na možnost této imunologické komplikace pomýšlet.

Souhrn terapeutických možností u nemocných se sarkoidózou shrnuje tabulka 3.

LITERATURA

1. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ* 2019; 367: 15553.
2. Kolec V, Losťáková V, Vašáková M, Žurková M. Sarkoidóza (Doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění). Dostupné na: www.pneumologie.cz/guidelines, navštíveno: 8. 8. 2020.
3. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. *AJRCCM* 2020; 8: e26–e51.
4. Jeny F, Bernaudin JF, Cohen Aubart F, et al. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respir Med and Res* 2020; 77: 37–45.
5. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165–1172.
6. Statement on sarcoidosis. Joint statement of American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). *AJRCCM* 1999; 160: 736–755.
7. Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. *Pract Neurol* 2020; 20: 199–2121.
8. Roth D, Kadoglou N, Leeflang M, et al. Diagnostic accuracy of cardiac MRI, FDG-PET, and myocardial biopsy for the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic and Prognostic Research* 2020; 4: 5.
9. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190145.
10. Jammal TE, Jamilloux Y, Gerfraud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: A Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16: 323–345.
11. Vis R, van de Garde EWM, Grutters J, Korenromp IHE. The effects of pharmacological interventions on quality of life and fatigue in sarcoidosis: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190057.
12. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 56–64.
13. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2018; 153: 105–113.
14. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
15. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci* 2010; 339: 1–4.
16. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 74–78.
17. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 91–107.

Závěr

Navzdory dostupnosti nových diagnostických a léčebných metod je pro diagnostiku sarkoidózy nezbytné, aby lékaře tato možnost vůbec napadla. Je pravda, že onemocnění není časté a vzhledem k tomu, že etiologie nebyla zatím odhalena, postižený může být jakýkoliv orgán a stesky pacientů bývají dosti polymorfní, může být pro lékaře sarkoidóza obtížně uchopitelná. Pacienti s Löfgrenovým syndromem bývají odesíláni do péče revmatologa, který nezářídka sáhne po systémových kortikosteroidech ještě před tím, než indikuje skiagram hrudníku, čímž nevědomky zvýší riziko relapsu po vysazení léčby. Sarkoidóza myokardu se může projevit poruchou srdečního rytmu, ale i fibrilací komor nebo náhlou srdeční zástavou, lékařem prvního kontaktu pak může být kardiolog nebo anesteziolog. Nepomyslí-li v diferenciální diagnostice na sarkoidózu, je vysoké riziko, že se událost může opakovat s méně příznivým průběhem. Pacienti s dominujícími systémovými příznaky navštěvují nezářídka psychology, psychiatry, ale i léčitele nebo homeopaty, byť je nemoc nemusí nutně ohrožovat na životě, celkové příznaky, zejména únava a bolesti, mohou významně snižovat kvalitu jejich života.

V současné době probíhají i četné studie, testující nové léčebné přípravky (tofacitinib, abatacept, kortikotropin). Pokud ale nebude lékař pacienta v diferenciální diagnostice na sarkoidózu pomýšlet, uzavře tím nemocnému přístup k jakékoliv léčbě a k zmírnění jeho obtíží.

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN®
Cardiovascular



AstraZeneca



Obštrukčné spánkové apnoe a arteriálna hypertenzia: úloha črevného mikrobiómu

Pavel Šiarnik¹, Katarína Klobučníková¹, Imrich Mucska², Alžbeta Hlucháčová³,
Oto Hanus⁴, Peter Turčáni¹, Branislav Kollár¹

¹I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Ambulancia pre spánkové poruchy dýchania, Univerzitná nemocnica Bratislava

³Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava

⁴Neurologická klinika, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok

Obštrukčné spánkové apnoe predstavuje časté ochorenie, ktoré postihuje približne jednu štvrtinu bežnej populácie. Jeho prevalencia je ešte vyššia v populáciách s vysokým vaskulárnym rizikom. Obštrukčné spánkové apnoe predstavuje významný rizikový faktor pre vznik arteriálnej hypertenzie, pričom arteriálnou hypertenziou trpí až 50% pacientov so spánkovým apnoe. Napriek jasne dokázanej asociácii medzi obštrukčným spánkovým apnoe a arteriálnou hypertenziou, doposiaľ nie sú jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe tieto ochorenia. Predpokladá sa významná úloha aktivácie sympatikového nervového systému, stimulácie systému renín-angiotenzín-aldosterón a endotelialnej dysfunkcie. Neustále však pribúdajú dôkazy, ktoré svedčia aj o úlohe črevnej dysbiózy v tomto procese. Tento článok uvádza možné mechanizmy, ktoré spájajú obštrukčné spánkové apnoe so vznikom arteriálnej hypertenzie, pričom detailnejšiu pozornosť venuje práve úlohe črevného mikrobiómu.

Kľúčové slová: arteriálna hypertenzia, črevný mikrobióm, obštrukčné spánkové apnoe.

Obstructive sleep apnea and hypertension: the role of gut microbiome

Obstructive sleep apnea is common disorder affecting approximately one quarter of the common population. Prevalence is even higher in a population with increased vascular risk. Obstructive sleep apnea is a significant risk factor for hypertension, with approximately 50% of obstructive sleep apnea patients suffering hypertension. While the relationship between sleep apnea and hypertension has been firmly established, mechanisms linking these disorders are still poorly understood. Importance of sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivity as well as endothelial dysfunction is suspected. There is increasing evidence supporting gut dysbiosis as one of the underlying mechanisms. Current article describes possible mechanisms linking obstructive sleep apnea with the development of hypertension. The role of gut microbiota in this process is discussed more closely.

Key words: gut microbiome, hypertension, obstructive sleep apnea.

Úvod

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) predstavuje časté ochorenie, ktoré sa vyskytuje približne u jednej štvrtiny dospelých ľudí (1). K potvrdeniu diagnózy sa štandardne využíva polysomnografické vyšetrenie prípadne polygrafické vyšetrenie, pričom pre spánkovú poruchu dýchania svedčí výskyt ≥ 5 apnoických alebo hypopnoických prestávok

za hodinu spánku (takzvaný apnoe-hypopnoe index: AHI) (2). Arteriálna hypertenzia (AH) je definovaná eleváciou systolického tlaku krvi (TK) na hodnotu ≥ 140 mmHg alebo diastolického TK na hodnotu ≥ 90 mmHg. Za pacientov s AH sa považujú aj osoby užívajúce antihypertenznú liečbu (3). Je známym faktom, že AH vedie k multiorgánovému poškodeniu. Jej celosvetová prevalencia dosahuje 31% (4). V literatúre neustále

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD., palo.siarnik@gmail.com

I. neurologická klinika LFUK a UNB, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 415–419

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 6. 2020

príbúdajú dôkazy o asociácii OSA s AH, pričom OSA je považovaná za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik AH rezistentnej na antihypertenznú liečbu (5). Napriek jasne dokázanej asociácii medzi OSA a AH, doposiaľ nie sú jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe tieto ochorenia. V súčasnosti je veľká pozornosť venovaná skúmaniu črevného mikrobiómu (ČM) a jeho asociácii s početnými extraintestinálnymi ochoreniami. Príbúdajú dôkazy o tom, že narušenie ČM, takzvaná črevná dysbióza (ČD), by mohla predstavovať jeden z potenciálnych mechanizmov spájajúcich OSA so vznikom AH (6, 7). V nasledujúcom texte detailnejšie rozoberáme potenciálne mechanizmy, ktoré spájajú OSA so vznikom AH. Špeciálna pozornosť je venovaná úlohe ČM v patogeneze daných ochorení.

Asociácia obštrukčného spánkového apnoe s arteriálnou hypertenziou:

Výsledky populačných štúdií poukazujú na vysoký výskyt OSA u pacientov s AH, u ktorých sa vyskytuje až v 30–50 % prípadov. Prevalencia OSA je ešte vyššia u pacientov s AH rezistentnou na antihypertenznú liečbu, kde dosahuje až 80 % (5). Výsledky Wisconsin Sleep Cohort Study preukázali, že riziko vzniku AH je u pacientov s nezávažným OSA (AHI 5,0–14,9) 2× vyššie a v populácii so stredne závažným až závažným OSA (AHI ≥ 15 /h) dokonca 2,9× vyššie v porovnaní s populáciou bez OSA (8). Stredne závažné až závažné OSA (AHI ≥ 15 /h) sa tiež ukázalo ako najčastejšia príčina AH rezistentnej na liečbu, ktorej riziko zvyšuje 4-násobne. U pacientov s OSA býva typicky zvýšená hodnota diastolického TK, častá je nočná hypertenzia a nedochádza k fyziologickému poklesu TK v nočných hodinách (tzv. „non-dipping“ vzorec) (9).

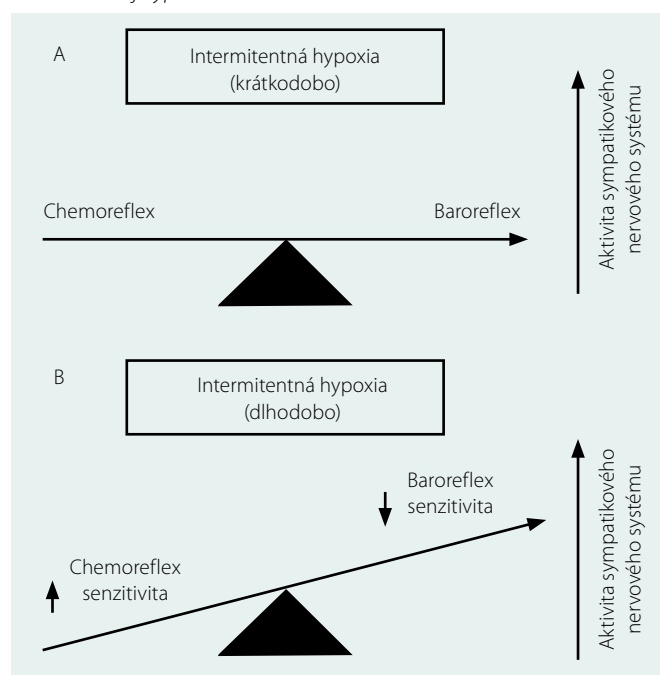
Patomechanizmy spájajúce spánkové apnoe s arteriálnou hypertenziou

V priebehu obštrukčnej apnoickej pauzy dochádza na konci expíria k zúženiu priesvitu faryngu a následne k jeho kompletnej obštrukcii. Následne dochádza k vzostupu hladiny oxidu uhličitého v krvi (CO_2) a k rôznemu stupňu hypoxie. Hyperkapnia a hypoxia stimulujú centrálnu a periférnu chemoreceptory, v dôsledku čoho narastá dychové úsilie až po dosiahnutie zlomového bodu, kedy dôjde k spriechodneniu dýchacích ciest a následnej prebúdzacej reakcii (10). Intermittentná hypoxia (IH), intermittantná hyperkapnia, kolísanie intratorakálneho tlaku a rekurentné prebúdzacie reakcie predstavujú spoločné kľúčové patomechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku vaskulárnych komplikácií OSA. Dané mechanizmy potom vedú k poruche regulácie autonómneho nervového systému, oxidačnému stresu, endotelálnej dysfunkcii (ED), metabolickej dysregulácii či k systémovej zápalovej reakcii. Spomenuté procesy sú komplexné, navzájom úzko prepojené a môžu spúšťať ďalšie fyziologické a patologické reakcie organizmu, ktoré v konečnom dôsledku vedú k vzniku vaskulárnych komplikácií (11). Patofyziológia AH u pacientov s OSA je veľmi komplexná. Predpokladá sa, že kľúčové čiastkové mechanizmy, ktoré sa na jej vzniku podieľajú predstavujú aktivácia sympatikového nervového systému, stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón a endotelálna dysfunkcia (ED) (12). V literatúre neustále pribúdajú dôkazy o tom, že potenciálnym faktorom, ktorý spája OSA so vznikom vaskulárnych ochorení, AH nevynímajúc, je narušenie ČM (6, 7).

Porucha regulácie autonómneho nervového systému

Rekurentné apnoické pauzy vedú u pacientov s OSA k zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému, ktorá je v prevažnej miere sprostredkovaná ovplyvnením funkcie chemoreflexu. Funkciou chemoreflexu je sledovanie zmien pH, parciálneho tlaku kyslíka a parciálneho tlaku CO_2 pomocou centrálnych a periférnych receptorov. IH vedie k stimulácii chemoreflexu a nasledujúceho vzostupu aktivity sympatikového nervového systému a TK (13). Na regulácii TK sa však podieľa aj ďalší dôležitý mechanizmus – baroreflex. Ide o autonómny reflex, ktorý pomocou mechanoreceptorov v sinus caroticus a oblúku aorty monitoruje TK a zúčastňuje sa na jeho regulácii ovplyvňovaním aktivity sympatikového nervového systému. Chronické OSA vedie k poklesu senzitivity baroreflexu. V podmienkach IH baroreflex znižuje aktivitu sympatikového nervového systému aj hodnoty TK a má tak v porovnaní s chemoreflexom protichodnú funkciu (14). V podmienkach krátkodobej IH je tento „nárazníkový“ systém ustálený. V prípade, že IH pretrváva dlhodobo, citlivosť chemoreflexu stúpa (15). Pri baroreflexe dochádza k jeho opakovanej adaptácii na zvýšenú aktivitu chemoreflexu a k „prestaveniu“ jeho prahovej hodnoty na „fungovanie“ pri zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému a vyšších hodnotách TK (16). V regulácii tonusu sympatikového nervového systému je tým pádom porušený ustálený antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom. Chemoreflex získava dominantné postavenie. Zvýšená senzitivita chemoreflexu tak u pacientov s OSA vedie k zvýšeniu pokojovej aktivity sympatikového nervového systému, ktorá pretrváva nielen v nočných hodinách, ale aj počas dňa (17). Antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom pri regulácii pokojovej aktivity sympatikového nervového systému v podmienkach intermitentnej hypoxie uvádzame aj schematicky (schéma 1).

Schéma 1. Antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom pri regulácii pokojovej aktivity sympatikového nervového systému v podmienkach intermitentnej hypoxie



Aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón

Ďalším mechanizmom, ktorý sa predpokladá pri vzniku AH u pacientov s OSA, je zvýšenie aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón. Rekurentné epizódy IH vedú k zvýšeniu expície receptorov pre angiotenzín I a angiotenzín II v glomus caroticum. V štúdiách na zvieracích modeloch boli u zvierat s OSA pozorované zvýšené hladiny renínu a aldosterónu (12). Taktiež zistenia metaanalýzy 13 štúdií odhalili zvýšené hladiny angiotenzínu II u pacientov s OSA v porovnaní s kontrolami. U pacientov s komorbiditou AH a OSA boli pozorované signifikantne vyššie hladiny aldosterónu v porovnaní s pacientmi s OSA, ktorí mali hodnoty TK v norme (18).

Endoteliálna dysfunkcia

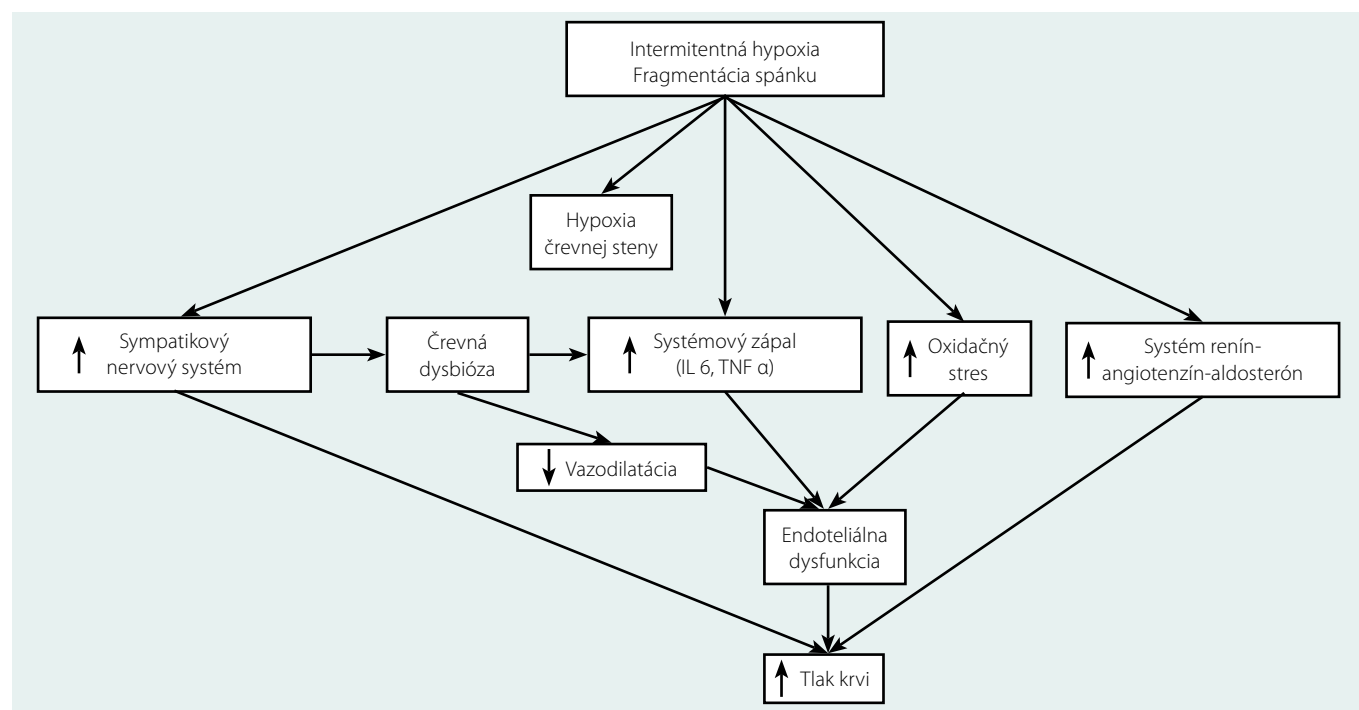
ED predstavuje iniciálny a kľúčový krok v procese aterogenézy. Ide o mechanizmus, ktorý sa okrem patogenézy AH podieľa aj na patogeneze širokého spektra vaskulárných ochorení (19). Základným prejavom funkčného endotelu je vazodilatácia, ktorá je od neho závislá a ku ktorej dochádza pôsobením oxidu dusnatého (NO) (20). Pre ED je charakteristická znížená biologická dostupnosť NO, oxidačný stres a nadmerná expícia adhézných molekúl. V ďalšom priebehu aterogenézy dochádza k zvýšeniu tuhosti a zhrubnutiu cievnej steny a v konečnom štádiu k stenotizácii a oklúzii cievneho lúmenu (21). Pre produkciu NO je nevyhnutná správna funkcia enzýmu endoteliálna NO syntáza (eNOS). Regulácia génu pre eNOS je ovplyvnená saturáciou krvi kyslíkom, pričom hypoxia vedie k zníženiu jeho syntézy. K zhoršeniu endoteliálnej funkcie prispieva aj deplécia NO pôsobením oxidačného stresu vznikajúceho v podmienkach IH a reoxygénácie (22). S ED sa spája aj nadmerná produkcia širokého spektra mediátorov zápalu, napríklad interleukínu 6 (IL 6) alebo tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF α). K syntéze daných molekúl dochádza pri aktivácii nukleárneho faktora κ B, ktorý sa aktivuje pri IH (23).

Narušenie črevného mikrobiómu

Pojmom mikrobióm sa označuje populácia mikroorganizmov (baktérií, vírusov, húb a parazitov), ktoré osídľujú určitý orgán ľudského tela. Najväčšiu časť ľudského mikrobiómu predstavuje mikrobióm gastrointestinálneho traktu, v ktorom sa vyskytuje viac ako 1000 rôznych druhov mikroorganizmov (24). Najčastejšími bakteriálnymi kmeňmi osídľujúcimi črevo sú Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria a Proteobacteria, pričom gramnegatívne Bacteroides a grampozitívne Firmicutes tvoria viac ako 90% ČM (25). Sú indície, že rovnováha a stabilita ČM predstavujú významný predpoklad pre udržanie zdravia organizmu. Početné externé stimuly môžu prispievať k dysbióze, teda k stavu, ktorý je charakterizovaný narušením diverzity, zloženia a funkčnosti ČM. Dysbióza potom môže viesť k vzniku širokého spektra chronických ochorení (26). Jedným z typických prejavov ČD je zvýšené zastúpenie baktérií kmeňa Firmicutes na úkor kmeňa Bacteroides. Rizikové sú hlavne bakteriálne rody, ktoré prispievajú k degradácii mucínu, a tým k narušeniu permeability črevnej steny (27). Do kmeňa Bacteroides naopak patria viaceré druhy baktérií, ktoré sa zúčastňujú na fermentácii vlákniny v hrubom čreve, teda na procese, pri ktorom sú produkované mastné kyseliny s krátkym reťazcom (MKKR) (napr. acetát, butyrát, propionát), ktoré vyživujú bunky črevného epitelu (28). Viaceré štúdie sponujú možnosť vzájomného vzťahu medzi narušením ČM a vznikom chronických extraintestinálnych ochorení vrátane AH. Súčasná existencia spojitosti medzi OSA a zmenami ČM by teda mohla poukazovať na potencionálnu úlohu ČD v patogeneze oboch týchto ochorení (6).

Napriek tomu, že ČD bola preukázaná pri viacerých zvieracích modeloch OSA, konkrétne mechanizmy, ktorými OSA zapríčiňuje narušenie ČM, zostávajú zatiaľ objasnené len neúplne. Pri pokusoch na myšiach došlo napr. vplyvom IH k cyklickému striedaniu hypoxie a reoxygénácie nielen v arteriálnej krvi, ale aj v lúmene tenkého čreva

Schéma 2. Patomechanizmy spájajúce obštrukčné spánkové apnoe, črevný mikrobióm a arteriálnu hypertenziu



(pravdepodobne v dôsledku difúzie kyslíka z epiteliálnych kapilár do črevného lúmenu) (27). Predpokladá sa tiež, že epizódy hypoxie vyvolávajú v črevnom lúmene prednostne množenie obligátne anaeróbných baktérií, a že k narušeniu rovnováhy ČM môže IH prispievať aj navodením prozápalových procesov v črevnom epiteli v dôsledku zvýšeného oxidačného stresu a up-regulácie hypoxiou indukovaného faktora-1 (29). K ČD môže navyše okrem IH dochádzať aj vplyvom fragmentácie spánku. U myší boli v dôsledku opakovaných prebúdzacích reakcií napr. pozorované zmeny ČM v zmysle nárastu populácie kmeňa Firmicutes a poklesu zástupcov kmeňa Bacteroides (30). Tieto zmeny môžu byť sprostredkované zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému v myenterickom plexe, submukóze a mukóze čreva. Takáto adrenergická stimulácia neurónov črevnej steny ovplyvňuje motilitu, transport iónov a môže tak ovplyvňovať aj ČM (31).

ČD bola dokázaná aj vo viacerých modeloch AH u zvierat. Predpokladá sa, že dôležitú úlohu v patogenéze AH by mohli zohrávať metabolity vytvárané črevnými baktériami. Najväčšia pozornosť je venovaná hlavne MKKR. Acetát, butyrát a propionát preukázali v in vitro podmienkach vazodilatačné účinky. Uvedené MKKR sú taktiež ligandami pre renálne receptory, ktoré sa podieľajú na regulácii krvného tlaku (32). Čiastkovú úlohu v patogenéze AH v dôsledku ČD by mohla zohrávať systémová zápalová reakcia, ktorá bola pozorovaná vo viacerých modeloch AH (33). Aj keď príčina systémovej zápalovej reakcie nie je zatiaľ jednoznačne objasnená, existujú dôkazy, že v podmienkach ČD je prítomné zvýšené množstvo baktérií degradujúcich mucín a syntetizujúcich lipopolysacharidové produkty. Tieto procesy by mohli viesť k narušeniu črevnej epiteliálnej bariéry a vystaveniu hostiteľa bakteriálnym lipoproteínovým produktom s následnou zápalovou odpoveďou organizmu (34, 35). K poškodeniu epiteliálnej bariéry však môže viesť aj znížená produkcia MKKR, ktoré predstavujú jeden z kľúčových energetických substrátov pre črevné epiteliálne bunky (36). Patomechanizmy spájajúce OSA, ČM a AH uvádzame aj schematicky (schéma 2).

Diskusia

Zistenia translačného výskumu naznačujú, že IH a fragmentácia spánku, teda kľúčové patomechanizmy OSA, vedú k narušeniu ČM. Charakteristicky pri tomto procese prevládajú bakteriálne rody negatívne ovplyvňujúce črevné epiteliálne bunky a rody produkujúce endotoxíny, ktoré sa podieľajú na aktivácii systémovej zápalovej reakcie. Práve systémová zápalová reakcia môže predstavovať pa-

tofyziologický základ pre vývoj chronických vaskulárnych ochorení vrátane AH (6). Zistenia štúdií, ktoré sa zaoberajú týmito procesmi u ľudí, sú značne limitované. Li et al. zistili, v zhode s translačným výskumom, u pacientov s AH a prehypertenziou výraznú redukciu diverzity ČM v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou. Znížené bolo zastúpenie rodov produkujúcich MKKR. Naopak vo vyššej miere bolo prítomné zastúpenie rodov syntetizujúcich lipopolysacharidy, ktoré môžu zohrávať dôležitú úlohu pri vzniku systémovej zápalovej reakcie. Je potrebné poznamenať, že ČM u prehypertonikov a hypertonikov je veľmi podobný, čo môže poukazovať na to, že ČD predchádza vzniku AH a nevzniká dôsledkom AH (37). Vzťahy medzi OSA, ČD a AH sú komplexné a v súčasnej dobe nie je k dispozícii dostatočné množstvo dôkazov na jednoznačné stanovenie kauzality medzi nimi. K bližšiemu poznaniu daných vzťahov by mohli v budúcnosti prispieť randomizované kontrolované štúdie skúmajúce efekt liečby OSA na ČM a TK. Pozornosť by mala byť venovaná nielen efektu samotnej liečby, ale taktiež účinku preventívnych opatrení zameraných na elimináciu rizikových faktorov spánkových porúch dýchania. Pri perspektívnom personalizovanom ovplyvnení ČM bude nepochybne nevyhnutné aj zohľadnenie režimových opatrení, životosprávy, diéty a pohybovej aktivity. Efekt týchto opatrení na ČM však už presahuje rozsah a zameranie tohto článku. Pri hľadaní kauzality medzi OSA, ČD a AH bude potrebné zvážiť aj úlohu početných komorbidít OSA (napr. obezity, porúch metabolizmu glukózy, dyslipidémie), ktoré môžu v značnej miere ovplyvňovať ČM (38, 39, 40).

Záver

OSA predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik AH rezistentnej na antihypertenznú liečbu. Napriek úzkemu vzťahu medzi OSA a AH, nie sú doposiaľ jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe ochorenia. Narušenie ČM predstavuje jednu z potenciálnych ciest, ktorým by OSA mohlo viesť k AH. Kauzalita v danom vzťahu však doteraz nebola jednoznačne potvrdená. Efekt prevencie OSA, terapeutického ovplyvnenia OSA a efekt personalizovaných opatrení zameraných na úpravu ČM musia potvrdiť budúce klinické aj experimentálne štúdie.

Práca bola podporená projektom „Dobudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ spolufinancovaného zo zdrojov ES z Európskeho fondu regionálneho rozvoja – Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku (ITMS 26240120023).

LITERATÚRA

1. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006–1014.
2. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008; 118(14): 1497–1518.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104.
4. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26(1): 60–69.
5. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 523–538.
6. Mashaqi S, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *J Clin Sleep Med* 2019; 15(10): 1517–1527.
7. Durgan DJ. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(4): 35.

8. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378–1384.
9. Walia HK, Li H, Rueschman M, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(8): 835–843.
10. Chamberlin NL. Brain circuitry mediating arousal from obstructive sleep apnea. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(5): 774–779.
11. Ott SR, Korostovtseva L, Schmidt M, et al. Sleep-disordered breathing: clinical features, pathophysiology and diagnosis. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14436.
12. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens* 2017; 2017: 1848375.
13. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, et al. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *CHEST Journal* 2007; 131(5): 1406–1413.
14. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 87(6): 1953.
15. Prabhakar NR, Kumar GK. Mechanisms of sympathetic activation and blood pressure elevation by intermittent hypoxia. *Respiratory physiology & neurobiology* 2010; 174(1): 156–161.
16. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *The Journal of physiology* 2006; 574(2): 605–613.
17. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97(10): 943–935.
18. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(4): 333–343.
19. Šiarnik P, Krížová L, Kollár B, et al. Syndróm obstrukčného spánkového apnoe a endotelálna dysfunkcia ako rizikové faktory cerebrovaskulárnych ochorení. *Neurológia* 2011; 6(2): 81–85.
20. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 1983–1992.
21. Blanco M, Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, et al. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (2): 32–39.
22. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1): 35–51.
23. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112(17): 2660–2667.
24. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13(5): 321–335.
25. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59–65.
26. Farre N, Farre R, Gozal D. Sleep Apnea Morbidity: A Consequence of Microbial-Immune Cross-Talk? *Chest* 2018; 154(4): 754–759.
27. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 1055–1065.
28. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics* 2012; 4(1): 4.
29. Wu J, Sun X, Wu Q, et al. Disrupted intestinal structure in a rat model of intermittent hypoxia. *Mol Med Rep* 2016; 13(5): 4407–4013.
30. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep* 2016; 6: 35405.
31. Lyte M, Vulchanova L, Brown Dr. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* 2011; 343(1): 23–32.
32. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics* 2016; 48(11): 826–834.
33. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Med Indones* 2017; 49(2): 158–165.
34. Barcelo A, Esquinas C, Robles J, et al. Gut epithelial barrier markers in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2016; 26: 12–15.
35. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 656–663.
36. Morris G, Berk M, Carvalho A, et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54(6): 4432–4451.
37. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14.
38. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(1): 147–162.
39. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2018; 9(1): 5–12.
40. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocrinol Metab Disorders* 2019; 20(4): 461–472.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

ON-LINE Medicína KURZ pro praxi

Připravili jsme pro vás první on-line vzdělávací kurz určený především pro všeobecné praktické lékaře pro dospělé a internisty. Kurz je výbornou alternativou postgraduální edukace vedle klasických kongresů a časopisů, na které navazuje. Připraveno je 6 videí přednášek s mezioborovým pojetím.

SOLEN MEDICAL EDUCATION



Kurz je ohodnocen 2 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- **Zánětlivá bolest zad jako časný příznak spondyloartritid** – MUDr. Jan Voříšek, Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň
- **Desatero pro správnou diagnostiku a léčbu chronických žilních onemocnění** – MUDr. Petra Zimolová, Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Whiplash syndrom** – MUDr. Martina Kováří, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK Motol, Praha
- **Blokátory protonové pumpy: indikace, kontraindikace, interakce, vedlejší účinky** – MUDr. Radek Kroupa, Ph.D., Interní gastroenterologická klinika, FN Brno
- **Trazodon jako lék 1. volby v léčbě deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové
- **Omega-3 nenasycené mastné kyseliny a deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové

TERMÍN: září 2020 – srpen 2021
dostupný na online.solen.cz

ODBOBNÝ GARANT:
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

DĚLKA KURZU: 100 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

Kontaktní osoba:

Mgr. Kristýna Slouková

+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

online.solen.cz →



ZLATÝ PARTNER



STŘÍBRNÍ PARTNERI



MEDIÁLNÍ PARTNERI



CAR T-lymfocyty: horká novinka v léčbě nádorů

Štěpán Hrabovský

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

Protinádorová imunoterapie se stala během posledních desetiletí již standardní součástí onkologického léčebného portfolia. Od prvních pokusů s protinádorovými vakcínami na konci 19. a v 1. polovině 20. století její cesta vedla přes objevení principů alogenní transplantace krvetvorných buněk v 70. letech, zavedení monoklonálních protilátek v letech 90., jejich zdokonalení ve formě imunokonjugátů a bispecifických protilátkových konstruktů až k dnešním checkpoint inhibitorům a T-lymfocytům s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty). Ještě v nedávné době se léčba geneticky modifikovanými lymfocyty mohla zdát jako science-fiction, ale tyto „živé léky“ se již podávají pacientům s hematologickými malignitami i u nás v České republice. Někteří vidí v CAR T-lymfocytech přelomovou léčebnou metodu a světlou budoucnost onkologie, jiní snad jen přečeňovanou senzaci, jejíž nákladnost dalece převyšuje efektivitu. Tak či onak se CAR T-lymfocyty v nejbližší době dostanou do relativně rutinního používání v léčbě pacientů s rezistentními lymfoproliferacemi. Náš článek si klade za cíl přiblížit tuto zajímavou léčebnou metodu i čtenářům s odborným zaměřením mimo oblast hematologie a onkologie.

Klíčová slova: adoptivní imunoterapie, axikabtagen ciloleucel, CAR T-lymfocyty, chimérický antigenní receptor, protinádorová léčba, tisagenlecleucel.

CAR T-cells: hot news in cancer therapy

Cancer immunotherapy has become a standard therapeutic option in oncology over the past few decades. From the early anti-tumor vaccine experiments in the late nineteenth and early twentieth centuries, its journey led through the discovery of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation principles in the nineteen-seventies, introduction of monoclonal antibodies in the nineteen-nineties, their enhancing in the form of immunoconjugates and bispecific antibody constructs, up to today's checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells). Not so long ago, a treatment with genetically modified lymphocytes may have seemed quite like science fiction, but nowadays, these “living drugs” are already being administered to patients with hematological malignancies in the Czech Republic. Some may see CAR T-cells as a breakthrough treatment method and bright future of oncology, others perhaps just as an overhyped sensation, in which the cost far exceeds the efficacy. Either way, CAR T-cells will soon become a relatively routine treatment option for patients with resistant lymphoproliferative diseases. Our article aims to introduce this new interesting method to specialists outside the fields of hematology and oncology.

Key words: adoptive immunotherapy, axicabtagene ciloleucel, cancer treatment, CAR T-cells, chimeric antigen receptor, tisagenlecleucel.

Historie protinádorové imunoterapie

Pravděpodobně prvním zaznamenaným pokusem o protinádorovou imunoterapii jsou experimenty Williama B. Coleyho z New Yorku publikované v roce 1891. Pacientům s osteosarkomem aplikoval injekčně kultury pyogenního streptokoka, po čemž pozoroval u některých pacientů dokonce i dlouhodobě trvající kompletní remise (1). Efekt tohoto experimentu si dnes vysvětlujeme up-regulací produkce interleukinu 12 (IL-12) generalizovanou infekcí, zvýšením hladin interferonu γ (IFN γ) a tím

stimulací protinádorové aktivity T-lymfocytů a NK buněk. I přes působivé výsledky byl Coley za tyto pokusy odbornou veřejností kritizován, zčásti jistě proto, že část jeho pacientů zemřela na streptokokovou infekci. Svou metodu sice zdokonalil nahrazením živých bakterií za inaktivované, ale ve stínu začínající radioterapie tyto první krůčky imunoterapie na nějakou dobu upadly v zapomnění.

Myšlenka ovlivnění imunitního systému ve prospěch protinádorového efektu byla znovu oprávněna v 50. letech 20. století, kdy manželé

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Štěpán Hrabovský, hrabovsky.stepan@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(7): 420–424

Článek přijat redakcí: 18. 11. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 10. 1. 2020

Grahamovi použili první moderní protinádorovou vakcínu u pacientek s gynekologickými nádory, z nichž 1/5 zaznamenala parciální remisi nebo alespoň zpomalení progresu nemoci (2). V 70. letech minulého století byly v University of Minnesota provedeny první alogenní transplantace krvetvorné tkáně u pacientů s hematologickými malignitami, tedy nahrazení pacientova imunitního systému nereagujícího proti tumoru imunitním systémem zdravého dárce.

Pionýrem specifické adoptivní imunoterapie se však stal až Steven A. Rosenberg z National Cancer Institute v Bethesdě, který v roce 1985 publikoval výsledky prvního použití in vitro interleukinem 2 (IL-2) aktivovaných leukocytů v léčbě metastatických nádorů (3). Tuto metodu poté zdokonalil použitím lymfocytů extrahovaných přímo z tumoru (tzv. tumor-infiltrujících lymfocytů – TIL), které již byly v prostředí tumoru přirozeně aktivovány antigeny specifickými pro daný tumor (4, 5).

Současně již v roce 1989 v izraelském Weizmann Institute of Science vznikl první návrh chimického antigenního receptoru (CAR) a 4 roky poté byla kultivována první generace T-lymfocytů s tímto arteficiálním receptorem (6). Původní záměr metody, léčba infekce virem lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus – HIV), se ale brzy ukázal být slepou uličkou (7, 8). Myšlenka využít CAR T-lymfocyty v léčbě nádorů na sebe nenechala dlouho čekat a v roce 2003 byla publikována první preklinická data o účinnosti CAR T-lymfocytů na myším modelu hematologických malignit (9–11). Po řadě studií I. a II. fáze byl pak v roce 2017 americkou Food and Drug Administration (FDA) schválen ke klinickému použití první komerční preparát CAR T-lymfocytů tisagenlecleucel a o několik měsíců později druhý preparát axikabtagen ciloleucel (Obr. 1). Oba prokázaly výrazné zvýšení počtu dosažených kompletních remisí a prodloužení

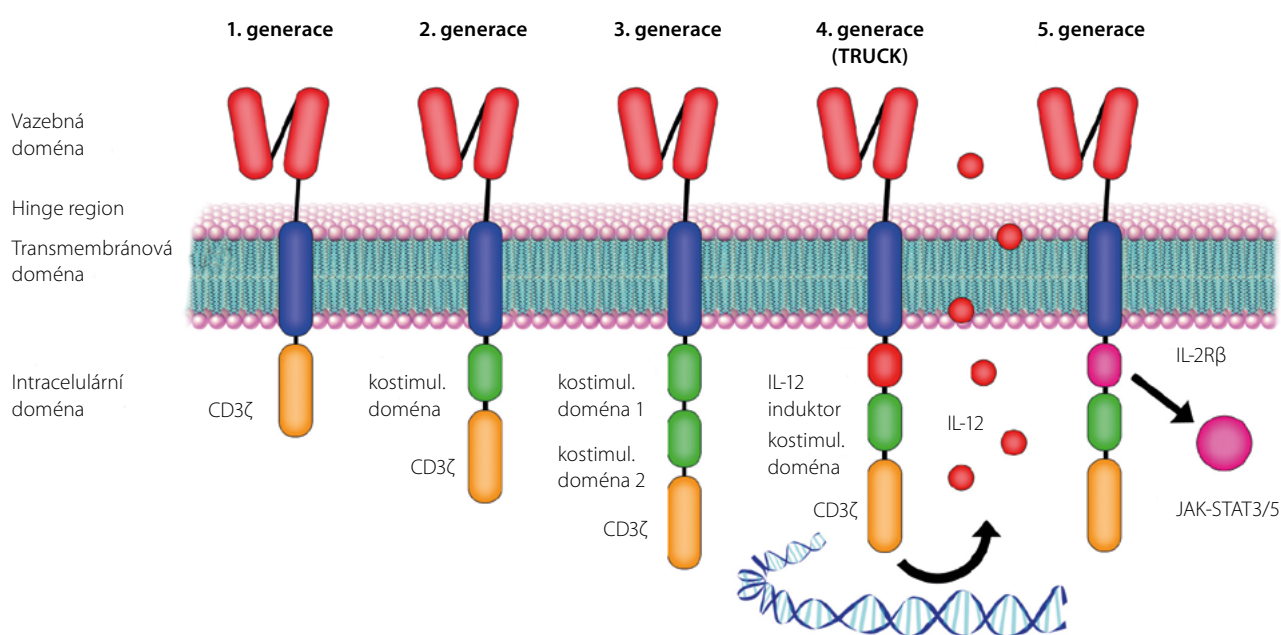
celkového přežití oproti standardní chemoterapii u pacientů s opakovaně relabujícími agresivními lymfoproliferacemi (12, 13).

V zemích Evropské unie jsou oba léky dostupné od srpna roku 2018. Indikací tisagenlecleucelu je léčba relabované nebo refrakterní akutní B lymfoblastické leukemie (R/R B-ALL) dětí a mladých dospělých do věku 25 let v případě druhého relapsu nebo relapsu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a opakovaně relabujícího nebo refrakterního difuzního velkobuněčného B lymfomu dospělých (R/R DLBCL). Axikabtagen ciloleucel je schválen pro léčbu R/R DLBCL a relabujícího nebo refrakterního primárního mediastinálního velkobuněčného B lymfomu (R/R PMBCL) dospělých. Léčba prvního pacienta CAR T-lymfocyty v České republice proběhla v září roku 2019.

Obr. 1. Tisagenlecleucel (Kymriah™) a axikabtagen ciloleucel (Yescarta®).



Obr. 2. Struktura jednotlivých generací chimických antigenních receptorů



CD3ζ – fragment T buněčného receptoru aktivující T-lymfocyt, IL12 – interleukin 12, IL-2Rβ – řetězec receptoru interleukinu 2, JAK-STAT3/5 – signální dráha účastnící se aktivace T-lymfocytu

Co jsou CAR T-lymfocyty?

CAR T-lymfocyty jsou in vitro modifikované autologní T-lymfocyty pacienta, do kterých je vpraven gen pro chimérický antigenní receptor se specificitou proti definovanému povrchovému antigenu nádorové buňky. Oba v současnosti schválené preparáty CAR T-lymfocytů jsou cílené proti antigenu CD19. Ten je exprimován na povrchu všech vývojových stadií B-lymfocytů i na převážně většině malignit z B-lymfocytů vycházejících (14). V klinických studiích jsou již zkoušeny CAR T-lymfocyty cílené na nejrůznější další povrchové antigeny hematologických i solidních malignit, např. CD22, CD30, CD138, BCMA, EGFR, CEA, HER2, mezotelin, PD-L1 a řadu dalších (11). Dosavadní výsledky léčby CAR T-lymfocyty jsou velmi motivující. Již několik studií I. a II. fáze prokázalo 70–85 % navozených kompletních remisí u těžce předléčených pacientů s R/R ALL a 40–55 % u pacientů s R/R DLBCL (13, 15–17).

Samotný chimérický antigenní receptor první generace je proteinový konstrukt skládající se ze 4 částí:

- domény rozeznávající antigen odvozené z variabilní části imunoglobulinu,
- spojovacího hinge regionu,
- transmembránové domény,
- intracelulární domény odvozené z T-buněčného receptoru (T-cell receptor – TCR) (Obr. 2).

Cytotoxický CAR T-lymfocyt s takto složeným receptorem je přímo aktivován navázáním na cílový antigen nádorové buňky a dokáže zničit postupně i stovky nádorových buněk. Oproti přirozeným cytotoxickým T-lymfocytům nepotřebuje ke své aktivaci rozpoznání lidského leukocytárního antigenu I. třídy (human leukocyte antigen – HLA) cílové buňky ani spolupráci jiných imunitních buněk (10).

Tisagenlecleucel i axikabtagen ciloleucel jsou léčivé přípravky obsahující CAR T-lymfocyty 2. generace, které mají v intracelulární doméně přidánu kostimulační doménu zlepšující expanzi buněk a jejich přetrvávání v hostitelském organismu.

Výroba CAR T-lymfocytů

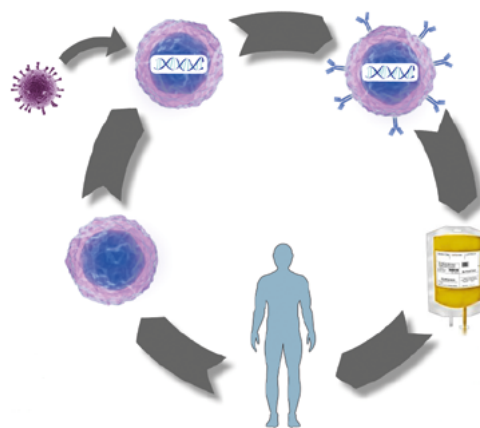
Výroba CAR T-lymfocytů je velmi komplikovaná a organizačně i časově náročná. Od indikace pacienta k léčbě do podání infuze trvá celý proces 2–6 týdnů (Obr. 3). Právě časová náročnost může být u pacientů s agresivními lymfoproliferacemi hlavním faktorem limitujícím použitelnost této léčby. Prvním krokem výroby je odběr mononukleárních buněk z periferní krve pacienta pomocí přístrojové leukaferézy. Tyto buňky jsou odeslány do „továrny“ na CAR T-lymfocyty. Tato výrobní zařízení jsou v USA, Německu, Nizozemsku a Francii.

Ve výrobním zařízení jsou z mononukleárních buněk separací odděleny T-lymfocyty, do kterých je vpraven gen pro CAR. Vektorem přenosu genu je nejčastěji modifikovaný lentivirus nebo gamaretrovirus, zkoušeny jsou ale i další postupy jako přenesení genu syntetickým transpozonom (technologie Sleeping Beauty) nebo přímá elektroporace mRNA do T-lymfocytů (18, 19). Takto modifikované T-lymfocyty jsou poté aktivovány a namnoženy za přítomnosti směsi

Obr. 3. Proces výroby CAR T-lymfocytů

2. Transfer CAR genu do T-lymfocytů pomocí virového vektoru

3. Expresse CAR na povrchu T-lymfocytů a jejich expanze



1. Aferéza a separace T-lymfocytů z periferní krve

4. Infuze CAR-T lymfocytů pacientovi

Obr. 4. Automatický buněčný procesor Miltenyi CliniMACS Prodigy®, jedna z platforem používaných k výrobě CAR T-lymfocytů



cytokinů a živin. Celý proces probíhá v jedné z automatických platforem, tzv. buněčných procesorů (Obr. 4). Hotový produkt je opět zmrazen na teplotu kapalného dusíku a odeslán na klinické pracoviště. Pacientovi je v mezidobí podána lymfodepleční chemoterapie, která prodlužuje následné přežívání CAR T-lymfocytů v hostitelském organismu. Samotné CAR T-lymfocyty jsou poté rozmrazeny a formou intravenózní infuze aplikovány pacientovi.

Nežádoucí účinky a komplikace

Léčba CAR T-lymfocyty s sebou nese riziko některých specifických a potenciálně velmi závažných komplikací. Prvním z nežádoucích účinků je syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome – CRS). Je způsoben suprafyziologickou odpovědí hostitelského organismu na imunoterapii, která vyúsťuje v aktivaci endogenních i infundovaných imunitních efektorových buněk a produkci prozáznětlivých cytokinů. Projeví se několik dní po infuzi CAR T-lymfocytů horečkou, v závažnějších případech hypotenzí, respiračním selháním a selháváním dalších orgánů. Těžká forma CRS připomíná v mnoha aspektech septický šok. Základní terapií jsou kortikoidy, tocilizumab a podpůrná léčba selhávajících orgánových funkcí. Tocilizumab je monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6 (IL-6R), který hraje ústřední roli v patogenezi CRS.

Další specifickou komplikací je syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome – ICANS, nebo CAR T-related encephalopathy syndrome – CRES). Projevuje se také většinou v prvních dnech po infuzi CAR T-lymfocytů, příznaky mohou být velmi různorodé, typická je expresivní afazie, apraxie a tremor, může nastat dezorientace, paréza, kvantitativní porucha vědomí nebo epileptický záchvat. Hlavní léčbou jsou opět kortikoidy, případně antiepileptika, při souběhu s CRS se podává tocilizumab.

Mezi další komplikace patří aplazie zdravých B-lymfocytů, které jsou při léčbě anti-CD19 CAR T-lymfocyty zničeny spolu s maligními buňkami. Při chybění B-lymfocytů dochází ke hypogamaglobulinemii a zvýšenému riziku infekčních komplikací s nutností dlouhodobé substituce intravenózními imunoglobuliny (20, 21).

Budoucnost CAR T-lymfocytů

Nyní dostupné CAR T-lymfocyty jsou označovány jako 2. generace. Ve stadiu klinických studií jsou 3. generace CAR T-lymfocytů s kombinací více kostimulačních domén a 4. generace, tzv. TRUCK (T-cell Redirected Universal Cytokine Killing), které jsou schopny pomocí sekrece vlastního transgenního IL-12 zvýšit migraci naivních imunitních buněk do oblasti nádoru s cílem posílení imunitní reakce namířené proti nádorovým buňkám (22, 23). Pátá generace CAR T-lymfocytů má v intracelulární doméně β řetězec receptoru pro interleukin 2 (IL-2) s vazebným místem pro transkripční faktor STAT3. Tyto buňky jsou aktivovány třemi cestami prostřednictvím svého CD3, kostimulační domény i cytokinové signalizace dráhy JAK-STAT3/5 (24).

Jsou zkoušeny CAR T-lymfocyty se specifitou proti nejrůznějším povrchovým antigenům exprimovaným na hematologických i solidních tumorech. V budoucnu se tedy možná dočkáme účinných CAR T-lymfocytů proti mnohočetnému myelomu, akutní myeloidní leukemii, glioblastomu, mezoteliomu, karcinomu střeva, prostaty, prsu, plic, pankreatu i dalších (11, 25).

Stejně jako při léčbě monoklonálními protilátkami, i u CAR T-lymfocytů může dojít k imunitnímu úniku tumoru a vzniku rezistence k léčbě. Nejčastěji je to způsobeno down-regulací nebo úplnou ztrátou cílového antigenu maligní buňky. Klonální selekcí pak dojde k nahrazení původního citlivého klonu klonem rezistentním. Riziko

vzniku rezistentního klonu lze snížit např. použitím CAR T-lymfocytů se 2 nebo více různými CAR namířenými proti různým antigenům přítomným na maligní buňce, nebo T-lymfocytů s jedním bispecifickým CAR, který se dokáže vázat na 2 různé antigeny, anebo podáním dvou samostatných populací CAR T-lymfocytů cílených na různé antigeny tumoru (10, 25–28). Ve vývoji jsou i CAR NK buňky (natural killer), které kromě aktivace CAR receptorem mohou být v tumoru aktivovány i přirozeně prostřednictvím svého Fc-receptoru mechanismem cytotoxicity závislé na protilátce (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC) (10, 29, 30).

Dalším problémem léčby CAR T-lymfocyty bývá toxicita mimo lokalitu tumoru. Zvýšení selektivity CAR T-lymfocytů lze dosáhnout rovněž jejich vybavením dvěma různými CAR, kdy je potřeba k aktivaci T-lymfocytu navázání obou CAR na maligní buňku. Jiným zkoumaným přístupem je zabudování buněčného aktivačního nebo sebevražedného genového „vypínače“ do CAR T-lymfocytu. Exprese tohoto genu a tím i aktivita CAR T-lymfocytů je pak regulována jinou, jinak v organismu neškodnou, exogenně podanou látkou (25, 31).

Zajímavým konceptem jsou univerzální CAR T-lymfocyty využívající silnou vazbu biotinu a avidinu. Pacientovi se tak podá jedna nebo více monoklonálních protilátek značených biotinem namířené proti antigenům daného tumoru a univerzální CAR T-lymfocyty, jejichž CAR obsahuje sekvenci avidinu vázající biotin (biotin-binding immunoreceptor – BBIR). Tato metoda výroby CAR T-lymfocytů je flexibilnější a ekonomicky výhodnější pro plošné využití (32).

Časová náročnost výroby CAR T-lymfocytů může výrazně limitovat možnost jejich použití u pacientů s agresivními malignitami. Možným řešením je vývoj alogenních CAR T-lymfocytů s deficitem svého původního TCR, které tak nezpůsobují reakci štěpu proti hostiteli a mohou být podány bez ohledu na neshodu v HLA systému. Takové CAR T-lymfocyty mohou být rovněž vyrobeny předem z krve zdravých dárců a pro pacienta dostupné v podstatě ihned (33).

CAR technologie by mohla být účinná i v léčbě neoncologických onemocnění, především autoimunitních. Treg lymfocyty (regulatory T-cells) hrají důležitou roli při regulaci imunitní reakce. Pomocí CAR Treg lymfocytů by mohlo být dosaženo účinné cílené imunotolerance v místě autoimunitního zánětu, např. při diabetu I. typu, roztroušené skleróze či nespecifických střevních zánětech (34).

Závěr

CAR T-lymfocyty nyní v hematologii a onkologii jsou, a jistě i v dalších letech až desetiletích budou, velmi skloňovaným pojmem. S registrací nových CAR T-lymfocytárních produktů, rozšířením jejich indikací na další typy malignit a snížením jejich zatím extrémní finanční nákladnosti lze očekávat jejich použití u stále většího množství pacientů. Skutečnou účinnost a uplatnitelnost této léčebné metody v reálných klinických podmínkách však bezesporu odhalí až čas.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu číslo MUNI/A/1395/2019, podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2020.

LITERATURA

- Coley WB. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Ann Surg* 1891; 14: 199–220.
- Graham JB, Graham RM. The effect of vaccine on cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 131–138.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485–1492.
- Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol* 2017; 8: 829.
- Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319: 1676–1680.
- Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10024–10028.
- Romeo C, Seed B. Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides. *Cell* 1991; 64: 1037–1046.
- Roberts MR, Qin L, Zhang D, et al. Targeting of human immunodeficiency virus-infected cells by CD8+ T lymphocytes armed with universal T-cell receptors. *Blood* 1994; 84: 2878–2889.
- Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med* 2003; 9: 279–286.
- Firor AE, Jares A, Ma Y. From humble beginnings to success in the clinic: Chimeric antigen receptor-modified T-cells and implications for immunotherapy. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015; 240: 1087–1098.
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART Immunotherapy: Development, Success, and Translation to Malignant Gliomas and Other Solid Tumors. *Front Oncol* 2018; 8: 453.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439–448.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531–2544.
- Robillard N, Wuilleme S, Moreau P, et al. Immunophenotype of normal and myelomatous plasma-cell subsets. *Front Immunol* 2014; 5: 137.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T-cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507–1517.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45–56.
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517–528.
- Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, et al. Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. *Leukemia* 2017; 31: 186–194.
- Zhao Y, Moon E, Carpenito C, et al. Multiple injections of electroporated autologous T cells expressing a chimeric antigen receptor mediate regression of human disseminated tumor. *Cancer Res* 2010; 70: 9053–9061.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34: 45–55.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625–638.
- Zang YW, Gu XD, Xiang JB, et al. Clinical application of adoptive T cell therapy in solid tumors. *Med Sci Monit* 2014; 20: 953–959.
- Chmielewski M, Hombach AA, Abken H. Of CARs and TRUCKs: chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma. *Immunol Rev* 2014; 257: 83–90.
- Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019; 120: 26–37.
- Bagley SJ, O'Rourke DM. Clinical investigation of CAR T cells for solid tumors: lessons learned and future directions. *Pharmacol Ther* 2019; 16: 107419.
- Majzner R, Mackall CL. Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy. *Cancer Discov* 2018; 8: 1219–1226.
- Hegde M, Mukherjee M, Grada Z, et al. Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13Ra2 mitigate tumor antigen escape. *J Clin Invest* 2016; 126: 3036–3052.
- Huang L, Wang N, Li C, et al. Sequential infusion of anti-CD22 and Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for adult patients with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130: 846.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ Závratě



Dovolujeme si Vás pozvat k on-line kurzu tematicky zaměřenému na závratě. Závratě a poruchy rovnováhy patří k nejčastějším příznakům vůbec a s věkem frekvence závrativých potíží narůstá. Proto je tato problematika velmi aktuální nejen pro neurology, ale také pro všeobecné praktické lékaře či internisty.

Kurz je ohodnocen 2 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- Závrativé stavy**
doc. MUDr. Dr. Med. Aleš Hahn, CSc.,
ORL klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- Diferenciální diagnóza vertiga**
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.,
Neuro-otologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

TERMÍN: říjen 2020 – září 2021

dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neuro-otologické centrum 1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 90 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓

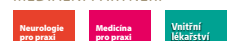


PARTNER
KURZU

 **Mylan**

Better Health
for a Better World

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Renální selhání u mnohočetného myelomu a jeho léčba

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Renální selhání je závažnou komplikací mnohočetného myelomu a nějakou formu ledvinného postižení může vyvinout až 50 % pacientů s touto nejčastější hematologickou malignitou. Etiologie poškození ledvin je multifaktoriální, ale zásadní roli hraje zvýšená produkce volných lehkých řetězců, které se filtrují do moči a mohou způsobit renální selhání v případě masivního postižení distálního tubulu (myelomová ledvina, light chain cast nephropathy), nebo plně vyvinutý Fanconiho syndrom při poškození proximálního tubulu (proximální tubulopatie, light chain proximal tubulopathy). Glomerulární poškození se nejčastěji projevuje jako AL-amyloidóza či nemoc z ukládání lehkých řetězců; oboje se manifestuje nefrotickým syndromem. Kromě symptomatické léčby může včasná a adekvátní chemoterapie, zaměřená na rychlé snížení koncentrace lehkých řetězců v séru, zabránit rozvoji renálního selhání. V současné době lze za tímto účelem použít efektivní terapeutické postupy, kdy zejména trojkombinace léčby obsahující některý z proteazomových inhibitorů (bortezomib, karfilzomib či ixazomib) je schopna navodit hematologickou odpověď během několika dní. V případě dobré hematologické odpovědi na léčbu obnoví renální funkci až 50 % pacientů s renálním selháním. Reparaci ledvinné funkce je možné urychlit odstraňováním lehkých řetězců ze séra pomocí dialýzy s vysokopropustnou membránou (HCO – high-cutoff dialýza). Použitím této metody lze zvýšit šanci na odpoutání od dialýzy u více jak 60 % nemocných s renálním selháním. Data z dosud publikovaných studií s HCO dialýzou (např. studie MYRE) nepřinesla až tak optimistické výsledky, jak se původně čekalo, nicméně lze říci, že terapie s HCO dialýzou je pro některé nemocné se selháním ledvin při myelomové ledvině přínosem. I když se celková prognóza nemocných s mnohočetným myelomem a jejich přežívání dramaticky zlepšily, situace v případě přítomnosti selhání ledvin zůstává stále závažnou.

Klíčová slova: bortezomib, dialýza s high-cutoff membránou, mnohočetný myelom, myelomová ledvina, renální selhání.

Renal failure in multiple myeloma and its treatment

Renal failure is a serious complication of multiple myeloma, and up to 50% of patients with this most frequent haematological malignancy may develop some form of renal impairment. The aetiology of renal damage is multifactorial, but increased production of free light chains that are filtered into the urine is crucial for the development of renal failure and could be associated with distal tubule involvement (myeloma kidney, light chain cast nephropathy) or with fully developed Fanconi syndrome in proximal tubule damage (proximal tubulopathy, light chain proximal tubulopathy). Glomerular damage most often manifests as AL amyloidosis or light chain deposition disease; both cause severe nephrotic syndrome. Early and adequate chemotherapy in association with symptomatic treatment can lead to rapid reduction of serum light chain concentration which is necessary to prevent development of renal failure. At present, effective therapeutic procedures can be used for this purpose, where especially a triple combination of treatment containing one of the proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) is able to elicit a haematological response within a few days. If there is a good haematological response to treatment, up to 50% of patients with renal failure will restore their renal function. Renal function repair can be accelerated by removing light chains from serum by dialysis with high-cutoff membrane (HCO-HD). Using this procedure can increase the chance of dialysis independence in more than 60% of patients with renal failure. Data from previously published studies on HCO-HD (MYRE or EuLITE study) have not yielded as optimistic results as originally expected, however, HCO-HD could be beneficial

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., romana.rysava@vfn.cz

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 425–431

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2018

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 11. 2019

for some subgroup of patients with renal failure in myeloma kidney. Despite the fact that overall prognosis and survival of patients with multiple myeloma have dramatically improved, the condition with renal failure in these patients remains serious.

Key words: bortezomib, dialysis with high-cutoff membrane, multiple myeloma, cast nephropathy, renal failure.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM), jinak také plazmocytom či Kahlerova choroba, je maligní onemocnění z plazmatických buněk s infiltrací kostní dřeně. Tvoří asi 1 % všech malignit a až 10 % všech zhoubných hematologických onemocnění. Incidence MM se pohybuje kolem 3–4 nemocných na 100 000 osob, zvyšuje se s věkem (u nemocných nad 70 let to může být 5–10 nemocných na 100 000) (1). Skoro polovina nemocných s nově diagnostikovaným MM má nějakou formu poškození ledvin, přičemž závažnou renální insuficienci (sérový kreatinin nad 170 $\mu\text{mol/l}$) má 20 % z nich a léčbu akutní dialýzou vyžaduje skoro 10 % nemocných (1, 2). MM je nejčastější malignitou způsobující poškození ledvin a až 2 % nemocných v pravidelném dialyzačním léčení (celosvětově více než 5 000 nových nemocných ročně) má selhání ledvin právě v souvislosti s MM (3). Pacienti s MM a ireverzibilním selháním ledvin mají prokazatelně kratší dobu přežití než ti s MM a bez selhání ledvin, ale včas zahájená adekvátní chemoterapie může vést k odpojení od dialýzy až u poloviny nemocných (1, 2). Pacienti s terminálním selháním ledvin v dialyzačním programu mají 2,77x vyšší riziko úmrtí než nemocní se selháním ledvin jiné etiologie (4).

Patologický podklad onemocnění tkví v nadměrné produkci imunoglobulinů plazmatickými buňkami. Nekontrolovaná proliferace klonu plazmatických buněk je zodpovědná nejen za produkci imunoglobulinů či jejich částí (lehkých řetězců – LC), ale vede i k poruše vyžívání ostatních plazmocytů, a tím ke snížení syntézy vlastních protilátek s určitým stupněm humorálního imunodeficitu. Vedle kompletních imunoglobulinů (nejčastěji IgG – kolem 50 % všech MM, dále IgA – 20 %) se u MM často tvoří ve velkém množství monoklonální LC (κ či λ), jejichž volnou frakci můžeme detekovat v séru jako volné LC (sFLC – serum free light chain) (5). Izolovaná produkce LC se vyskytuje asi u 16–20 % všech MM. U řady nemocných s MM dochází k rozvoji Bence-Jonesovy proteinurie (BJP), stavu, kdy LC či jejich fragmenty přecházejí do moči pacientů. Přítomnost monoklonální komponenty (také označované jako paraprotein) v séru a moči přináší řadu klinických problémů včetně poškození ledvin, a jejich význam stoupá s prodlužující se dobou přežití pacientů s MM.

Všechny typy imunoglobulinů, a zejména pak FLC, mohou způsobovat renální poškození (6). Jejich jak přímý, tak nepřímý (toxický, komplementem zprostředkovaný) efekt může vést ke glomerulární i tubulární dysfunkci. FLC nebo jejich fragmenty mohou tvořit intratubulární depozita ve formě válců (myelomová ledvina, light chain cast nephropathy – LCCN), mohou precipitovat jako krystaly v tubulárních buňkách (Fanconiho syndrom při proximální tubulopatii, light chain proximal tubulopathy – LCPT), deponovat se v tubulární a glomerulární bazální membráně a mezangiu ve formě granulárních depozit (nemoc z ukládání lehkých řetězců, light chain deposition disease – LCDD) nebo kondenzovat jako amyloidové fibrily ve stěně cév a glomerulů (AL-amyloidóza). Méně často se můžeme setkat s poškozením ledvin,

kteří má charakter membranoproliferativní glomerulonefritidy (zejména má-li paraprotein charakter kryoglobulinu) či tubulointerstiální nefritidy (Tab. 1). Vzhledem ke klíčovému významu funkce ledvin pro průběh MM má včasné, efektivní a specifické léčení selhání ledvin velmi podstatný význam.

Metabolismus lehkých řetězců v ledvinách

Ledviny jsou ústředním orgánem odpovědným za metabolismus LC. Tyto řetězce cirkulují v krvi ve formě monomerů (LC κ , molekulová hmotnost 22,5 kDa) či dimerů (LC λ , molekulová hmotnost 45 kDa) a jejich filtrace glomeruly závisí právě na jejich molekulové hmotnosti (40 % v případě LC κ , 20 % v případě LC λ) (7). Za normálních okolností je 99 % profiltrovaných LC reabsorbováno (po vazbě na megalin/cubilinový receptorový systém) a hydrolyzováno epitelem proximálních tubulů (prostřednictvím klatrin-dependentního endozomo-lyzozomálního systému) na aminokyseliny a peptidy. Jakákoli forma tubulárního poškození snižuje reabsorpci a degradaci LC, a tím zvyšuje jejich exkreci. Při vzniku LCCN hraje i přes možnou účast dalších patogenetických mechanismů ústřední roli zvýšená koncentrace LC v moči (mechanismem zvýšené filtrace z krve, ale i poruchou zpětné resorpce). Při těžším poškození tubulů dochází po reabsorpci k intracelulární precipitaci LC, ruptuře lyzozomů a buněčné smrti. FLC aktivují kaspázu 3 a 9 v buňkách proximálního tubulu a vedou k jejich apoptóze prostřednictvím kinázy ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) (8). Příčina rozdílného působení paraproteinu u jednotlivých onemocnění zůstává stále neobjasněna, je však zřejmé, že závisí (alespoň zčásti) na fyzikálních a chemických vlastnostech paraproteinu.

Myelomová ledvina

Myelomová ledvina (light chain cast nephropathy – LCCN) je nejčastějším typem poškození ledvin u MM (tvoří více než 30 % všech případů), ale současně způsobuje až 90 % všech akutních renálních selhání u nemocných s MM. Příliš velké množství FLC filtrujících se z krve do moči nestačí renální proximální tubuly zpětně resorbovat a FLC se hromadí v distálních tubulech, kde se váží přes specifickou, aminokyseliny vázící doménu (CDR3) na Tamm-Horsfallův protein (uromodulin). Zde pak tvoří shluky (válců) v lumen kanálků s následným rozvojem obstrukce, retrogradní dilatace a nekrózy tubulů a celého nefronu. Tyto změny jsou doprovázeny vznikem tubulointerstiálního zánětu (aktivace NF- κ B a mitogen-aktivujících proteinkináz s následným uvolněním cytokinů a chemokinů atrahujících zánětlivými elementy) a produkcí profibrogenních faktorů, jako je TGF β (transforming growth factor), a některých matrix proteináz, výsledkem čehož je vznik interstiální fibrózy (9). Obstrukce tubulů je principiálně vratná, avšak pokud trvá po delší dobu, následuje atrofie tubulů a interstiální fibróza. Akutní poškození ledvin tak přejde do nevrátelného terminálního selhání ledvin. Jako horní hranice sFLC, která je již velmi riziková pro rozvoj myelomové

ledviny, se uvádí 500 mg/l. Proto je u všech nemocných s nejasným akutním selháním ledvin a koncentrací FLC nad 500 mg/l nutné tento typ poškození ledvin zvažovat (10).

V histologickém obraze je tato forma charakterizovaná nálezem velkých, laminovaných válců v distálních a sběrných kanálcích, které jsou tvořeny hlavně monoklonálními LC, dále pak fibrinogenem, albuminem, uromodulinem a polyklonálními LC (11). Válce bývají obklopeny mnohojadernými buňkami, které vznikají nejspíše z makrofágů migrujících z intersticia. Často v ledvinách nacházíme různý rozsah poškození i proximálního tubulárního epitelu, manifestující se zejména akutní tubulární nekrozou. Spolu s těmito změnami mohou být přítomny i známky intersticiální nefritidy. Imunofluorescenčním vyšetřením lze prokázat monoklonální depozita LC v buňkách proximálních tubulů, podél bazálních membrán tubulů i v intersticiu. Rozsah změn koreluje s počtem válců, ale nikoli s hladinou LC či sérovou koncentrací kreatininu.

AL-amyloidóza

Pro postižení ledvin u AL-amyloidózy je typické extracelulární ukládání LC (dominantně λ) v glomerulech či cévní stěně glomerulárních kapilár. Tato depozita se barví pozitivně konžskou červení a vykazují žlutozelené zbarvení při pozorování v polarizačním mikroskopu. Incidence AL-amyloidózy se pohybuje kolem 10 případů/1 milion. MM komplikuje v 10–15 % případů a dominantně postiženým orgánem jsou ledviny, což se projevuje těžkým nefrotickým syndromem. Pokud jsou depozity dominantně postiženy cévy, pak bývá proteinurie malá a nemocní mají spíše známky pokročilé renální insuficience (12).

Nemoc z ukládání lehkých řetězců

LCDD je onemocnění s dominantní depozicí LC κ (typ I a IV) především v ledvinách, ale i jiných orgánech. Tato depozita se nebarví

konžskou červení, mají většinou granulární vzhled a predominantně se ukládají ve formě lineárních depozit LC v bazálních membránách glomerulů či tubulů. Depozita LC v ledvinách mohou vést k transformaci mezangiálních buněk do myofibroblastů, které jsou zdrojem TGF β , jenž je zodpovědný za zvýšenou produkci extracelulární matrix (13). U nemocných s LCDD se MM vyskytuje až v 65 %, přičemž postižení ledvin se může manifestovat jak nefrotickým syndromem, tak rychlým zhoršováním renální funkce s malými močovými nálezy (typický rozdíl oproti AL-amyloidóze).

Další faktory ovlivňující renální funkci u MM

Na rozvoji renální insuficience až selhání se uplatňuje řada různých patogenetických mechanismů (6). Nejčastější jsou hyperkalcemie, dehydratace a infekce. Uvedené mechanismy se mnohdy vzájemně potencují. Hyperkalcemie se vyskytuje až u 25 % pacientů s MM. Je důsledkem zvýšené kostní reabsorpce způsobené lokální aktivací osteoklastů, které jsou stimulovány celou řadou cytokinů (např. IL1 β). Dalším faktorem je zvýšená viskozita krve při vysokých hladinách paraproteinu. Vyskytuje se hlavně u IgM paraproteinemie a je spojena s neurologickými příznaky a krvácivými komplikacemi. Významným faktorem může být i podávání léků s nefrotoickým účinkem – nejčastěji aminoglykozidových antibiotik a nesteroidních antirevmatik (NSA), často užívaných k léčbě algického syndromu u pacientů s osteolytickými lézemi skeletu. Zvláště nebezpečné je jejich podávání u pacientů s preexistujícím renálním onemocněním, kardiálním selháváním nebo při současné léčbě diuretiky. Aplikace radiodiagnostických látek je dnes mezi faktory přispívajícími ke vzniku renálního selhání uváděna spíše historicky. Dostatečná prevence dehydratace v období přípravy před vyšetřením a použití nízkosmolárních či izosmolárních kontrastních látek riziko renálního poškození minimalizuje. Nebezpečné mohou být i některé bisfosfonáty podávané

Tab. 1. Nejčastější typy postižení ledvin u mnohočetného myelomu (modifikováno podle (6, 22, 38, 39))

Typ postižení	Klinická manifestace/histologické nálezy
Myelomová ledvina (light chain cast nephropathy – LCCN)	Hyalinní rastrované válce v tubulech, poškozené tubulární buňky
AL-amyloidóza	Nefrotický syndrom; kongo pozitivita fibrilárních depozit LC
Nemoc z ukládání lehkých řetězců (LCDD)	Těžká renální insuficience až selhání; granulární depozita LC zejména v tubulech
Nemoc z ukládání těžkých řetězců (HCDD)	Nemoc z ukládání těžkých řetězců (HCDD) Těžká renální insuficience až selhání; depozita HC
LC proximální tubulopatie (ligh chain proximal tubulopathy – LCPT) ■ Fanconiho syndrom ■ proximální RTA	↑ aminoacidurie, glykosurie, fosfaturie Metabolická acidóza
Renální poškození se snížením GF způsobené: ■ hyperkalcemií ■ hyperviskozitou ■ hyperurikemií	Hyperkalcemie Vysoká koncentrace celkové bílkoviny a imunoglobulinů v plazmě Hyperurikemie, tumor lysis syndrom
Proliferativní GN (nejčastěji s rysy MPGN)	Proliferativní GN s monoklonálními depozity (PGNMID) Kryoglobulinemie I. typu C3 nefropatie s monoklonálními depozity
Rabdomyolýza	Depozice LC ve svalecth
Pyelonefritida/TIN	Imunodeficience s četnými infekcemi
Toxicita léčby	Bisfosfonáty (zolendronát, pamidronát) Nesteroidní antiflogistika, diuretika, jodové kontrastní látky
Ostatní (imunotaktoidní GN, fibrilární GN, crystal storing histiocytosis, infiltrace plazmatickými buňkami)	Infiltrace ledvin plazmocytů, depozice LC intracelulárně či v glomerulech bez kongo pozitivitu

LC – light chain, HC – heavy chain, RTA – renální tubulární acidóza, GF – glomerulární filtrace, GN – glomerulonefritida, TIN – tubulointersticiální nefritida, MPGN – membranoproliferativní GN; PGNMID – proliferativní GN with monoclonal immunoglobulin deposits

u hyperkalcemie a osteolytických lézí, které se mohou kumulovat u renálního selhání (např. zolendronát). Nezanedbatelným rizikovým faktorem usnadňujícím precipitaci LC v tubulech může být i hyperurikemie, které je u řady nemocných s MM přítomna.

Laboratorní diagnostika postižení ledvin u MM a klinická manifestace

U MM se můžeme setkat se širokým spektrem poruch renálních funkcí. Funkční tubulární poruchy jsou výrazem mírnějšího poškození renálního parenchymu. Mohou předcházet dlouhou dobu klinickým projevům základního onemocnění a jsou zřejmě relativně častou komplikací, zřídka se však porucha proximálního tubulu manifestuje jako kompletní získaný Fanconioho syndrom. Ten, pokud k jeho plné manifestaci dojde, byl popsán takřka výlučně u BJP typu LC-κ. Proximální funkční syndromy nedosahují klinicky významné úrovně, stejně jako porucha acidifikační a koncentrační schopnosti v případě postižení distálního tubulu. Nefrotický syndrom není typický pro nemocné s MM (v některých souborech je udáván jen u 13 % nemocných), pokud není renální postižení komplikováno současnou přítomností AL-amyloidózy. Rozvoj akutního renálního selhání je častěji popisován u pacientů s paraproteinem typu IgD či u nemocných s denní produkcí FLC vyšší než 10 g (2).

Prognóza celkového přežití je u MM zcela zásadním způsobem ovlivňována právě úrovní funkce ledvin. U pacientů s hodnotou kreatininu nižší než 130 μmol/l je medián přežití 44 měsíců; pokud dojde k akutnímu selhání ledvin, snižuje se až na 4 měsíce (2, 14). K tomu, aby se zabránilo ireverzibilnímu renálnímu poškození, je nutná rychlá diagnóza a především zahájení účinné léčby. Nejméně u poloviny pacientů vede adekvátní léčebný postup ke zlepšení či plné restituci renálních funkcí. Proces reparace renálních funkcí může být dlouhodobý, průměrně více než 100 dní. V současné době bylo pro MM navrženo několik prognostických schémat, podle kterých prognózu onemocnění ovlivňuje především množství nádorové hmoty (posuzované podle množství produkovaného paraproteinu, resp. FLC, podle hladin β2-mikroglobulinu, laktátdehydrogenázy a sérového albuminu) a citlivost nádoru na chemoterapii (15). Dysfunkci některých orgánů při postižení MM definují kritéria CRAB (hyperkalcemie, renální nedostatečnost, anémie a osteolytická ložiska ve skeletu) (16). Zdá se, že klíčovou roli pro vývoj onemocnění z jeho benigní formy (MGUS) do manifestního MM mají genetické abnormality, zejména translokace části chromozomu 14 (t(14;16) (q32.33;23)) či 4q16.3 (17). Tyto změny vedou k deregulaci klíčových genů s následnou transformací plazmatických buněk do maligního klonu. Mezi cytokiny, které významným způsobem zasahují do patogeneze MM, patří IL6, TNFα, ale také VEGF (vascular endothelial growth factor) a IGF1 (insulin growth factor).

Ke standardní detekci monoklonální komponenty v séru (ale i moči) slouží elektroforéza bílkovin (ELFO), která je ale schopna detekovat jen přítomnost monoklonálního proteinu produkovaného ve větším množství (senzitivita metody se pohybuje na dolní hranici kolem 500–2000 mg/l). Metoda ale selhává v případě detekce FLC, jejichž koncentrace se pohybují kolem 10–20 mg/l. Zde je nutné použít některé z novějších metod, jako např. metody Freelite. Imunofixace séra

(imunoelektroforéza) je metoda senzitivnější než ELFO (spodní limit detekce má senzitivitu kolem 150–500 mg/l), ale neumožňuje kvantifikovat množství produkovaného paraproteinu. Jako optimální pro záchyt monoklonální komponenty se proto jeví kombinace vyšetření imunofixace séra a koncentrace FLC s poměrem κ/λ v séru, která je schopna odhalit 91–98 % všech paraproteinemií (18, 19). Monitorace sFLC je dnes již rutinním vyšetřením. Koncentrace sFLC je závislá na renální funkci (exkrece ledvinami), a proto s klesající glomerulární filtrací stoupá koncentrace sFLC, ale jejich vzájemný poměr (rFLC) se mění jen málo (18, 20). Výrazně patologický poměr mezi LC pak vypovídá o závažnosti klonální produkce. Ukazuje se např., že rFLC < 0,125 a > 8 je u nemocných s doutnajícími (asymptomatickými) MM spojen s poloviční délkou přežívání v porovnání s těmi, kde je rFLC v referenčním rozmezí. Podobné rozdíly v přežívání pak byly zaznamenány i u nemocných se symptomatickým MM, kde špatná prognóza byla spojena s rFLC < 0,03 či > 32 (21).

Stanovení koncentrace FLC v moči je možné, nicméně v rutinní diagnostice se neprovádí. Důvodem je skutečnost, že kvantitativní posouzení množství LC v moči je ovlivněno renální funkcí a dále i velikostí proteinurie (při větší proteinurii interferuje zejména albumin se zpětným vstřebáváním FLC přes megalin/cubilový systém a tudíž vylučování FLC do moči je zvýšené). Oba tyto faktory mohou ovlivnit interpretaci nálezů. Navíc stanovení močových FLC nezvyší již tak vysokou senzitivitu kombinace testů imunofixace séra a sFLC.

Metodou umožňující přesnou detekci typu paraproteinu obsahujícího celé řetězce imunoglobulinů i jejich kvantifikaci je metoda Hevlyte. Je schopna detekovat tyto typy paraproteinu i v malém množství, čehož se využívá nejen pro diagnostiku, ale i pro detekci tzv. zbytkové choroby. Výhodou metody je to, že při stanovení některých typů paraproteinu nedochází k interferenci s ostatními proteiny (např. s transferinem u IgA paraproteinemie), tak jak tomu může být u běžné elektroforézy séra. Metoda je schopna odlišit produkci monoklonálních imunoglobulinů od fyziologické polyklonální produkce a výsledky nejsou ovlivněny úrovní renální funkce (na rozdíl třeba od koncentrace β2-mikroglobulinu).

Léčba akutního renálního selhání u MM

Při léčbě akutního renálního selhání u MM je třeba dodržovat některé zásady, které mohou urychlit reparaci renální funkce.

1. Vyloučit precipitující faktory, včetně vysazení možných nefrotoxických léků (antibiotika, NSA, diuretika). Rychlá úprava dehydratace je prvním, často rozhodujícím terapeutickým zásahem. Cílem je zajistit denní diurézu kolem 3 l. Zásadní je také rychlá úprava hyperkalcemie. Podávání furosemidu může být v některých případech nebezpečné, zejména je-li nemocný současně dehydratovaný. Volíme proto i další postupy, mezi které patří intravenózně podávané kortikoidy (Dexona v dávce 40 mg/den 4 dny po sobě), intravenózní kalcitonin či bisfosfonáty (klodronát či pamidronát). Klodronát se u renálního selhání doporučuje redukovat na 50 % dávky, pamidronát není nutné redukovat. V extrémních případech (koncentrace sérového kalcia nad 4 mmol/l, event. i nižší hladiny spojené s klinickými projevy) je na místě akutní hemodialýza. Nutná je i korekce hyperurikemie, která se často zlepší adekvátní hydratací a podáváním vyšších dávek alopurinolu či rasburikázou.

2. Alkalizace moči. Zajištění vylučování alkalické moči významným způsobem sníží tendenci LC k precipitaci a tvorbě válců v tubulech. Podle závažnosti stavu volíme buď intravenózní podávání natrium hydrogencarbonátu či perorální substituci (Vitarsoda). Alkalizaci moči zajistí i preparát Uralyt či magistraliter připravené kalium citricum (cave na riziko hyperkalemie).

3. Redukce sérových a močových koncentrací paraproteinu. Při znalosti diagnózy základního onemocnění zahájíme urychleně cytostatickou terapii. Na rychlosti poklesu hladiny paraproteinu závisí případné obnovení renální funkce. Rozhodující jsou zejména první 3 týdny od vzniku onemocnění. Dříve používané režimy zahrnovaly zejména doxorubicin (většinou v kombinaci s vinkristinem a dexametazonem – VAD), či VAD doplněný o cyklofosamid, a dále melfalan či cyklofosamid v kombinaci s vysokodávkovaným dexametazonem (22). Zlatým standardem léčby MM dnes jsou režimy založené na inhibitech proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) v kombinaci s vysokodávkovaným dexametazonem, doplněné často o cyklofosamidem či doxorubicinem, a dále thalidomid a jeho deriváty, tzn. IMiDs (např. lenalidomid či pomalidomid), užívané většinou jako druhá linie terapie (23, 24). Tyto léky velmi rychle a účinně sníží produkci paraproteinu inhibicí nukleárního faktoru κB, stimulací apoptózy plazmatických buněk a blokádu některých cytokinů, zejména VEGF. Během několika málo dní lze pozorovat snížení či normalizaci hladiny paraproteinu v séru. V případě selhání ledvin se dnes léčebné režimy na bázi bortezomibu (např. cyklofosamid, bortezomib, dexametazon – CVD) považují za kombinaci první volby, a to nejen z důvodu rychlého nástupu účinku, ale i proto, že dávky bortezomibu není nutné redukovat při selhání ledvin (25). Trojkombinace chemoterapie obsahující bortezomib, dexametazon a cyklofosamid/doxorubicin/thalidomid je navíc spojena s lepší renální odpovědí na léčbu, než když se použije jen dvojkombinace (většinou bortezomib s dexametazonem) (26).

4. Symptomatická terapie renálního selhání, včetně metod extrakorporální očisty krve je někdy nezbytnou součástí komplexní léčby. Akutní HD je nutná zejména u anurických nemocných, kde hrozí hyperhydratace a v případě těžké hyperkalemie či hyperkalcemie.

5. Plazmaferéza (PF). U pacientů s primomaniestací onemocnění či relapsem a vysokými koncentracemi paraproteinu hrozí vznik hyperviskózního syndromu (obvykle při koncentraci celkové bílkoviny nad 100 g/l). Při této komplikaci je jednoznačně indikováno provedení PF, která rychle sníží vysoké koncentrace bílkovin v séru. Použití této metody i v léčbě akutního renálního selhání zůstává nadále kontroverzní, přestože se tento postup jeví jako patofyziologicky smysluplný. Největší kontrolovaná studie s 97 pacienty neukázala žádný klinický přínos této metody v léčbě selhání ledvin (27). Důvodem nedostatečné efektivity je pravděpodobně skutečnost, že intravaskulární kompartment obsahuje pouze 20–30 % celkového objemu FLC v organismu (ostatní jsou deponovány extracelulárně, zejména v intersticiu) a navíc se během PF odstraní jen asi 65 % intravaskulárních FLC. To do značné míry vysvětluje, proč má PF jen omezený účinek. Pozdější práce Leunga et al ukázala, že PF může mít pozitivní vliv na reparaci renální funkce, a to za předpokladu, že nemocný má biopticky prokázanou myelomovou ledvinu a během léčby sériemi PF dojde k poklesu koncentrace sFLC alespoň o 50 % proti výchozí hodnotě (28). Použití PF v současné léčbě akutního renálního selhání u MM lze akceptovat za situace, kdy nelze použít jinou metodu odstranění paraproteinu (dialýza s HCO membránou) či tam, kde tato metoda nemá opodstatnění (paraprotein tvořený zejména kompletními molekulami imunoglobulinů s nízkou koncentrací FLC).

6. Dialýza s HCO membránou. Všechny donedávna používané přístupy k extrakorporální eliminaci FLC u MM ve smyslu léčby nebo prevence myelomové ledviny se ukázaly jako málo efektivní. I při použití high-flux dialyzátorů (HF-HD; velikost pórů umožňuje prostup molekul o velikosti 10–12 kDa). FLC těmito póry neprocházejí, jelikož jejich

Tab. 2. Charakteristika největších studií s high-cutoff dialýzou u nemocných s mnohočetným myelomem a selháním ledvin (upraveno podle (33))

Studie	EuLITE	MYRE
Počet pacientů	90	98
Studijní populace	Nově diagnostikovaný MM Biopticky potvrzená myelomová ledvina Koncentrace sFLC > 500 mg/l Vyžadující akutní HD	Nový či dosud neléčený MM Biopticky potvrzená myelomová ledvina Vyžadující akutní HD
Chemoterapie	Bortezomib Doxorubicin Dexametazon	Bortezomib Dexametazon Cyklofosamid (přidán po 3 cyklech dvojkombinace při nedostatečné hematologické odezvě)
HF-HD protokol	Nejméně 4 h HD 3x týdně	5 h HD 8 procedur v prvních 10 dnech; následně HD 3x týdně
HCO-HD protokol	Dva 1,1 m ² dialyzátory v sérii 6hod HD v den 0 8hod HD ve dny 2, 3, 5–7, 9, 10 8hod HD obden po 12. dni léčby	Jeden 2,1 m ² dialyzátor 5hod HD 8 HD v prvních 10 dnech HD 3krát týdně po 10. dnu léčby
Primární cíl	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby 51,5 % HF-HD vs. 55,8 % HCO-HD (p = NS)	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby 33 % HF-HD vs. 41 % HCO-HD (p = NS)
Dosažené výsledky		
Sekundární cíl	Návrat renální funkce během celého sledování 66 % HF-HD vs. 58,1 % HCO-HD (p = NS)	Nezávislost na HD po 6 měsících 35 % HF-HD vs. 57 % HCO-HD (p = 0,04)
Dosažené výsledky		

MM – mnohočetný myelom, sFLC – sérové volné lehké řetězce, HD – hemodialýza, HF-HD – high-flux HD, HCO-HD – high-cutoff HD

molekulová hmotnost je větší (κ 22,5 kDa, λ 45 kDa). Relativně novým terapeutickým přístupem je dialýza s vysokopropustnou dialyzační membránou (High-Cutoff dialýza – HCO-HD, např. HCO1100-Theralite). Uspořádání této membrány a velikost jejích pórů umožňuje prostup molekul o hmotnosti až 45 kDa, čímž se daří dosahovat podstatně efektivnějšího odstraňování FLC v porovnání s jinými dialyzátory. Navíc při správném rozložení dialyzačního schématu lze odstraňovat velká množství FLC, aniž by docházelo k výskytu jinak obvyklých nevýhod plazmaferézy (ztráta bílkovin včetně koagulačních faktorů). Proteiny s molekulovou hmotností nad 60 kDa jsou v krevním řečišti velmi efektivně zadržovány. Dosažitelné absolutní množství filtrovaných FLC závisí na různých faktorech: výchozí koncentraci FLC v séru, dialyzačních průtokových parametrech, ploše dialyzátoru a časovému rozestupu mezi dialyzačními procedurami.

Při zkoumáních in vitro byla porovnávána dialyzační membrána HCO 1100 s HF filtry (cut-off hodnota do 12 kDa) a Super-HF filtry (cut-off hodnota do 20 kDa) při kontrolovaných podmínkách (29). V této studii bylo dosaženo s HCO-HD 96% eliminace FLC κ a 94% redukce FLC λ . Tato hodnota byla výrazně vyšší oproti všem ostatním dialyzačním membránám.

Původní klinické použití HCO-HD (HCO 1100) ukazovalo velmi pozitivní výsledky. Základním předpokladem úspěchu této léčby je paralelní podávání účinné chemoterapie. Účinek chemoterapie je potencován zlepšením funkce ledvin. Práce Hutchisona z roku 2007 a 2009 ukazují, že HCO-HD vede k obnově renální funkce u více jak 80 % nemocných (v porovnání s 20 % při standardní léčbě low-fluxovými kapilárami), což znamená významné zlepšení kvality života nemocných a snížení jejich mortality (29, 30). Velkou šancí na reparaci renální funkce mají zejména ti nemocní, u kterých dojde k normalizaci sFLC během prvních 3 týdnů od zahájení léčby. V opačném případě lze očekávat vývoj ireverzibilních, zejména tubulointersticiálních změn. Podobná data přinesla i studie německých autorů, kde ale nezávislou renální funkci obnovilo jen 64,3 % nemocných léčených HCO-HD v porovnání s 29,4 % ($p = 0,014$) pacientů léčených konvenční dialýzou (31).

Velmi netrpělivě se čekalo na výsledky 2 randomizovaných studií, které porovnávaly efekt HCO-HD s HF-HD u nemocných se selháním ledvin. Výsledky studií jsou ale kontroverzní. Studie MYRE prokázala lepší efekt HCO-HD na výslednou renální funkci po 6 měsících (32), ale stejně jako studie EuLITE (33) neukázala, že by léčba s HCO kapilárou byla výrazně lepší než HF-HD po 30 dnech od zahájení léčby. Srovnání obou studií přináší Tab. 2. Studie se v některých charakteristikách (zejména podávaná chemoterapie a způsob vedení HCO-HD) liší, a tak je nelze přesně porovnat. Přestože někteří autoři na základě dostupných výsledků těchto dvou studií nabádají spíše k rezervovanému přístupu k léčbě HCO-HD (34), zdá se, že by tato léčba přece jen mohla být určitou nadějí na lepší renální funkci u řady pacientů. To potvrzují i data z ČR, kde k reparaci renální funkce u souboru 35 nemocných došlo v 64,7 % případů (Ryšavá et al. abstrakt, 2nd IKMG meeting, 2015, La Rochelle) či data z jednoho centra v ČR, kde se 21/30 nemocných (70 %) odpoutalo od dialyzační léčby při použití HCO-HD (Lachmanová et al. abstrakt, 37. kongres ČNS, 2018, Praha). Na závaznější doporučení si nicméně budeme muset počkat do výsledku publikací dalších, větších studií.

Z hlediska bezpečnosti není léčba s HCO-HD spojena s žádnými kardiovaskulárními nebo nepředvídatelnými alergickými reakcemi. V důsledku zvláštního cut-off profilu membrány byla pozorována ztráta albuminu ve výši asi 20–40 g při každé dialýze. Tato ztráta byla úspěšně kompenzována podáním lidského albuminu na konci dialýzy. Aplikace dialyzační membrány HCO 1 100 se z hlediska přístrojového vybavení a vedení způsobu dialýzy (přístup k cévám, dialyzační modul a dialyzát) v zásadě neliší od standardní dialýzy. Vedle „normálního“ provádění dialýzy (eliminace uremických toxinů, vyrovňování krevních elektrolytů a objemového snížení) se u této dialyzační membrány z krve navíc specificky a efektivně odstraňují právě FLC.

Prognóza nemocných s MM, léčba dialýzou a transplantabilita

Mezi faktory ovlivňující přežití v souboru 107 nemocných s akutním renálním selháním u MM patřilo použití chemoterapie a dobrá odpověď na léčbu (HR 0,21; $P < 0,001$), vstupní hodnota sérového albuminu > 35 g/l (HR 0,49, $P = 0,02$) a nezávislost na hemodialýze (HR 0,43; $P = 0,005$) po ukončení indukční léčby. Průměrná doba přežití jedinců v tomto souboru byla 10,2 měsíce (35). Zajímavá data přinesla i nedávno publikovaná řecká studie (26), která ukázala, že: (i) věk pod 65 let byl asociován s vyšší pravděpodobností obnovy renální funkce v porovnání se staršími jedinci (75 % vs. 38 %) a kratší dobou do renální odpovědi (51 vs. 336 dní), (ii) u nemocných nad 75 let byla renální odpověď zaznamenána jen v 27 %, (iii) u nemocných s koncentrací patologických FLC > 9000 mg/l byl trend k menší pravděpodobnosti a delšímu času do obnovy renální funkce a (iv) pacienti, kteří dosáhli alespoň parciální hematologické odpovědi (nebo lepší) po 2 měsících léčby, měli větší pravděpodobnost obnovy renální funkce (68 % vs. 28 %).

Pokud dojde k terminálnímu renálnímu selhání a nemocní s MM jsou zařazeni do PDL (pravidelné dialyzační léčení), jsou z hlediska celkového přežití na hemodialýze (HD) i peritoneální dialýze (PD) data srovnatelná (22). U nemocných léčených HD je pozorován větší výskyt hypotenze a častější problémy s AV fistulí (zejména je-li současně přítomna AL-amyloidóza). Při léčbě PD je zase popisován větší výskyt infekčních komplikací. Na druhou stranu se předpokládá, že během PD dochází u těchto nemocných k odstraňování většího množství FLC ze séra, jelikož póry v peritoneu jsou větší než u běžných dialyzačních membrán a FLC se tedy snáze filtrují do peritoneálního roztoku. Celkové přežívání nemocných s MM v PDL ale nadále zůstává neuspokojivé, jen 50 % nemocných s MM přežívá v PDL déle než rok a jen asi 25 % déle než 3 roky. Rozdíly v přežívání mohou být ovlivněny typem léčby, kterou nemocní dostali v době vzniku onemocnění či jeho relapsu. Pokud byli léčeni konvenční chemoterapií (v té době ještě bez bortezomibu), pak se medián přežívání v PDL pohyboval kolem 8 měsíců. Pokud nemocní podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii (včetně ASCT), pak měli 30% pravděpodobnost na 5leté přežití v PDL. Obecně lze říci, že pokud je u nemocných s MM dosaženo kompletní hematologické remise (bez ohledu na typ podané léčby), pak je jejich prognóza v PDL výrazně lepší a přežívání až o polovinu delší než u těch, kteří na léčbu neodpoví. Renální selhání by nemělo být důvodem k tomu, aby tito nemocní (pokud splňují ostatní kritéria) nebyli léčeni vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT. Naopak existují data

o tom, že celkové přežívání u HD-dependentních nemocných a období bez relapsu je u nich při použití vysokodávkované léčby stejné, jako u těch s normální renální funkcí (36, 37). Jediným rozdílem je dávka melfalanu podávaného v přípravném režimu, která se musí redukovat o 25–50 % (i s ohledem na věk). Pokud u nemocných v PDL přetrvává kompletní remise MM, lze u nich uvažovat i o transplantaci ledviny. Podmínkou je kompletní hematologická remise (negativní průkaz paraproteinu v séru, normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni) a stabilizace či ústup osteolytických změn na skeletu. Ideální je, pokud remise trvá 3 roky, za minimum je považován 1 rok (5). Tito nemocní jsou po transplantaci ledviny ve zvýšeném riziku relapsu MM z důvodu užívání imunosuprese,

a to zejména při použití některých antirejekčních léků (antithymocytární globulin). Tuto skutečnost je u nich potřeba zohlednit při léčbě akutních rejekcí a léčbu modifikovat (např. i použitím nestandardních postupů a léků, např. bortezomibu).

Zajímavou otázkou je i vznik MM de novo po transplantaci ledviny u nemocných s renálním selháním jiné etiologie. Incidence tohoto nádoru je v porovnání s jinými lymfoproliferacemi (Hodgkinova choroba, NHL či chronická lymfatická leukemie) obdobná, ale celkové přežívání je jednoznačně nejhorší. Podávání azatioprinu jako chronické antirejekční léčby je spojeno s menším rizikem vzniku MM než použití jiných imunosupresiv (38).

LITERATURA

1. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposition disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1200–1206.
2. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207–212.
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976–4984.
4. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 771–783.
5. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533–2545.
6. Heher EC, Renke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2007–2017.
7. Wochner RD, Strober W, Waldmann TA. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J Exp Med* 1967; 126: 207–221.
8. Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Pivotal role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in monoclonal free light chain-mediated apoptosis. *Am J Patol* 2012; 180: 41–47.
9. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in the light chain induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Renal Physiol* 2003; 284: F1245–F1254.
10. Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010; 19: 550–555.
11. Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulointerstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105–115.
12. Ryšavá R AL. amyloidosis with renal involvement. *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 359–364.
13. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE, et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol* 1995; 147: 375–385.
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33.
15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet* 2014; 15: e538–e548.
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
17. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046–1060.
18. Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 621–627.
19. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem* 2009; 55: 1646–1655.
20. Hutchison CA, Plant T, Drayson M. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BCM Nephrology* 2008; 9: 11–19.
21. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
22. Haubitz M, Peest D. Myeloma – new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 582–590.
23. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411–1414.
24. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethazone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
25. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma with advanced renal failure. *Blood* 2007; 109: 2604–2606.
26. Dimopoulos MA, Roussou M, Gaviatopoulos M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J* 2017; 7: e571.
27. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777–784.
28. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008; 73: 1282–1288.
29. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 886–895.
30. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 745–754.
31. Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *Plos One* 6; 11: e0154993.
32. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2099–2110.
33. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019; 6(4): e217–e228.
34. Finkel K, Fabbri P. High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – do we finally have an answer? *J Onco-Nephrol* 2017; 1: 67–70.
35. Haynes RJ, Read S, Collins GP, et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 419–426.
36. Parikh GC, Amjad AL, Saliba RM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 812–816.
37. Raab MS, Breitzkreutz I, Hundemer M, et al. The outcome of autologous stem cell transplantation in patients with plasma cell disorders and dialysis-dependent renal failure. *Haematologica* 2006; 11: 1555–1558.
38. Caillard S, Agodoa LY, Bohlen EM, et al. Myeloma, Hodgkin disease and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006; 81: 888–895.
39. Bridoux F, Leung N, Hutchison C, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87: 698–711.
40. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 1810–1823.

Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 2

Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě

Oddělení gastroenterologie Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu, která je omezena na tlusté střevo. Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikroflóry, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citlivostí a faktory prostředí. Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD. Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní densitometrií. Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin. Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1, z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí. Vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin. Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, kostní minerální denzita (BDM), osteoporóza, vitamin D.

Bone Metabolism in Inflammatory Bowel Diseases 2

Inflammatory Bowel Disease encompasses Crohn's Disease, which is capable of affecting the entire GI tract, although usually favors the ileocolonic and perianal areas, and Ulcerative Colitis, which is limited to the colon. The pathophysiology is not fully understood but is thought to be caused by a complex interplay among gut microbiota, dysregulation of the host's immune system, genetic susceptibility and environmental factors. Osteopenia and osteoporosis are considered to be extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Osteoporosis is usually diagnosed by dual-energy X-ray absorptiometry. Early interventions to treat active CD and preventative treatment strategies to reduce excessive bone loss might prevent long term consequences of bone loss, including fractures. The immune response in IBD includes increased production of variety of proinflammatory cytokines such as IL1 β , TNF α , IL6 a IL1 from T cells and macrophages. These have both direct and indirect effects on bone turnover. Vitamin D is vital in maintenance of bone strength, mineralisation and fracture prevention. Vitamin D's physiological importance has also been implicated in a number of inflammatory diseases, mainly asthma, atherosclerosis and autoimmune disease.

Key words: bone mineral density (BDM), inflammatory bowel disease, osteoporosis, vitamin D.

Je známo, že vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin (1). Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních (2). Pacienti s IBD s deficitem vitaminu D jsou tedy vystaveni zvýšenému riziku zlomenin a nízké hustotě kostí, zejména pokud mají dlouhodobé onemocnění nebo mají dlouhodobou léčbu steroidy (3). Vitamin D hraje klíčovou roli v regulaci metabolismu kostí, protože může podpořit absorpci vápníku a fosforu ve střevech, zvýšit

renální tubulární reabsorpci vápníku a fosforu, inhibovat syntézu a sekreci parathormonu a ovlivnit aktivitu osteoblastů a osteoklastů stimulací růstových faktorů a cytokiny (4).

Vitamin D je rozpustný v tucích a je absorbován v tenkém střevě s obsahem tuku v potravě. Vyskytuje se ve 2 hlavních formách: vitamin D2 neboli ergokalciferol (z rostlin, kvasinek a hub) a vitamin D3 neboli cholekalciferol (z olejnatých ryb a vaječného žloutku). Vitamin D3 je nejvíce fyziologicky relevantní forma vitaminu D a syntetizuje se endogenně v kůži při vystavení

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Kupka, Ph.D., tomas.kupka@fno.cz

Oddělení gastroenterologie Interní klinika LF OU a FN, Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

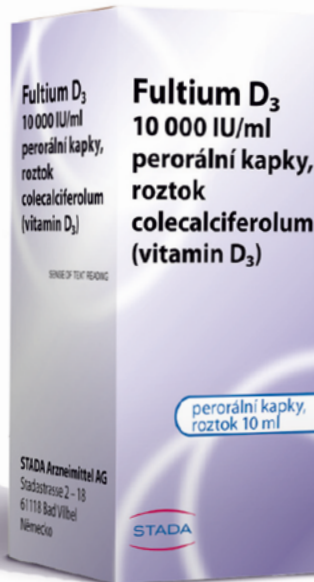
Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 432–436

Článek přijat redakcí: 7. 12. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 12. 1. 2020

Fultium D₃

10 000 IU/ml • perorální kapky, roztok
coleciferolum (vitamin D₃)



VITAMIN SLUNEČNÍHO SVITU

- Vitamin D₃ stimuluje resorpci vápníku ve střevě, ukládání vápníku do kostní tkáně (osteoidu) a inhibuje jeho vylučování ledvinami
- K prevenci a léčbě deficitu vitamínu D
- Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy
- Vhodný k léčbě dětí, mladistvých i dospělých
- Vhodný i pro těhotné a kojící ženy, protože deficit vitamínu D škodí matce i dítěti

Zkrácená informace o přípravku Fultium D₃ 10 000 IU/ml perorální kapky, roztok

Indikační skupina: vitamin D a analoga. **Složení:** jeden ml perorálního roztoku obsahuje coalfiferolum 10 000 IU (odpovídá 250 mikrogramu/ml vitamínu D₃). Jedna kapka obsahuje coalfiferolum 250 IU (odpovídá 6,25 mikrogramu vitamínu D₃). **Indikace:** prevence a léčba deficitu vitamínu D u dospělých, dospívajících a dětí s identifikovaným rizikem. Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficitem vitamínu D nebo s rizikem insuficience vitamínu D. **Dávkování a způsob užívání:** **Dospělí** – Prevence deficitu vitamínu D a osteoporózy: Doporučená dávka je 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. Léčba deficitu vitamínu D: Nejvyšší dávky musí být upraveny na základě požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 4 000 IU (16 kapek/den). **Pediatrická populace** – Prevence: U dospívajících (12 až 18 let) s identifikovaným rizikem se doporučuje dávka 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. U dětí mladších 12 let není možné dosáhnout doporučeného dávkování podáváním tohoto přípravku. Léčba deficitu u dětí a dospívajících: Dávku je třeba upravit podle požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 1 000 IU/den u kojenců mladších než 1 rok, 2 000 IU/den u dětí ve věku 1–10 let a 4 000 IU/den u dospívajících > 11 let. Alternativně je možné řídit se při dávkování národními doporučeními pro prevenci a léčbu deficitu vitamínu D. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypervitaminóza D. Nelrolitiáza. Onemocnění nebo stav vedoucí k hyperkalcemii a/nebo hyperkalcirii. Těžká porucha funkce ledvin. **Významné interakce:** fenytoin, barbituráty, glukokortikoidy, digitalis a další srdeční glykosidy, iontoměníče na bázi pryskyřic jako je kolestyramin, laxativa jako je parafinový olej, cytostatikum aktinomycin a imidazolová antimykotika, ketokonazol. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: hyperkalcemie a hyperkalcirie, vzácné: pruritus, vyrážka a kopřivka. **Těhotenství a kojení:** Deficit vitamínu D škodí matce i dítěti. Není známo žádné riziko při podávání doporučených dávek vitamínu D, pro embryo/plod. V případě deficitu vitamínu D je možné užívat doporučené dávky přípravku i v období kojení, je však zapotřebí vzít v úvahu veškerý další příjem vitamínu D u dítěte. **Upozornění:** Pacientům s poruchou funkce ledvin je vitamin D možné podávat s opatrností a je zapotřebí monitorovat hladiny vápníku a fosfátů. Je nutné zvážit riziko kalcifikací v měkkých tkáních. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není vitamin D ve formě cholecalciferolu metabolizován normální cestou a mají se používat jiné formy vitamínu D. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících léčivé přípravky k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Během dlouhodobého podávání denní dávky převyšující 10 000 IU vitamínu D musí být monitorovány sérové hladiny vápníku a renální funkce, především u starších pacientů. **Balení na trhu:** perorální kapky, roztok 1×10 ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Datum poslední revize textu:** 25. 7. 2019. **Registrační číslo:** 86/593/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

UV záření (5). Během vystavení se slunečnímu záření 7-dehydrocholesterol přítomný v kůži absorbuje UVB záření s vlnovou délkou 290–315 nm a konvertuje se na previtamin D₃, který je termodynamicky nestabilní a rychle izomerizuje při tělesné teplotě (37 °C) na vitamin D₃ (6). Tato transformace proběhne během prvních 30 min vystavení slunečnímu záření. Syntéza v kůži je ovlivněna mnoha faktory, včetně úhlu dopadu slunečních paprsků (zeměpisná šířka, roční období a denní doba), tloušťky ozonové vrstvy, obsahu melaninu v kůži, věku, tělesné hmotnosti a používání ochranných krémů s anti-UVB filtrem (7). Z kůže je vitamin D navázaný na vitamin D binding protein (DBP) transportován do jater. Vitamin D se nachází pouze v několika potravinách; hlavním zdrojem jsou olejovité ryby a olej z tresčích jater. V mnoha zemích se vitaminem D suplementují běžně dostupné potraviny, jako jsou cereálie, chléb, margarín, mléko a pomerančový džus (8). Absorpce vitaminu D obsaženého v potravinách probíhá v jejunu a terminálním ileu. Z enterocytů přechází vitamin D do cirkulace a pak do jater, kde probíhá hydroxylace na pozici 25 vedoucí k tvorbě 25-hydroxyvitaminu D. Tato transformace je katalyzována skupinou enzymů cytochromu P450. Metabolit jater je pak přeměněn v ledvinách na aktivnější formu vitaminu D (1,25 (OH)₂ D) a (24,25 (OH)₂ D). Celý proces je regulován příslušnými hydroxylázami, jejichž působení závisí na parathormonu, 1,25 (OH)₂ D, vápníku a fosforu (9). Vitamin D je také metabolizován buňkami imunitního systému. Aktivované T-lymfocyty mohou provádět poslední krok konverze 25 (OH) D na 1,25 (OH)₂ D. Nakonec enzym 24-hydroxyláza katabolizuje 1,25 (OH)₂ D na svůj neaktivní metabolit (kyselina kalcitriová), který je vylučován žlučí (10). Proces tvorby je regulován parathormonem a FGF-23. Hlavním účinkem je zvýšení absorpce vápníku a fosforu. Nedostatek vitaminu D může přispět k základním zánětlivým procesům u IBD a nemusí být jen nežádoucím účinkem malabsorpce. Nízká hladina vitaminu D vede k onemocnění kostí prostřednictvím snížení absorpce vápníku, sekundární hyperparatyreózy a zvýšení kostního obratu. Těžší hypokalcemie může vést k osteomalacii (křivici), kde nový kostní protein – osteoid – zůstává nemineralizovaný (11). Existuje řada studií, které ukazují, že hladiny vitaminu D mohou být u pacientů s IBD nízké nebo normální a že nedostatek vitaminu D může být také důsledkem samotného onemocnění. Za prvé, pacienti s IBD mohou mít tendenci trávit více času v interiéru kvůli exacerbacím. Za druhé, pacienti s CD mohou mít malabsorpci vitaminu D a bylo prokázáno, že zánětlivá tkáň exprimuje CYP24A1 a CYP27B1, což vede ke spotřebě 25 (OH) D (12). Za třetí, pacienti mohou zůstat doma v důsledku fotosenzitivity po zahájení léčby, léčivy, jako je mesalazin 13, nebo aby snížili riziko vzniku rakoviny kůže z důvodu užívání azathioprinu, přičemž pacienti jsou poučeni, aby používali ochranu proti slunečnímu záření (14). K dalším příčinám patří narušení enterohepatické recirkulace vitaminu D, downregulace 25-hydroxylázy nebo 1-hydroxylázy nebo kouření (11). Jsou popisovány signifikantně snížené hladiny vitaminu D u pacientů na severní polokouli zejména v zimních měsících, jiné publikace ukazují také sklon ke sníženému vystavení slunečnímu záření v porovnání se zdravou populací (15). Pacienti s IBD mají tendenci vyhýbat se potravinám bohatým na vitamin D (tučné ryby a v menší míře i mléčné výrobky), což může zhoršit jejich příznaky. Pacienti s lézemi v proximální části tenkého střeva mají potíže s trávením laktózy, a proto se často vyhýbají mléku a mléčným výrobkům. Pacienti s IBD mají často poruchy trávení a absorpce lipidů a s tím souvisejícího vitaminu D. Stav po střevních resekcích interferují s enterohepatickou cirkulací

lipidových sloučenin. Lokalizace zánětlivých lézí v terminálním ileu u CD také inhibuje absorpci vitaminu D. Zánětlivá střevní sliznice predisponuje ke ztrátě proteinů včetně DBP (16).

Nedostatek vitaminu D se zdá být celosvětovým problémem. Odhaduje se, že až miliarda lidí může mít významně sníženou sérovou hladinu 25 (OH) D. To je nejpřesnější funkční indikátor, který se používá k hodnocení stupně tělesné poptávky po vitaminu D, vzhledem k jeho dlouhému poločasů rozpadu a závislosti jeho koncentrace na kožní syntéze a střevní absorpci (17). V České republice existuje málo dat o stavu vitaminu D v populaci, vezmeme-li však data ze zemí s podobnou geografickou lokalizací a dobou slunečního svitu v průběhu roku, jsou hladiny vitaminu D spíše nižší, zejména pak v zimních měsících.

Nízká hladina vitaminu D výrazně zvyšuje riziko osteomalacie, která reaguje na suplementaci. Nízká hladina vitaminu D v rozmezí 1015 ng/ml může být přítomna navzdory dostatečnému vystavení slunečnímu záření a perorálním doplňkům (11). Dřívější výzkum zdůraznil potenciální vliv nízké hladiny vitaminu D na stav základního onemocnění IBD (18). Při nedostatku vitaminu D bylo pozorováno spojení mezi imunitní odpovědí vyvolanou aktivovanými T-lymfocyty při porušené střevní slizniční bariéře a zvýšenou mikrobiální infekcí. Doplnění vitaminu D pak zlepšilo střevní slizniční bariéru (19). Deficit vitaminu D u pacientů s IBD je spojován s vyšší četností hospitalizací, relapsů, zvýšeným užíváním steroidů a rychlejší eskalací léčby.

Receptor vitaminu D se skládá z N-terminální DNA-vazebné domény se zinkem a C-terminální vazebné domény ligandu, který je tvořen α -šroubovicí. Po vazbě kalcitriolu na VDR dochází k heterodimerizaci s receptorem retinoidu X (RXR). Dalším stupněm je vazba s regulačními proteiny (aktivačními nebo inhibičními) v promotorech cílových genů, výsledkem je regulace jejich transkripce (20). Vitamin D receptor aktivuje mimo jiné geny osteokalcinu, osteopontinu, kalbindinu a RANKLu a inhibuje geny parathormonu, IL2, IL12, IFN γ a NF κ B (21). Gen VDR se nachází na chromozomu 12. Data z literatury popisují 5 známých polymorfismů tohoto genu – BsmI, Apal, TaqI, FokI a poly A. Čtyři z nich (kromě poly A) hrají důležitou roli v minerální denzitě kostí, osteoporóze a výskytu autoimunitních onemocnění (22). Přítomnost alel TaqI tt v evropské populaci je spojena s vyšším rizikem výskytu CD (23).

Vitamin D působí na kost přímo a nepřímo. Přímo působí na osteoblasty, osteofyty a osteoklasty. 1,25 (OH)₂ D reguluje transkripci genů a diferenciaci a mineralizaci osteoblastů. To má vliv na produkci kolagenu typu I a mnoha nekolagenových proteinů (osteokalcin, osteopontin, kostní sialoprotein BSP1). Osteokalcin a osteopontin jsou zodpovědné za vazbu vápníku a hydroxyapatitu, čímž přispívají k jejich depozici v kostní matrix. Sialoprotein také přispívá k organizaci kostní matrix (24). Pod vlivem vitaminu D osteofyty produkují FGF23 – fosfatonin, který reguluje renální hydroxylaci 1,25 (OH)₂ D, inhibuje reabsorpci fosfátů a redukuje syntézu PTH. Vitamin D je také nezbytný faktor pro řádnou diferenciaci a fungování osteoklastů. Stimuluje preosteoblasty k sekreci macrophage-colony stimulating factoru (M-CSF), který zase aktivuje preosteoklasty k proliferaci a brání jejich apoptóze. RANK nacházející se na membráně preosteoklastů se váže s RANKL uvolňovaným preosteoblasty. To má za následek aktivaci diferenciaci a aktivace osteoklastů, což vede ke vzniku zralé buňky. Osteoprotegerin protein (OPG) z osteoblastů se může vázat na RANKL a inhibovat jeho vazbu s RANK, čímž inhibuje maturationální dráhu osteoklastů. Vitamin D způsobuje

zvýšenou expresi RANKL v osteoblastech a sníženou expresi OPG, čímž stimuluje osteoklastogenezi (25).

Vitamin D má nepřímý účinek na kosti regulací metabolismu vápníku a fosfátů. Hlavní orgány zapojené do této regulace jsou střeva a ledviny. Vitamin D působí na střevní epitel řadou způsobů, každý z nich stimuluje proces resorpce vápníku ze střev. Absorpce vápníku ze střeva probíhá na bázi transcelulárního a paracelulárního transportu. V proximální části tenkého střeva dominuje transcelulární transport a paracelulární transport v jejunu a terminální části tenkého střeva (lokalizace charakteristická pro CD). Vitamin D reguluje transcelulární transportní procesy, zvyšuje expresi epitelálního receptoru vápníku (TRPV6), kalbindinu a proteinu vázajícího vápník (CaBP). Čím je více vápníku ve střevním lumen, tím je větší syntéza CaBP. Paracelulární transport probíhá na základě změn v propustnosti membrány enterocytů pro ionty vápníku. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interaguje s PTH, stimuluje reabsorpci vápníku a fosfátů v ledvinách; to má také stimulační účinek na aktivitu 24-hydroxylázy a inhibiční účinek na aktivitu 1α -hydroxylázy (26).

Mnoho klinických studií prokázalo klíčovou úlohu vitaminu D jako modifikovatelného faktoru autoimunitního onemocnění. Má vliv na imunitní buňky, mezi něž patří mimo jiné T-lymfocyty, B-lymfocyty a dendritické buňky (27). Každý z těchto typů buněk vykazuje expresi VDR a produkuje 1α -hydroxylázu a 24-hydroxylázu, což má vliv na lokální produkci aktivního $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Jejich autokrinní a parakrinní funkce zůstávají pod přísnou kontrolou imunitního systému a závisí na adekvátní dodávce cirkulujícího $25(\text{OH})\text{D}$. T helper lymfocyty (Th) hrají klíčovou roli v antigenně specifické imunitní reakci. Existují 2 populace těchto lymfocytů: Th1 a Th2 lymfocyty, které během „normální“ imunitní reakce zůstávají v rovnováze. Th1 lymfocyty vylučují IFN γ , IL1 a TNF a jejich aktivace je charakteristická pro odpověď hostitele na existenci nádoru nebo intracelulárních patogenů, jako jsou viry. Th2 lymfocyty vylučují IL4, IL5, IL10 a IL13. Signál pro jejich stimulaci je přítomnost extracelulárních patogenů – bakterií nebo parazitů (28). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ působí na obě populace lymfocytů a aktivace CD4+ lymfocytů způsobuje 5násobné zvýšení exprese VDR (29).

Vitamin D inhibuje proliferaci Th1 lymfocytů a snižuje produkci IFN γ a IL2 a působením na Th2 lymfocyty zvyšuje expresi IL4. Při autoimunitních onemocněních jsou Th1 lymfocyty namířeny proti hostitelským proteinům, což má za následek výskyt patologických příznaků (30). Mnoho studií in vivo prokázalo účinnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ při potlačování imunitních odpovědí závislých na sekreci IL2 a IL4 (31). Th17 lymfocyty jsou subpopulace CD4+ lymfocytů, které hrají významnou roli při zánětu a které mohou vést k poškození tkání; jejich úloha v patogenezi CD se v současné době široce diskutuje. Vitamin D inhibuje autoimunitní odpověď, a tedy destrukci tkání inhibicí sekrece interleukinů Th17 lymfocytů (32). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ působící na mononukleáry také inhibuje produkci IL1, IL6 a IL12, které patří mezi nejúčinnější prozánětlivé cytokiny, stejně jako stimuluje expresi protizánětlivých sloučenin: cytotoxický T-lymfocytový antigen 4 (CTLA-4), FoxP3, IL10 a TGF β . Vitamin D má také přímý vliv na B-lymfocyty, interferuje jejich diferenciací a produkci imunoglobulinů. Kalcitriol má vliv na zrání dendritických buněk redukcí exprese kostimulačních molekul – proteiny CD40, CD80, CD86 a MHC třídy II (27). U obou typů IBD existují abnormality v regulaci T pomocných lymfocytů. Zánětlivé infiltráty u IBD způsobují především Th1 lymfocyty. Porušená lokální imunitní reakce na bakteriální antigeny u geneticky predisponovaných pacientů byla také zmíněna jako

jeden z etiologických faktorů u IBD. U pacientů s CD deficit vitaminu D není jen důsledkem, ale také příčinou zánětu, který může vést ke ztrátě kostní hmoty prostřednictvím imunitní reakce zprostředkované Th1 lymfocyty. Tilg et al ukázali, že prozánětlivé cytokiny (TNF α , IL1, IL6 a IFN γ), které se účastní zánětlivých procesů ve střevech, mohou také způsobit erozi kostí a ztrátu kostní hmoty a že tyto účinky jsou vyvíjeny osteoklasty (33).

Terapie

Primárním úkolem léčebného programu je terapie základního onemocnění IBD. Důslednou léčbou dojde ke zlepšení BMD (34). Důležitá je změna životního stylu, jako je pravidelné cvičení a ukončení kouření cigaret (35). Ačkoli GCS mohou tlumit aktivitu nemoci, na kosti působí zvýšením úbytku kostní hmoty a rizikem zlomenin, zejména u pacientů s CD (36). Obecně se doporučuje suplementace vitaminu D a vápníku, i když u pacientů s IBD existují minimální prospektivní údaje. Guidelines European Crohn and Colitis Organization (ECCO) doporučují přidávat vápník a vitamin D pacientům na léčbě kortikosteroidy, pokud je trvání léčby pravděpodobně delší než 6 týdnů, a také u ostatních pacientů s rizikem zlomeniny (37).

Benefit a bezpečnost doplňků vápníku a vitaminu D jsou velmi kontroverzní. Mnoho pacientů, zejména po předchozí resekci střev, může potřebovat vyšší dávky po delší dobu. Aktivní analoga vitaminu D, jako je kalcitriol, nejsou obecně nutná, pokud má pacient normální funkci příštítých tělísek a ledvin (11).

Insuficience fosforu je vzácná, ale měla by být zvažena u pacientů s přísnou dietou (38). K suplementaci vitaminu K neexistují žádné prospektivní studie účinnosti nebo bezpečnosti, jak je uvedeno dříve.

Bisfosfonáty jsou nejčastěji užívané třídy léků v prevenci a léčbě všech forem osteoporózy (39). Mají společnou strukturu (P-C-P) podobnou struktuře nativního kostního pyrofosfátu; centrální uhlík nahrazuje kyslík a zabraňuje rychlému metabolismu. Gastrointestinální nežádoucí příhody, včetně ezofagitidy, se mohou příležitostně vyskytnout při perorálním podání kteréhokoliv z těchto léků, což vyžaduje další léčebné alternativy (35). U pacientů užívajících bisfosfonáty je třeba v průběhu léčby kontrolovat renální funkce a hladiny kreatininu, zejména u pacientů s renální insuficiencí. U pacientů s maligním onemocněním nebo dalšími rizikovými faktory se může jako nežádoucí účinek léčby objevit osteonekróza čelisti. Pacienti na dlouhodobé léčbě mají riziko vzniku atypických zlomenin femuru. Bisfosfonáty se liší v bočním řetězci vázajícím se na centrální uhlík (40). Nejstarší léky měly jednoduché postranní řetězce. Novější léčiva mají na postranním řetězci dusík (aminobisfosfonát). Bisfosfonáty se váží na kosti procházející resorpcí. Vstupují do aktivních osteoklastů, adherují ke kosti a osteoklasty pak přestávají produkovat protony nezbytné pro pokračování kostní resorpce a podstupují apoptózu nebo programovanou buněčnou smrt. Aminobisfosfonáty mají odlišný mechanismus účinku a jsou silnější inhibitory kostní resorpce než jednoduché bisfosfonáty. Inhibují enzym farnesylpyrofosfatázu, tím naruší prenylací proteinu a mění klíčové regulační proteiny v buněčné membráně (41). Jednoduché bisfosfonáty jsou metabolizovány osteoklasty, inaktivují ATP jakožto zdroj energie, což vede k apoptóze osteoklastů.

Rekombinantní parathormon nebo teriparatid, pokud se podává subkutánně denně, může významně zlepšit hustotu kostí a snížit riziko zlomeniny. Vzhledem k pozorování osteosarkomů u laboratorních potkanů

po podání tohoto léku však FDA navrhl, aby jeho použití bylo omezeno na pacienty, u nichž se předpokládá, že potenciální přínosy převažují nad potenciálním rizikem (tj. pacienti s předchozí anamnézou osteoporotické fraktury, více rizikových faktorů, nebo kteří selhali nebo trpí nesnášenlivostí jiných léčebných postupů), a je kontraindikován u dětí a dospívajících (35).

Denosumab, plně humánní monoklonální protilátka proti receptorovému aktivátoru RANKL, je silně antiresorpční. Byla vysoce účinná při léčbě postmenopauzální osteoporózy a je FDA schválena pro léčbu postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin (11).

Mladí lidé s IBD s vysokou zánětlivou zátěží nebo významnou expozicí kortikosteroidům mohou trpět úbytkem kostních minerálů, což by jim při stárnutí zvýšilo riziko zlomenin. Agresivnější léčba zánětu dříve v průběhu nemoci a rozšířené používání léků šetřících steroidy mají potenciál snížit riziko onemocnění kostí u IBD pacientů (42).

Závěr

Výskyt osteopenie a osteoporózy u pacientů s IBD je vysoký a jejich trvání se zvyšuje s délkou nemoci a počtem hospitalizací. Tento vztah je pravděpodobně výsledkem progresivní povahy onemocnění u pacientů s dlouhodobou anamnézou nemoci (43).

Ošetřující lékař musí rozpoznat intimní vztah mezi ovlivněním IBD a jeho vlivem na zdraví kostí. Je doporučen globální přístup využívající rutinní screening osteoporózy a hodnocení nutriční-

ho stavu. U pacientů s IBD lze úspěšně využít standardní terapie osteoporózy. U většiny pacientů s IBD mohou být použity orální aminobisfosfonáty, s výjimkou těch s onemocněním jícnu. Novější léky, jako je denosumab, musejí být hlouběji prostudovány před zvážením jako rutinní terapie. Novější postupy se mohou zaměřit na specifické protizánětlivé farmakologické přístupy, ale dosud nebyly prokázány (11).

Rostoucí počet epidemiologických, genetických a zvířecích modelových studií podporuje koncepci, že regulace vitamínu D může částečně určit výskyt a průběh IBD, což je důvodem k dalšímu studiu. Klinické studie potvrdily, že u této skupiny pacientů je nedostatek vitamínu D častý. Zůstávají však nezodpovězené otázky. Dosud není jasné, zda je nedostatek vitamínu D kauzálním faktorem pro vznik IBD nebo jen rizikovým faktorem. Mezi pacienty s IBD totiž existuje široká variabilita výsledků. Pro objasnění toho, jaký je význam vitamínu D v léčbě pacientů s IBD, je zapotřebí podrobnějších studií. Zůstávají také otázky, zda vitamín D modifikuje hladiny zánětu nebo jeho vliv na závažnost onemocnění. Je zřejmé, že jsou nezbytné další studie, které by v IBD plně vyhodnotily úlohu vitamínu D. Dokud nebude prokázána přesná úloha vitamínu D v IBD, zdá se být rozumné identifikovat a léčit všechny IBD pacienty s nedostatkem vitamínu D (5).

Práce byla podpořena grantem LF OU SGS02/LF/2018-2019.

LITERATURA

- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 53–58.
- Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014; 5: 244.
- Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, et al. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4934–4947.
- Tan B, Li P, Lv H, et al. Vitamin D and BMD in Chinese IBD patients. *Journal of Digestive Diseases* 2014; 15: 116–123.
- Bancel AS, Poullis A. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Healthcare (Basel)* 2015; 3: 338–350.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the pathologic consequences. *Science* 1980; 210: 203–205.
- Holick MF. Vitamin D: a millennium prospective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 2: 94–111.
- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1028–1032.
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93–101.
- Katz S, Weiserman S. The elderly inflammatory bowel disease patient and osteoporosis. *Aging Health* 2012 8: 31–42.
- Palmer MT, Weaver CT. Linking vitamin D deficiency to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2245–2256.
- Horiuchi Y, Shimakura S. Mesalazine and photosensitivity. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3386–3387.
- Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, et al. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients* 2019; 11: 1019.
- Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308–316.
- Pappa HM, Grand MJ, Gordon CM. Report on vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1162–1174.
- Pludowski P, Kryśkiewicz E. Rules and standards for evaluating supplementation of the body supply of vitamin D in the light of its pleiotropic effect. *Post Nauk Med* 2012; 3: 265–272.
- Cross HS, Nittke T, Kallay E. Colonic vitamin D metabolism: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 70–79.
- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 591–595.
- Wang T, Zhang F, Richards JB. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–188.
- Naggal S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev* 2005; 26: 662–687.
- Morrison NA, Qi JC, Takita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–287.
- Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 2000; 47: 211–214.
- Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence of autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone* 2007; 40: 1517–1528.
- Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, et al. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology* 2010; 151: 4613–4625.
- Ryżko J. Calcium and phosphate metabolism in gastrointestinal physiology and pathology. *Pediatr Wspolcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2001; 3: 111–117.
- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010; 88: 441–450.
- Cantorna TM, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl.): 1717–1720.
- Mahon BD, Wittke A, Weaver V, et al. The targets of vitamin D depend of the differentiation and activation status of CD4 positive cells. *J Cell Biochem* 1989; 89: 922–932.
- Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 619381.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 has effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974–4980.
- Szczawińska-Popłonyk A, Bręborowicz A. Vitamin D impact on immune functions: implications for preventive strategy or allergic disease? *Postep Derm Alergol* 2012; 3: 176–181.
- Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical research. *Gut* 2008; 57: 684–694.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**

Nezapomeňte si včas zajistit předplatné na rok 2021



ISSN 0042-773X (print) | ISSN 1801-7592 (online) www.casopisvitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

HLAVNÍ TÉMA: METABOLICKÝ SYNDROM
Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019
Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom
Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
Hepatotoxicita indukovaná bodybuilding suplementami
Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí
Sarkopenická obezita – aktuální přehled problematiky

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

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPAT U ATASTEACE
K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

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

DOBŘÁ RADA
Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

Spojujeme síly
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Od roku 2020 vychází 2 významné časopisy
pro internisty pod jednou hlavičkou**



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1040 Kč

Supplementa a odborné publikace
Aktuální informace
o připravovaných kongresech

Tradice od roku 1955

Nejnovější poznatky
zpracované renomovanými
autory a zacílené na
využitelnost pro praxi

Orientace na lékaře
v ambulancích nemocnic
i v terénu



MLADÍ LÉKAŘI

8 čísel / rok
520 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé
do 35 let získají 50% slevu.
Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



**Elektronická verze časopisu
s dalšími články jako doplněk každého čísla
na www.casopisvitrnilekarstvi.cz**

OBJEDNÁVEJTE

e-mailem predplatne@solen.cz | telefonem 585 204 335 | informace na www.casopisvitrnilekarstvi.cz



Metformin-asociovaná laktátová acidóza

Martina Lášticová, Jakub Víšek, Ondřej Zima, Alena Šmahelová, Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Laktátová acidóza je obávanou komplikací léčby metforminem. V článku předkládáme kazuistiku dvou pacientek léčených metforminem, u kterých se tato závažná komplikace vyskytla. V prvním případě došlo ke kumulaci laktátu v důsledku rozvoje akutního renálního selhání při průjmovém onemocnění a skončilo úmrtím pacientky. U další pacientky se rozvinula laktátová acidóza v terénu preexistujícího chronického onemocnění ledvin, kde dyspeptické potíže a nepříjem tekutin vedly k progresi do akutního renálního selhání. V tomto případě se laktátovou acidózu podařilo zvládnout s dobrým výsledkem. Důvodem úmrtí první pacientky byla zřejmě přítomnost závažných komorbidit již před vznikem metformin-asociované laktátové acidózy a další komplikující okolnosti vzniklé v časném průběhu hospitalizace. Prevencí laktátové acidózy je důsledné dodržování kontraindikací užívání metforminu a přerušení léčby v případě interkurentního onemocnění.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, metformin, laktátová acidóza, renální selhání.

Metformin-associated lactic acidosis

Lactic acidosis is a feared complication of metformin therapy. In our article we describe 2 case reports of patients treated with metformin, who developed this complication. In the first case, which was fatal, cummulation of lactate was a result of acute kidney failure caused by diarrhea. In the second patient, lactic acidosis developed in the terrain of preexisting chronic kidney disease, when dyspepsia and decreased fluid intake caused progression into acute kidney failure. In this case, treatment of lactic acidosis was successful. Death of the first patient was probably caused by the presence of serious comorbidities and other complications which developed early after her admission to intensive care unit. Lactic acidosis can be prevented by strict avoidance of metformin use in case of contraindications and interruption of its use during intercurrent disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, lactic acidosis, renal failure.

Úvod

Metformin je jedním z nejpoužívanějších antidiabetik v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky. K výhodám jeho použití patří nízké riziko hypoglykemie. Snižuje inzulínovou rezistenci, snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje vychytávání glukózy v periferních tkáních (1).

Předpokládaný mechanismus účinku je suprese glukoneogeneze inzulínem, snížení glukagonem stimulované glukoneogeneze a zvýšené vychytávání glukózy svalem a tukovou tkání (1). Výsledkem je snížení lačné a postprandiální glykemie o 20–40 %, snížení glykovaného hemoglobinu, snížení LDL a zvýšení HDL (2). Po absorpci má metformin zanedbatelnou vazbu na sérové proteiny a eliminační poločas je v případě zachovalých renálních funkcí přibližně 5 hodin (3). Metformin se vylučuje

aktivně, nemetabolizovaný, přes transportéry v proximálním tubulu ledvin, a v případě renálního selhání může dojít k jeho akumulaci (4).

Laktátová acidóza je nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby metforminem. V splanchnickém řečišti tenkého střeva podporuje metformin konverzi glukózy na laktát (5). Nejdůležitějším mechanismem, kterým metformin zvyšuje hladinu laktátu, je zřejmě inhibice mitochondriálního respiračního řetězce, která vede ke snížení jaterní glukoneogeneze z laktátu, pyruvátu a alaninu (6, Obr. 1). Ke klinicky signifikantní akumulaci laktátu dochází téměř vždy za přítomnosti komorbidit, jako je renální nebo jaterní insuficience, aktivní abúzus alkoholu, nestabilní akutní srdeční selhání, anamnéza laktátové acidózy při léčbě metforminem, snížení tkáňové perfuze nebo hemodynamická nestabilita, hypoxické stavy anebo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Lášticová, martina.lasticova@fnhk.cz

III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 438–442

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 17. 9. 2020

vážné akutní onemocnění. Metformin-asociovaná laktátová acidóza (MALA) se vyskytuje vzácně (v literatuře se uvádí celková incidence ≤ 10 na 100 000 paciento-roků (7, 11), ale má vysokou mortalitu – podle různých zdrojů až téměř 50% (8, 9).

Nejčastějšími symptomy, s kterými pacient přichází, jsou gastrointestinální obtíže – nauzea, zvracení, průjem, porucha vědomí, dušnost, hypotenze. Při fyzikálním vyšetření může být v případě závažné laktátové acidózy přítomna tachykardie a tachypnoe. Laboratorní vyšetření při podezření na laktátovou acidózu by mělo zahrnovat vyšetření acidobaze, základní biochemii včetně renálních parametrů a hladinu sérového laktátu k potvrzení, že se jedná o laktátovou acidózu. Vyšetření koncentrace metforminu není nezbytné, hladina metforminu nekoreluje se závažností postižení ani s prognózou pacienta (8). Nedetekovatelný metformin ale vyloučí metformin jako příčinu laktátové acidózy. Na druhé straně, u pacienta užívajícího metformin je nutné myslet i na jinou příčinu laktátové acidózy, jako je sepsa či střevní ischemie.

Léčba spočívá v zajištění oběhu podáním intravenózních tekutin a případně vazopresorů, a v případě potřeby i zajištění dýchacích cest. Pokud se jedná o akutní předávkování metforminem, je indikováno podávání aktivního uhlí. Při těžké metabolické acidóze (pH pod 7,1) je doporučeno podání bikarbonátu a extrakorporální eliminace pomocí

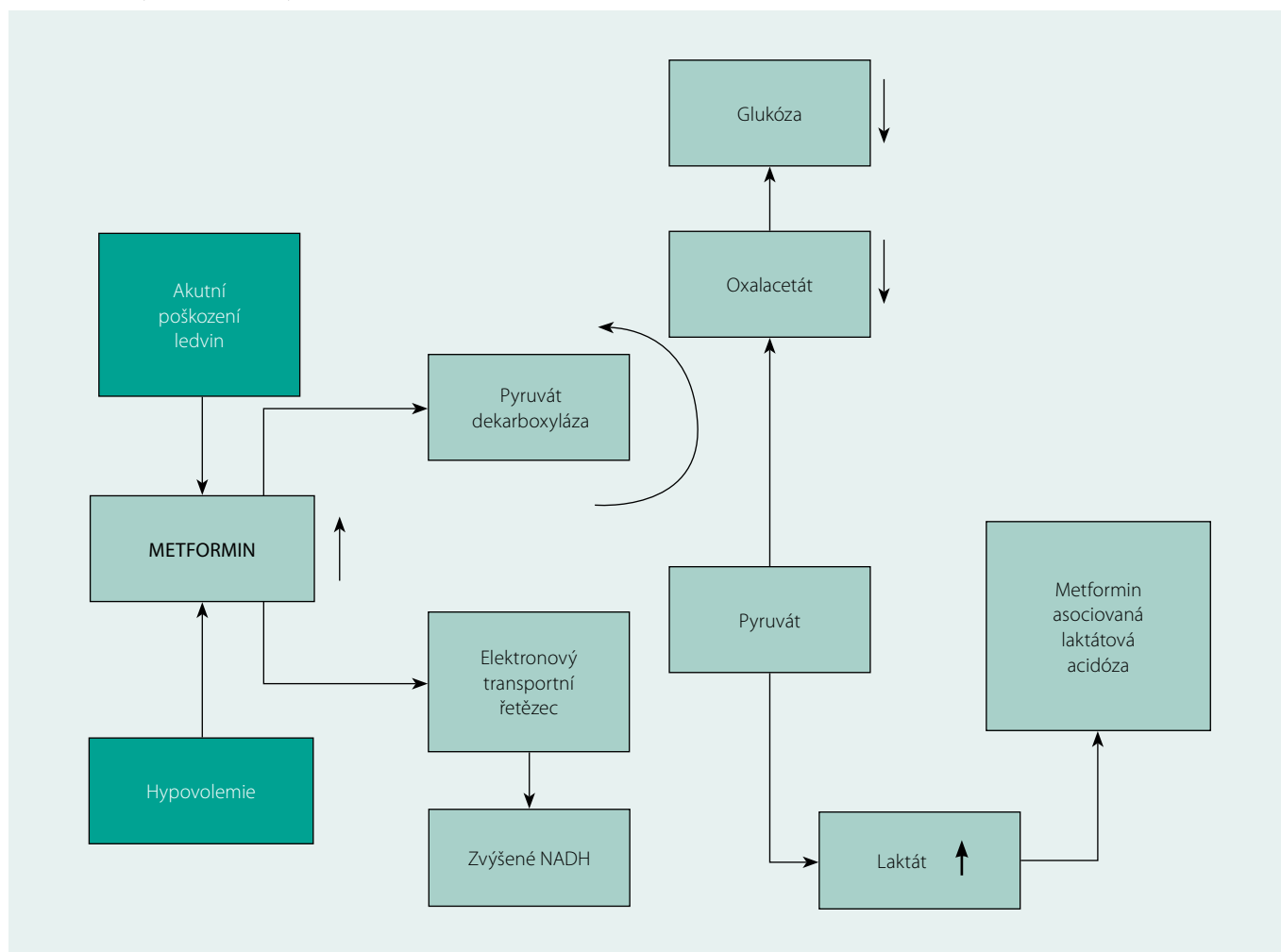
hemodialýzy. Při hemodialýze by měl být použit bikarbonátový pufr ke korekci metabolické acidózy. Hemodialýza může být ukončena v případě, že dojde k poklesu laktátu pod 3,0 mmol/l a vzestupu pH nad 7,35 (4). K odstranění metforminu je účinnější konvenční hemodialýza než CVVH (kontinuální venovenózní hemofiltrace). CVVH by proto měla být zvažována jenom u pacientů, kteří v důsledku těžké hemodynamické nestability netolerují hemodialýzu (10).

Kazuistika 1

Do nemocnice byla přivezena 75letá žena pro týden trvající zvracení, s údajem o průjmovitým onemocněním, které ustoupilo po léčbě loperamidem. V osobní anamnéze má diabetes mellitus 2. typu, ischemickou chorobu srdeční s významným neřešitelným koronárním postižením, chronickou srdeční selhání NYHA II, těžkou systolickou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce 20–25 %), středně významnou mitrální insuficiencí, ischemickou chorobu dolních končetin, je po opakovaných intervencích na tepnách dolních končetin.

Při vstupním vyšetření byla dehydratována, somnolentní, jednoslovně komunikující. V chronické medikaci užívala levotyroxin, metformin 3 g denně, pantoprazol, kyselinu acetylsalicylovou, bisoprolol, furosemid, atorvastatin, trandolapril, gliklazid 90 mg denně, hydrochlorothiazid, be-

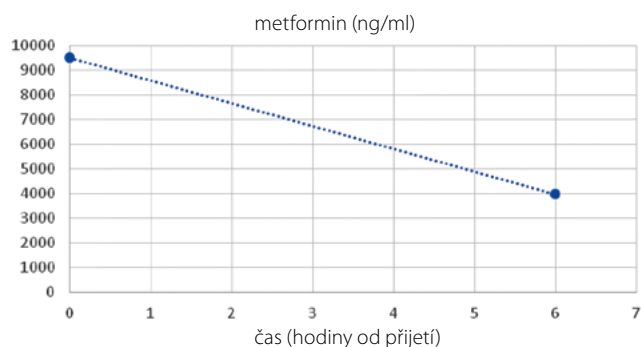
Obř. 1. Rozvoj metformin-asociované laktátové acidózy v terénu hypovolemie a akutního poškození ledvin (AKI). Zvýšené hladiny metforminu vedou k (A) inhibici enzymů glukoneogeneze, snížení konverze pyruvátu na glukózu a (B) inhibici mitochondriálního elektronového transportního mechanismu. Následkem je zvýšená konverze pyruvátu na laktát



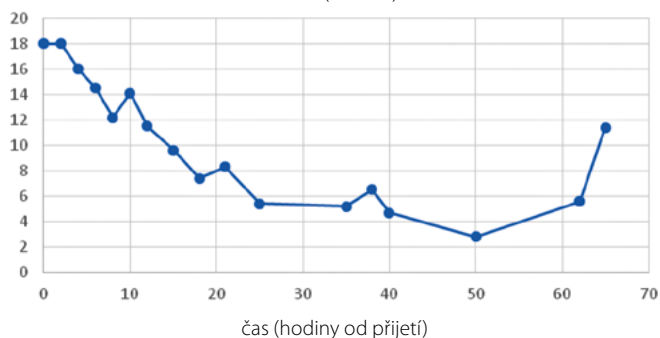
tahistin. Při fyzikálním vyšetření byla nemocná hemodynamicky stabilní, vstupní hodnota krevního tlaku byla 161/77, pulz 84/min. Ve vstupním laboratorním vyšetření byla prokázána hypoglykemie 2,0 mmol/l, hyperkalemie 5,9 mmol/l a obraz renálního poškození (urea 27,8 mmol/l, kreatinin 763 μ mol/l). Dále byla detekována výrazná elevace hladiny laktátu 14,8 mmol/l, a metabolická acidóza s pH 6,85, deficitem bazí 28 mmol/l, HCO_3^- – 5,2 mmol/l, aniontovou mezerou 43,7 mmol/l. Poslední známá hodnota kreatininu byla 1,5 roku stará – 78 μ mol/l a aktuální nárůst byl pravděpodobně způsoben průměrem a následným zvracením (které ale také mohlo být až důsledkem acidózy). Nemocná měla dále leukocytózu $15,33 \times 10^9/l$, CRP 8,2 mg/l. Stav byl hodnocen jako těžká laktátová acidóza při metforminové toxicitě v terénu akutního renálního poškození při dehydrataci.

Po přijetí byla zahájena opatrná tekutinová léčba s ohledem na kardiální limitaci nemocné, a protražovaná konvenční hemodialýza. Laboratorně byla potvrzena toxická vstupní hladina metforminu 9500 ng/ml (terapeutické hladiny do 1300 ng/ml) a jeho trendový pokles po hemodialýze (3975 ng/ml po 6 h od zahájení hemodialýzy, Graf 1). Rovněž hladina laktátu pozvolna klesala (Graf 2). Pro respirační insuficienci I. typu byla pacientka napojena na vysokoprůtokovou nasální oxygenoterapii, nicméně po několika hodinách pro další progresi respirační insuficience byla nemocná orotracheálně intubována a napojena na umělou plicní ventilaci. Současně došlo i k rozvoji oběhové nestability s nutností podpory oběhu noradrenalinem. V rámci diferenciální diagnostiky laktátové acidózy bylo doplněno nativní CT břicha, kde nález nespověděl pro střevní ischemii (i fyzikální vyšetření bylo s klidným nálezem na břiše). Příčina respirační insuficience byla kombinovaná – komunitní pneumonie (na rtg plic byl obraz bilaterálních plicních infiltrátů) a srdeční selhání při tekutinové léčbě (výrazná

Graf 1. Hladina metforminu v čase – kazuistika 1



Graf 2. Hladina laktátu v čase (čas v hodinách od přijetí) – kazuistika 1



elevace NT-proBNP). Proto byla zahájena empirická antibiotická terapie (cefotaxim + clarithromycin) a zastaveno podávání tekutin.

Následující den bylo pokračováno v konvenční hemodialýze. Progredovala ale oběhová nestabilita s nutností podávání kombinované vasopresorické podpory – noradrenalin, argipresin a dobutamin. Progredovaly známky zánětu, došlo k rozvoji koagulopatie a hepatopatie při v.s. hypoxickém postižení jater. Antibiotická terapie byla eskalována (cefotaxim nahrazen meropenemem) a pro progresi šokového stavu s výraznou oběhovou nestabilitou byla konvenční hemodialýza konvertována na CVVH s citrátovou antikoagulací.

Třetí den hospitalizace došlo k přechodnému zlepšení oběhu a ventilace, objevily se ale běhy širokokomplexové tachykardie, hemodynamicky významné, proto bylo zahájeno podávání amiodaronu. Bylo pomýšleno na možnost probíhajícího sekundárního koronárního syndromu v kritickém šokovém stavu při difúzním neřešitelném postižení koronárních tepen, známém již z minulosti, a stav byl hodnocen jako kombinace septického a kardiogenního šoku v terénu těžké metforminem indukované laktátové acidózy. I přes uvedenou léčbu progredoval šok do refrakterní fáze a ve 4. den hospitalizace došlo k zástavě oběhu a úmrtí pacientky.

Kazuistika 2

80letá žena, taktéž s diabetes mellitus 2. typu, anamnézou paroxysmální fibrilace síní, arteriální hypertenze a hyperurikemie, byla vyšetřena ambulantně na pohotovosti 5 dní před přijetím do nemocnice pro bolest v levém podbříšku. Stav byl hodnocen jako akutní divertikulitida (na UZ vyšetření byly patrné četné divertikly) a k léčbě dostala metronidazol a ciprofloxacín. V chronické medikaci užívala linagliptin 5 mg denně, metformin 2000 mg denně, glimepirid 3 mg denně, rivaroxaban, trandolapril, hydrochlorothiazid, amilorid, verapamil, alopurinol a monoxidin.

Za 2 dny přišla na kontrolu do chirurgické ambulance, kde si stěžovala na trvající bolesti v levém podbříšku, bez teplot, bez zvracení. Při fyzikálním vyšetření jeví známky hypohydratace, ale byla dobře spolupracující, bez celkové alterace stavu, břicho bylo měkké, palpačně citlivé v levém dolním kvadrantu, bez vyjádřených známek peritoneálního dráždění, se zachovalou peristaltikou. Při laboratorním vyšetření byla přítomna mírná hyperkalemie 5,6 mmol/l a elevace dusíkatých látek – urea 15,9 mmol/l, kreatinin 254 μ mol/l (poslední známá hodnota kreatininu asi 9 měsíců stará, 130 μ mol/l, odhadovaná glomerulární filtrace eGFR 0,56 ml/s), středně zvýšené CRP 35,6, bez leukocytózy. V krevním obraze byla přítomna normocytární anémie (hemoglobin 94 g/l, hematokrit 0,28, střední objem erytrocytu 87,4 fl). Na UZ byly popisovány divertikly colon sigmoideum, bez přítomnosti volné tekutiny. Pacientce byla podána analgetika a infuzní hydratace; metronidazol a ciprofloxacín byl vysazen, doporučena analgetika a zvýšený příjem tekutin a opět byla propuštěna domů s plánem ambulantní kontroly za 3 dny.

Při další kontrole již byla bez bolestí břicha, ale uváděla slabost, manželem inzerovány i stavy zmatenosti a nízký příjem tekutin. Při fyzikálním vyšetření byla pacientka hemodynamicky stabilní, TK 114/89, pulz 94/min, ale byla dušná, dehydratována. V laboratoři byla progresse hyperkalemie na 6,8 mmol/l a další progresse azotemie – urea 22,7 mmol/l,

kreatinin 817 $\mu\text{mol/l}$. Dušnost byla hodnocena jako metabolická, při suspektní metabolické acidóze při renálním selhání a s tímto nálezem byla přijata na jednotku intenzivní péče, kde bylo doplněno vyšetření acidobaze – pH 6,98, HCO_3^- – 6,8 mmol/l, deficit bazí 24,3 mmol/l, aniontová mezera 34 mmol/l a hyperlaktatemie 9,6 mmol/l. Současně vyšetřena hladina metforminu – 9472 ng/ml. Byla zahájena parenterální hydratace a nemocná byla napojena na konvenční hemodialýzu.

V průběhu několika hodin došlo k obnově diurézy a postupně k rozvoji polyurické fáze akutního renálního selhání s nutností infuzního hrazení tekutinových ztrát. Hladina metforminu po 12 hodinách hemodialýzy klesla na 3650 ng/ml (Graf 3). Druhý den hospitalizace bylo možné ukončit konvenční hemodialýzu (pH 7,44, laktát v průběhu 2. dne klesal postupně na 5,3...3,6...1,4 mmol/l, Graf 4). Přečasně byla podávána parenterální nutriční směs, ale postupně byl obnoven perorální příjem a glykemie byly korigovány intenzifikovaným inzulínovým režimem. Do terapie byla navržena antihypertenzní medikace.

Hospitalizace pak pokračovala na standardním oddělení, kde při došetřování příčiny normocytární anémie byl zjištěn deficit kyseliny listové, vitamínu B12 a sideropenie. Při endoskopickém vyšetření gastrointestinálního traktu byla zjištěna hiátová hernie, atrofická gastritida a klidné divertikly colon descendens a colon sigmoideum. Zahájili jsme substituci vitamínu B12 a kyseliny listové. Parametry renálních funkcí se dostaly na hodnoty v předchorobí – kreatinin se pohyboval v rozmezí 105–127 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 0,57–0,7 ml/s.

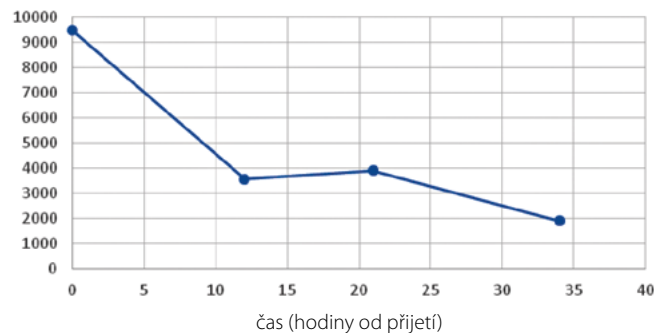
Za hospitalizace byl dále na EKG zaznamenán náhodný asymptomatický nález nespecifických repolarizačních změn anterolaterálně s elevací troponinu. Na echokardiografii pak detekována těžká hypokineze hrotu a apikální třetiny anterolaterální části levé komory a systolická dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 40 %. Doplněna diagnostická koronarografie s nálezem 90% stenózy ramus diagonalis, 60% stenózy ramus ventricularis anterior 2 a 80% ramus marginalis sinister. Kardiologem byl doporučen konzervativní postup – do medikace byla přidána kyselina acetylsalicylová a statin. Před provedením koronarografie byla podána parenterální hydratace pro obavu z ovlivnění renálních funkcí při podání kontrastní látky. Při laboratorní kontrole zůstaly hodnoty kreatininu stacionární. Nemocná byla následně propuštěna domů mobilní, na konvenčním inzulínovém režimu s premixovaným inzulínovým analogem ve 2 denních dávkách.

Diskuze

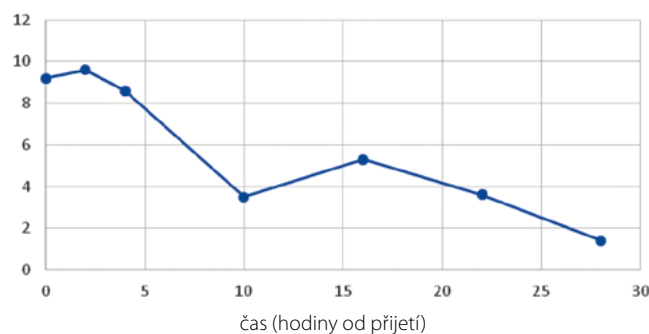
Obavy z laktátové acidózy při léčbě biguanidů oddálily uvedení metforminu na trh v USA až do roku 1995. Tehdy na základě rozsáhlých studií a metaanalýzy Salpetera a kol. zahrnující více než 70 000 pacientů byl zaznamenán nižší výskyt laktátové acidózy u diabetiků léčených metforminem než u těch, kteří metformin neužívali, a to zejména tehdy, pokud měli normální renální funkce (11, 12).

Zkušenosti v reálném světě jsou ale jiné. K rozvoji metformin-asociované laktátové acidózy dochází v situacích, kdy dehydratace, zvracení nebo průjem, operační výkon atd. způsobí akutní poškození ledvin. Vulnerabilní jsou zejména starší pacienti se sníženou glomerulární filtrací (13). K akutnímu renálnímu selhání a snížení clearance metforminu může dojít tehdy, pokud je metformin nadále podáván. Podezření na rozvoj laktátové acidózy související s toxicitou metforminu by mělo být

Graf 3. Hladina metforminu v čase – kazuistika 2
metformin (ng/ml)



Graf 4. Hladina laktátu v čase (čas v hodinách od přijetí) – kazuistika 2
laktát (mmol/l)



vysloveno v případě, že **pacient splňuje tato kritéria: 1) anamnézu podávání metforminu; 2) významně zvýšenou hladinu laktátu v krvi; 3) těžkou acidózu s velkou aniontovou mezerou; 4) velmi nízkou sérovou hladinou bikarbonátu; 5) anamnézu renální insuficience.**

Komorbidity mohou ovlivnit přežití pacientů, ale v některých studiích nebyla tato souvislost prokázána. MALA může být fatální nezávisle na komorbiditách, a existuje málo informací, které by predikovaly vývoj stavu (14).

Mnohým případům je možné zabránit přerušením podávání metforminu při výskytu predisponujících stavů, anebo volumové depleci, která sníží GFR a zvýší hladiny laktátu. V naprosté většině případů, kdy se v klinické praxi vyskytne laktátová acidóza, je metformin užíván i za těchto okolností. K snížení jejich výskytu by přispělo větší povědomí pacientů, ale také předepisujících lékařů a farmaceutů o tom, kdy je nutné léčbu metforminem přerušit. Obě naše pacientky pokračovaly v užívání metforminu v průběhu akutního onemocnění a přerušeni léčby mohlo v obou případech předejít vzniku této komplikace. V případě druhé pacientky mohla být léčba metforminem přerušena lékařem pohotovosti.

Metformin může být podáván i u pacientů s renální insuficíencí; kontraindikován je při poklesu eGFR pod 0,5 ml/s/1,73 m². Při poklesu eGFR pod 1,0 ml/s není vhodné zahajovat léčbu metforminem, a pokud je pacient metforminem léčen, má být dávka snížena na polovinu. Předepisující lékař musí znát renální funkce pacienta a kontrolovat je alespoň jednou ročně a při eGFR pod 1,0 ml/s nejméně 4x za rok. Další kontraindikace léčby metforminem jsou jaterní insuficience, aktivní abúzus alkoholu, nestabilní akutní srdeční selhání, anamnéza laktátové acidózy při léčbě metforminem, snížení tkáňové perfuze nebo hemodynamická nestabilita, hypoxické stavy anebo vážné akutní onemocnění.

Závěr

V obou případech námi prezentovaných kazuistik nebyla zjištěna jiná příčina těžké laktátové acidózy než metformin. U obou pacientek došlo k rozvoji laktátové acidózy v důsledku dehydratace, která

vedla k rozvoji akutního renálního selhání. Vzhledem k tomu, že jde o komplikaci spojenou s vysokou mortalitou, je zásadní prevence. Ta spočívá zejména v znalosti kontraindikací a rizikových faktorů užívání metforminu.

LITERATURA

1. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334–574.
2. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999; 20: 489.
3. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical Pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81.
4. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36: 733.
5. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 1009.
6. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 129
7. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65(2): 20–29.
8. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999; 20: 377.
9. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191.
10. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 285.
11. Van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(3): 376–382.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;1: CD002967.
13. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of „metformin-associated lactic acidosis“. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195–201.
14. Lalau JD Arnouts P, Sharif A, et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015; 87(2): 308–322.

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



Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie

Robin Urbánek¹, Lukáš Tichý², Tomáš Freiburger³

¹Lipidová a obezitologická ambulance, Zlín

²Interní hematoonkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

³Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie. Genetická laboratoř, FN u sv. Anny Brno

V rámci projektu MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) byla v naší lipidové ambulanci vyšetřena pacientka s familiární hypercholesterolemií. Při dalším vyšetření rodiny byly u její sestry zjištěny naopak velmi nízké hodnoty celkového i LDL-cholesterolu a velmi nízká (prakticky neměřitelná) koncentrace HDL-cholesterolu. Diferenciálně diagnosticky bylo vysloveno podezření na vzácnou formu familiární hypoalfalipoproteinemie, tzv. Tangierskou nemoc. Toto podezření pak bylo potvrzeno molekulárně genetickým vyšetřením. Tangierská nemoc je vrozené onemocnění lipidového metabolismu charakterizované extrémně nízkou koncentrací HDL-cholesterolu, apolipoproteinu A-I a akumulací esterů cholesterolu v makrofázích. První případ Tangierské nemoci byl popsán v roce 1961 na ostrově Tangier. V naší práci popisujeme prvního pacienta s homozygotní formou Tangierské nemoci v České republice.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie, nízký ApoA-I, nízký HDL-cholesterol, primární hypoalfalipoproteinemie, projekt MEDPED, Tangierská nemoc.

Tangier disease in family with the phenotype of familial hypercholesterolemia

Within the project MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Deaths) we have examined patient with familial hypercholesterolemia in our lipid ambulance. During the following investigation of the patient's family we found out that her sister has on the contrary very low levels of total and LDL-cholesterol. Concentration of HDL-cholesterol was extremely low (almost immeasurable). Differential diagnosis uttered a suspicion of rare form of familial hypoalfalipoproteinemia so-called Tangier disease. This suspicion was then confirmed by molecular genetic examination. Tangier disease is a rare lipoprotein metabolism disorder characterized biochemically by almost complete absence of plasmatic HDL-cholesterol, extremely low level of apolipoprotein A-I and accumulation of cholesterol esters in macrophages. The first case was recorded on the Tangier island in 1961. In our research we describe the first case of a patient with homozygous form of Tangier disease in the history of the Czech Republic.

Key words: familial hypercholesterolemia, low ApoA-I, low HDL-cholesterol, primary hypoalfalipoproteinemia, project MEDPED, Tangier disease.

Úvod

Tangierská nemoc (TN) (OMIM katalogové číslo #205400) je raritní vrozené onemocnění lipidového metabolismu charakterizované extrémně nízkou hladinou HDL-cholesterolu (HDL-C), extrémně nízkou hladinou apolipoproteinu A-I (ApoA-I) a akumulací esterů cholesterolu v makrofázích. Poprvé bylo toto onemocnění popsáno Fredricsonem a spol. v roce 1961 u dvou sourozenců žijících na ostrově Tangier (1). Příčinou onemocnění je mutace v genu pro ABCA1 (fosfolipidy transportující ATPasa-ATP binding

cassette transporter1). U TN se klinický fenotyp přenáší autozomálně recesivně, zatímco lipidový fenotyp se přenáší kodominantně (2). Typickým biochemickým nálezem u homozygotů s TN je plazmatická hladina HDL-C pod 0,13 mmol/l, apoA-I pod 0,16 g/l, ApoA-II dosahuje 5–10 % normy. Plazmatická hladina celkového cholesterolu (T-Chol) je pod 3,9 mmol/l. Hodnota triacylglycerolů (Tg) je v plazmě buď normální, nebo jen mírně zvýšena v rozmezí 2,0–4,5 mmol/l (2, 3, 4). Extrémně nízké hodnoty HDL-C a ApoA-I nejsou běžným nálezem v naší klinické praxi. Tento nález

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Robin Urbánek, robin.urbaneck@volny.cz

Lipidová a obezitologická ambulance Zlín, www.obezita-vyziva.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 443–446

Článek přijat redakcí: 19. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 27. 8. 2020

vždy vyžaduje podrobné vyšetření, zda se jedná o primární či sekundární příčinu. U naší pacientky byla potvrzena diagnóza TN, která představuje jednu z nejtěžších forem familiární hypoalipoproteinemie. U dvou členů její rodiny byl velmi zajímavý laboratorní nález typický pro familiární hypercholesterolemii.

Tangierská nemoc

TN byla poprvé popsána Fredricksonem a jeho kolegy v roce 1961 u 5letého chlapce žijícího na ostrově Tangier v zálivu Chesapeake, 13 mil vzdáleného od státu Virginie (USA). Podstoupil tehdy tonsilektomii, při které mu byly odstraněny hypertrofické, oranžovo-žlutavé zbarvené mandle. Stejně zbarvené tonsily pak byly zjištěny i u jeho starší sestry. Navíc měli oba mírnou hepatomegálii, opacit v oční rohovce a makrofágy bohaté na cholesterol byly nalezeny i mimo tonsily (kostní dřeň, periferní nervová tkáň a buňky hladkého svalstva). Co však bylo zásadní, u obou sourozenců byla téměř neměřitelná hodnota HDL-C v plazmě. Rodiče těchto dětí měli hladiny HDL-C asi na poloviční hodnotě normálu (1, 5, 6, 7). Příčinou TN je mutace v genu pro ABCA1 (ATP-binding cassette transporter1); GenBank accession no. NP_005493, který se nachází na chromozomu 9q22-q31. ABCA1 je transmembránový protein, který hraje klíčovou roli v effluxu volného cholesterolu z makrofágů tkání a cévní stěny do nativně vznikajících HDL částic. Na biochemické úrovni jsou pro TN typické extrémně nízké hladiny HDL-C a ApoA-I. Na buněčné úrovni se estery cholesterolu hromadí v tkáních bohatých na makrofágy. U homozygotní TN s recesivním přenosem se jedná o mutaci obou alel genu pro ABCA1 (2). Homozygoti s TN mají v plazmě přítomny pouze pre beta-1 HDL částice, zatímco heterozygoti mají nedostatek velkých alfa-1 a alfa-2 HDL částic a normální hladiny prebeta-1 HDL (5, 6, 7). Heterozygotní pacienti s mutací jedné alely ABCA1 vykazují intermediární fenotyp nízkého HDL-C, označovaný jako familiální HDL-C deficiencie a jejich ABCA1 zprostředkovaný efflux cholesterolu z buněk je pouze 50 %. Klinický obraz nedostatečného effluxu cholesterolu z buněk není u nich tak závažný (8, 9). Předpokládá se, že nedostatečná absorpce cholesterolu z buněk pomocí HDL částic vede u homozygotů s TN k relativnímu obohacení jádra LDL beta-karotenem a po jejich zvýšeném vychytávání retikuloendoteliálními buňkami tak dochází k typickému oranžovému zbarvení těchto tkání. (7). S výjimkou malých populací „zakladatelů“ (ostrov Tangier, Virginie) je TN velmi vzácná. Na základě evidence frekvencí alel s tzv. variantou loss of function dle databáze ExAC (1/400 jedinců s heterozygotní formou TN) se odhaduje prevalence homozygotní formy Tangierské nemoci na 1/640 000 (2, 10). Skutečný počet nositelů homozygotní formy TN v světě není přesně znám. Podrobně se tomu věnují jen dva autoři. V první práci Schaefer a spol. uvádí 185 nositelů homozygotní formy TN (7). O dva roky později publikuje podobný přehled Muratsu a ten udává jen 133 nositelů TN na světě (11). Obojí jen potvrzuje extrémně raritní výskyt této nemoci. Až do současnosti bylo popsáno celkem 236 ABCA1 mutací u pacientů s TN (missense, nonsense, inserce a delece) (2, 4, 12, 13) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Typickým biochemickým nálezem u homozygotů s TN je plazmatická hladina HDL-C pod 0,13 mmol/l, apoA-I pod 0,16 g/l, ApoA-II dosahuje 5–10% normy. Plazmatická hladina T-Chol je pod 3,9 mmol/l.

Hodnota Tg je v plazmě buď normální, nebo jen mírně zvýšena v rozmezí 2,0–4,5 mmol/l (2–4). Toto je zcela v souladu s laboratorními hodnotami naměřenými u naší pacientky. V klinickém obraze jsou pro TN typickým nálezem hyperplastické, oranžově-žluté tonsily, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, zákal rohovky, trombocytopenie, anémie, stomatocytóza a zvýšené riziko ischemické choroby srdeční (14). Periferní neuropatie, demyelinizační či axonální se nachází u více jak 50 % pacientů s TN. Velmi vzácným bývá nález syringomyelia-like neuropatie vedoucí k úbytku svaloviny v oblasti horní části trupu včetně obličeje, která přechází postupně na dolní končetiny a je spojena s únavou a kachektizací (15, 16). U každého pacienta s TN se však mohou tyto klinické znaky různě manifestovat, kombinovat, nebo i chybět. (17). V literatuře existuje významný spor o tom, zda jsou pacienti s homozygotní TN ohroženi výskytem předčasné ischemické choroby srdeční (ICHS). V dřívějších pracích se popisuje u homozygotních či složených heterozygotních nositelů nemoci starších 30 let šestkrát vyšší riziko ICHS (18), zatímco u heterozygotů TN je frekvence výskytu ICHS trojnásobná (9). Zajímavý vztah popsali u svých 185 pacientů Schaefer a spol. Uvádí dva hlavní typy pacientů s homozygotní či složenou heterozygotní formou TN. První skupinu tvořili pacienti se značnou hepatosplenomegálií, anémií a nízkými hladinami non-HDL-C (< 1,8 mmol/l). U této skupiny pacientů předčasný výskyt ICHS pozorován nebyl. Druhou skupinu pak představovali pacienti bez výrazné hepatosplenomegalie nebo anémie, s normálními nebo téměř normálními hladinami non-HDL-C (> 1,8 mmol/l) a u nich byl pozorován předčasný výskyt ICHS. Autor se domnívá, že přítomnost nebo nepřítomnost výrazné splenomegalie a různé hladiny non-HDL-C se zdají být odpovědné za variabilitu rizika ICHS u homozygotních pacientů s Tangierskou chorobou (7). Nicméně vloni publikovaný konsensus panel o raritních nemocech považuje riziko předčasného výskytu aterosklerotické ischemické choroby srdeční u TN stále za kontroverzní (19).

Kazuistika

Do lipidové ambulance byla poslána žena (1965) k dispenzarizaci pro těžkou hypercholesterolemii. Pozvali jsme poté k vyšetření i její matku (1943) a dvě sestry (1966, 1975). U matky byl podobný laboratorní nález. Lipidový profil u jedné ze sester (1966) byl zcela v normě. Žádná z výše uvedených pacientek neměla klinické známky aterosklerózy. Co nás však překvapilo, byl lipidový profil u nejmladší z tří sester (1975), u které byla zjištěna téměř neměřitelná koncentrace HDL-C. Všechna měření byla provedena na analyzátoru Modular SWA (Roche, Švýcarsko) s použitím komerčně dostupných kitů. Hodnota LDL-C byla vypočítána dle Friedewaldovy rovnice. Lipidový profil celé rodiny je podrobně uveden v (Tab. 1, Graf 1).

Tab. 1. Rodokmen rodiny s laboratorními hodnotami lipidů

Rodina	Věk	HDL-C mmol/l	LDL-C mmol/l	T-Chol mmol/l	TG mmol/l
Matka	1943	1,0	6,2	8,2	2,1
Otec	1939	1,2	3,3	5,9	3,0
Dcera 1	1965	1,3	8,0	10,3	2,2
Dcera 2	1966	1,1	3,1	4,8	1,2
Dcera 3	1975	0,13	1,4	2,8	4,0
Syn/Dcera 3	2000	0,8	2,2	3,3	1,1

Naše další pozornost se zaměřila hlavně na pacientku (1975). V osobní anamnéze byla uvedena tonsilektomie v 8 letech. Při fyzikálním vyšetření jsme nenalezli u pacientky žádnou patologii. Pouze při ultrazvuku karotid bylo oboustranně v oblasti bifurkace popsáno ztluštění IMT (1,2 mm) a semicirkulární homogenní plát 3 mm v levé bifurkaci. Extrémně nízké hodnoty HDL-C spolu s ApoA-I nás vedly k podezření na geneticky podmíněné onemocnění metabolismu HDL. V rámci diferenciální diagnostiky jsme zvažovali nejčastější primární či sekundární příčiny spojené s nízkou hladinou HDL-C. Mezi nejčastější sekundární příčiny uváděné v literatuře patří malignity, sekundární dyslipidemie, paraproteinemie (mnohočetný myelom), těžká zánětlivá onemocnění, malabsorpce, malnutrice, konečné stadium renálního selhání, infekce, cystická fibróza, hypothyreóza, obezita, pohybová inaktivita, hypertriglyceridemie, diabetes mellitus 2. typu, léčba glukokortikoidy, anabolické steroidy, estrogeny, probucol, vysoké dávky thiazidových diuretik, vysoké dávky beta-blokátorů, kouření a abúzus alkoholu (3, 16, 20). Všechny výše vyjmenované patologické jednotky byly postupným vyšetřením krok za krokem vyloučeny.

V metabolismu HDL-C hrají zásadní roli tři klíčové geny, a to gen pro ApoA-I, ABCA1 a gen pro LCAT (lecithin cholesterol acyl transferáza). Extrémně nízké hodnoty HDL-C a ApoA-I vedly k vysokému podezření na primární, monogenetické onemocnění, jako jsou deficit ApoA-I, řada tzv. missense mutací ApoA-I (např. ApoA-I Milano, ApoA-I Paris a další), Tangierská nemoc, familiární HDL deficit či familiární/částečný deficit LCAT (7, 20). Zejména typický laboratorní nález nás však od začátku vedl

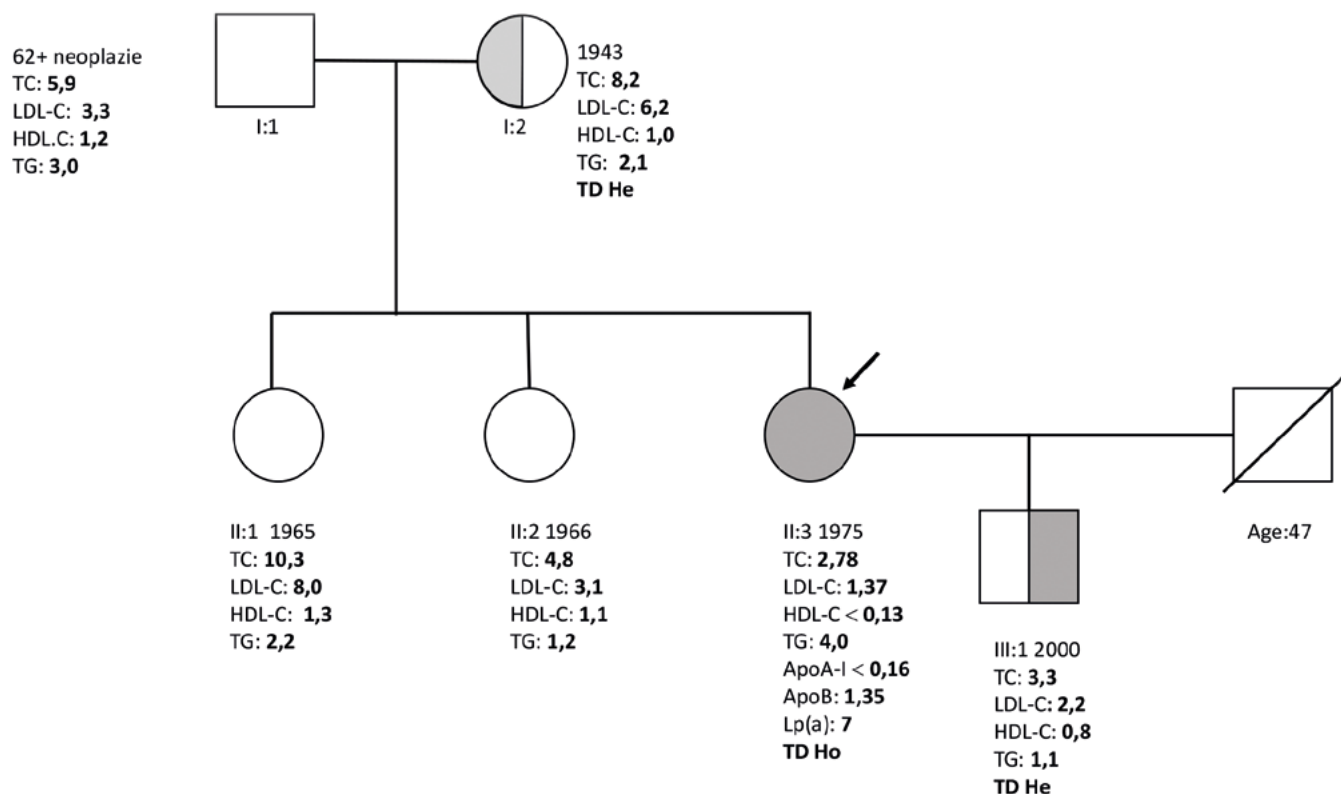
k podezření na Tangierskou nemoc. Ke stanovení této diagnózy jen laboratorní hodnoty nestačí, diagnózu může potvrdit jedině molekulárně genetické vyšetření. Byl odebrán krevní vzorek, nejen u pacientky, ale také u její nejstarší sestry (1965) a matky. Informovaný souhlas byl získán, jak je zvykem u pacientů vyšetřovaných v rámci MedPed projektu (21). U otce nebylo možné provést stejné vyšetření, neboť zemřel v roce 2006. K dispozici byl jen jeho lipidogram z roku 2005, viz Graf 1.

Provedené molekulárně genetické vyšetření neprokázalo žádnou mutaci v genu LCAT a ApoA-I. Naopak, suspektní diagnóza TN byla potvrzena nálezem dvou patogenních sekvenčních variant v genu kódujícím ABCA1. U pacientky byly nalezeny dvě doposud nepopsané mutace c.1789C>T; p. (Gln597*) a c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17). Kausalita mutací byla posouzena na základě hodnocení dle ACMG kritérií a obě varianty byly vyhodnoceny jako patogenní. Jde tedy o složeného heterozygota TN (22). Stejný typ mutace c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17) byl nalezen také u její matky, nikoli však u starší sestry (1965). U matky byla navíc nalezena jedna varianta neznámého významu v genu pro APOB (heterozygot), c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17).

Diskuze

U ženy (1975) jsme molekulárně genetickým vyšetřením prokázali složeného heterozygota pro mutaci genu ABCA1. Odpovídal tomu i typický laboratorní nález téměř neměřitelných hodnot HDL-C a ApoA-I, který je prakticky identický s laboratorní diagnostikou TN (2–4).

Graf 1. Rodokmen rodiny s fenotypem familiární hypercholesterolemie a Tangierskou nemocí (TN). Čtverec vyjadřuje mužské pohlaví, kruh ženské pohlaví. Proband s TN je označen černou šipkou. Přeskrtnutý symbol-čtverec znamená nevyšetřeného jedince. Římským číslem je označena generace rodiny, arabským písmem jednotliví její členové. U každého člena rodiny je uvedeno datum narození, symbol + věk znamená rok úmrtí. TC, celkový cholesterol (mmol/l); LDL-C, LDL cholesterol (mmol/l); HDL-C, HDL cholesterol (mmol/l); TG, triglyceridy (mmol/l); Apo, apolipoprotein (g/l); Lp(a), lipoprotein(a) (nmol/l); TN Ho, Tangierská nemoc, homozygot ABCA1 mutace, TD He, Tangierská nemoc, heterozygot ABCA1 mutace.



Nejtypičtějším nálezem u homozygotů TN jsou zbytnělé, oranžovo-žluté zbarvené tonsily. Tento nález jsme však u naší pacientky nemohli potvrdit, protože již v dětství prodělala tonsilektomii a operační protokol se nepodařilo dohledat. Co však bylo zajímavé, pacientka nevykazovala žádné klinické znaky typické pro TN. Nebyla přítomna hepato- či splenomegalie. Pacientka měla normální krevní obraz bez stomatocytózy, anémie či trombocytopenie. Neurologické vyšetření zaměřené na periferní či jiné formy neuropatií uváděné v souvislosti s TN bylo negativní. Oftalmologické vyšetření bylo zcela v normě, bez známek opacit typických pro TN. Jedinou patologií představoval semicirkulární homogenní AS plát v levé bifurkaci, který můžeme považovat za známky preklinické aterosklerózy (9, 18, 19). I přes určitou kontroverzi ohledně rizika předčasné ICHS u pacientů s TN jsme se na základě tohoto nálezu rozhodli pro hypolipidemickou léčbu (rosuvastatin 20 mg), přestože měla velmi nízkou hodnotu LDL-C (1,37 mmol/l). Obecně lze tedy říci, že klinický nález byl velmi netypický pro TN, ale i toto je v souladu s literaturou. Fenotyp homozygota s TN může být u jeho nositelů velmi variabilní a řada typických klinických znaků může chybět (17). Naše pacientka je složeným heterozygotem pro dvě sekvenční varianty v genu kodujícím ABCA1 (c.1789C>T; p. (Gln597*) a c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17)). U pacientky se jedná o dvě doposud nepopsané mutace. Kauzalita mutací byla posouzena na základě vyhodnocení ACMG kritérií a obě varianty byly vyhodnoceny jako patogenní. Transpozice těchto variant byla potvrzena při genetickém vyšetření ostatních členů rodiny. Tzv. nonsense či frameshift mutace představují obvykle těžší formu mutace (22). Stejný typ mutace (c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17)) jedné z alel genu pro ABCA1 byl nalezen také u její matky (1943), nikoli však u sester (1965, 1966). Doplnili jsme i laboratorní vyšetření syna pacientky s TN (2000), kde byl očekávaně laboratorní nález typický pro heterozygotní formu TN (Tab. 1, Graf 1).

Pro co však nemáme zatím vysvětlení, je klinický nález těžké hypercholesterolemie u matky (1943) a jedné ze sester (1965). U matky

LITERATURA

1. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli L, et al. Tangier Disease-combined clinical staff conference at the National Institute of Health. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016.
2. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012 (5): 303–313.
3. Luchci T, Calandra S, Rabacchi C, Conti G, Ardolino G, Assolari L, Arosio B, Vergani C. A man with low cholesterol and weakness of the lower limbs: Intern Emerg. *Med* (2014) 9: 449–453.
4. Tall AR, Breslow JL, Rubin EM. Genetic disorders affecting plasma high-density lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudot AL, Valle D, Sly WS (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition New York, Mc Graw-Hill, 2001, pp 2915–2936.
5. Santos RD, Asztalos BF, Martinez LR, et al. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 237–247.
6. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21: 289–297.
7. Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc, Dis*. 2016 Sep–Oct; 59(2): 97–106.
8. Fasano T, Zanon P, Rabacchi C, Pisciotta L, Favari E, Adorni MP, Deegan PB, Park A, Hlaing T, Feher MD, Jones B, Uzak AS, Kardas F, Dardis A, Sechi A, Bembi B, Minuz P, Bertolini S, Bernini F, Calandra S. Novel mutations of ABCA1 transporter in patients with Tangier disease and familial deficiency. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov; 107(3): 534–541.
9. Clee SM, Kastelein J, van Dam M, Marci M, Roomp K, Zwarts KY, Collins JA, Ceska R, Stulc T, Roelants R, Tamasawa N, Frohlich J, Hayden MR, et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* 106 (2000) 1263–1270.
10. Hooper AJ, McCormick SPA, Hegele RA, Burnett JR. Clinical utility gene card for: Tangier disease. *European Journal of Human Genetics* (2017) 25.
11. Muratsu J, Koseki M, Masuda D, Yasuga Y, Tomoyama S, Keiji S, Ataka K, Yagi Y, Nakagawa A, Hamada H, Fujita S, Hattori H, Ohama T, Nishida M, Hiraoka H, Matsuzawa Y, Yamashi-

byl použit běžný panel molekulárně genetických vyšetření s 97 geny, u kterých je známa spojitost s dyslipidemií. Nenalezli jsme žádnou známou sekvenční variantu, která by byla jasně zodpovědná za její laboratorní fenotyp. Byla nalezena pouze jedna varianta neznámého významu v genu pro ApoB (heterozygot), c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17). Domníváme se, že tato varianta není kauzální, neboť není lokalizována v tzv. ApoB „hot spot“ oblasti a vedle toho je nosičem této varianty i naše pacientka s TN. Její LDL-C není při tom zvýšen. V literatuře existují případy heterozygotních jedinců s mutací ABCA1, kteří mají i mírně zvýšené hladiny cholesterolu (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11086027> a <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503498>). Žádný z těchto pacientů však neměl tak těžký fenotyp hypercholesterolemie jako matka naší pacientky s TN. Zdá se, že současná přítomnost hypercholesterolemie není pro pacienty s Tangierskou nemocí typická, ale vzácné výjimky u heterozygotních nosičů s mutací ABCA1 existují.

Závěr

V naší práci popisujeme kazuistiku pacientky s velmi raritním onemocněním metabolismu lipidů, tzv. Tangierskou nemocí. Jedná se o první pacientku s TN diagnostikovanou v České republice. Diagnóza byla stanovena na základě velmi suspektního laboratorního nálezu a následně pak potvrzena molekulárně genetickým vyšetřením. Při něm byly navíc zjištěny dvě doposud nepopsané mutace genu ABCA1. Extrémně nízké hladiny HDL-C nepatří k běžnému laboratornímu nálezu v našich ambulancích. Pokud se však objeví, je třeba pomýšlet i na vzácná, monogeneticky vázaná onemocnění. Díky screeningovému vyšetřování pacientů v rodinách s familiární hypercholesteremií (projekt MedPed) se tak podařilo jedno takové raritní onemocnění objevit. Vzhledem k přítomné preklinické ateroskleróze jsme zahájili hypolipidemickou léčbu.

- ta S Accelerated atherogenicity in Tangier disease. A case accompanied by extensive atherosclerotic lesions, Leriche syndrome and bleeding tendency, and Review of the literature. *J Atheroscler Thromb* 2018 Oct 1; 25(10): 1076–1085.
12. Stocchi L, Giardina E, Varriale L, Sechi A, Vagnini A, Parri G, Valentini M, Capalbo M. Can Tangier disease cause male infertility? A case report and an overview on genetic causes of male infertility and hormonal axis involved. *Molec. Gene. and Metab* 123 (2018) 43–49.
 13. Brooks-Wilson A, Marci MClee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouelette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABCA1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 22 (1999) 336–345.
 14. Hobbs HH, Rader DJ. ABCA1: connecting yellow tonsils, neuropathy, and very low HDL. *J Clin Invest*. 104 (1999) 1015–1017.
 15. Petrini V, Rizzuto N, Vergani C, et al (1985) Neurophy in Tangier disease: a clinicopathologic study and a review of the literature. *Acta Neurol Scand* 72(5): 495–505.
 16. Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*, (2012), 97 (10): 3399–3407.
 17. Negi SI, Brautbar A, Virani SS, Anand A, Polisecki E, Asztalos BF et al. A novel mutation in the ABCA1 gene causing an atypical phenotype of Tangier disease. *J Clin Lipidol* 7 (2012) 82–87.
 18. Oram JF, Vaughan AM. ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2006; 99(10): 1031–1043.
 19. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CHJ, Calabresi L, Chapman MJ, Cuhe MI, Eckardstein A, Frikke-Schmidt R, Gaudet D, Hovingh GK, Kronenberg F, Lütjohann D, Parhofer HG, Raal FJ, Ray KK, Remaley AT, Stock JK, S Stroes ES, Tokgözoğlu L, Catapano AL. Rare dyslipidemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 S2213–8587(19)

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Hypoglykemie u nediabetiků

Jan Škrha jr.

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

Hypoglykemie se nejčastěji vyskytuje jako komplikace léčby diabetu, avšak setkat se s ní mohou i osoby bez tohoto onemocnění. Článek přináší stručnou diferenciální diagnostiku hypoglykemických stavů u osob bez diabetu.

Klíčová slova: hypoglykemie, postprandiální hypoglykemie, inzulinom.

Hypoglycemia in non-diabetic patients

Hypoglycemia is a rather frequent complication of diabetes treatment, however it can occur also in non-diabetic patients. The article presents a brief differential diagnosis of hypoglycemia in non-diabetic patients.

Key words: hypoglycemia, postprandial hypoglycemia, insulinoma.

Hypoglykemie je obecně charakterizovaná snížením koncentrace glukózy v krvi pod 3,8 mmol/l. U osob bez diabetu se vyskytuje relativně vzácně, a pokud je jednorázově zachycená, nemusí mít pro pacienta žádný klinický význam. Pacienty s přítomnými symptomy hypoglykemie a normální koncentrací plazmatické glukózy rovněž není třeba dále vyšetřovat. Naopak současná přítomnost všech kritérií tzv. Whippleovy trias (Tab. 1) podrobnější vyšetření pacienta jednoznačně vyžaduje (1).

Symptomy hypoglykemie jsou nespecifické a jsou vyvolány dle závažnosti hypoglykemie aktivací kontraregulačních mechanismů. Mohou mít charakter neurogenických či neuroglykopenických projevů

Tab. 1. Whippleova trias

Symptomy hypoglykemie (Tab. 2)
Laboratorně zachycená hypoglykemie v žilní krvi v čase symptomů (nelze akceptovat měření glykemie glukometrem)
Ústup symptomů při zvýšení glykemie

(Tab. 2). Symptomy hypoglykemie bývají u jednoho pacienta relativně neměnné, sám pacient si ani evidentní změny nemusí uvědomovat (2).

Diferenciální diagnostika hypoglykemií u nediabetiků je velmi široká. V minulosti byly tyto hypoglykemie klasifikovány patogene-

Tab. 2. Symptomy hypoglykemie, upraveno dle (3)

Neurogenní	Neuroglykopenické
Adrenergní	Neurologické
<ul style="list-style-type: none"> ■ Palpitace ■ Třes ■ Úzkost/nervozita/rozrušení 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bolest hlavy ■ Zhoršení zraku, dvojitě vidění ■ Porucha soustředění, porucha řeči a vědomí ■ Křeče, parézy
Cholinergní	Psychiatrické
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pocení ■ Hlad ■ Parestázie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nezvyklé chování, povahové změny ■ Poruchy nálady, euforie, deprese ■ Poruchy myšlení

Tab. 3. Diferenciální diagnostika hypoglykemií u nediabetiků, upraveno dle (5)

Osoba nemocná/léčená	Osoba zdánlivě zdravá
<ul style="list-style-type: none"> ■ Léky – inzuliny, deriváty sulfonylurey, raritně chinolony, pentamidin, chinin, indometacin, betablokátoři, ACE inhibitory, IGF-1... ■ Alkohol ■ Selhání jater, ledvin nebo srdce ■ Kritické onemocnění – sepsa, trauma, popáleniny ■ Malnutrice ■ Deficit hormonů – např. kortizolu, glukagonu, adrenalinu ■ Neoplázy velké nádory produkující IGF-II (např. mezenchymální tumory, karcinoid, myelom) ■ Tumory ektopicky produkující inzulin (např. feochromocytom, malobuněčný tumor) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Organický hyperinzulinismus – inzulinom, nesidioblastóza ■ Postprandiální (reaktivní) hypoglykemie ■ Bariatrická operace v anamnéze ■ Náhodná hypoglykemie / Hypoglycaemia factitia ■ Inzulinová autoimunitní hypoglykemie – protilátky proti inzulinu nebo inzulinovému receptoru

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D., jan.skrha2@LF1.cuni.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 447–448

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 30. 7. 20220

ticky dle toho, zda byly či nebyly vyvolány inzulínem (i endogenním). Přínosnější však bylo jejich dělení dle vztahu k jídlu na hypoglykemie vzniklé nalačno a hypoglykemie postprandiální (vzniklé do 4–5 hodin po jídlu). Ani toto dělení však nebylo vždy jednoznačné. Dnes se často uplatňuje klinické dělení na hypoglykemie u nemocných/léčených osob a hypoglykemie u zdánlivě zdravých osob (Tab. 3), byť ani toto dělení není dokonalé. Podrobněji byla diferenciální diagnostika hypoglykemií ve Vnitřním lékařství publikována nedávno (4).

Diagnostika

Detailní anamnéza tvoří základní diagnostický nástroj. Cíleně je třeba pátrat po komorbiditách, farmakologické anamnéze a důkladném popisu hypoglykemických příhod a jejich časování ve vztahu k příjmu potravy

Test kontrolovaného hladovění je zlatým standardem v diagnostice hypoglykemií. Po dobu 72 hodin smí pacient pouze pít nesladké nápoje. Kromě frekventního měření glykemie je v pravidelném intervalu stanovován inzulín a C-peptid. Pozitivní test kontrolovaného hladovění (= předčasně ukončen pro rozvoj neuroglykopenických příznaků) má vysokou prediktivní hodnotu pro přítomnost organického hyperinzulinizmu (inzulinomu). Glykemie při předčasném ukončení testu bývá nižší než 2,5 mmol/l. Koncentrace inzulínu v krvi je zvýšená, ale výjimečně může být i v mezích normy. Diagnózu podporuje zejména nález zvýšené hodnoty poměru koncentrace inzulínu ke glykemii na konci hladovění, která bývá vyšší než 6 mU/mmol. Naopak pacienti s funkčním hyperinzulinismem (např. postprandiálním syndromem) dokážou hladovět několik dní bez typických projevů neuroglykopenie.

Meal test lze použít u pacientů s nejasnou postprandiální hypoglykemií. Představuje buď standardizovanou snídani, popř. komerčně dostupný proteinový nápoj, který pacient vypije po nočním lačnění. Podobně jako u hladového testu jsou v následujících až 5 hodinách stanovovány kromě glykemie i výše uvedené analyty.

Zobrazovací techniky se využívají obzvláště k lokalizaci inzulinomů, avšak často selhávají. CT vyšetření zdaleka nezachytí inzulínom vždy, naopak někdy poskytuje falešně pozitivní výsledek, kdy při operaci je následně prokázán inzulínom v jiné části slinivky. Podobně ani octeoscan nemá při hledání lokalizace inzulinomu optimální výtežnost. Přínosnější je endoskopická ultrasonografie nebo v poslední

době častěji používané vyšetření PET/CT s fluorodeoxyglukózou, přesto však senzitivita není dokonalá a při jasné klinicko-biochemické diagnóze se doporučuje explorativní laparotomie.

Kontinuální senzory glukózy v posledních letech nacházejí stále častěji uplatnění nejen v léčbě diabetu, ale mohou být nápomocny i při diferenciální diagnostice nediabetických hypoglykemií. Zatímco při diagnostice lze využít spíše zaslepené senzory, otevřené systémy mají potenciál při prevenci rozvoje těžších hypoglykemických stavů.

Léčba

Akutní léčba spočívá v požití sacharidů, popř. podání infúze s glukózou při porušeném vědomí. Dlouhodobá terapie pak zcela závisí na etiologii hypoglykemie. U vybraných diagnóz je ve stručnosti uvedena níže.

Vybrané diagnózy

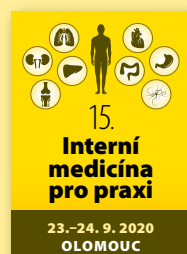
Inzulínom je vzácný většinou benigní nádor vycházející z B buněk, popř. acinárního systému pankreatu, se zvýšenou sekrecí inzulínu. Jeho roční incidence se udává kolem 1–2 případů na 1 milion osob. Projevuje se neuroglykopenickými symptomy obzvláště během lačnění. Základem léčby je chirurgické odstranění nádoru, pokud není možné, používá se diazoxid, raritně pak inhibitory alfa glukozidázy, blokátory kalciových kanálů či somatostatinová analoga (6).

Postprandiální (reaktivní) hypoglykemie představuje řadu stavů s rozvojem hypoglykemických symptomů a současně hypoglykemie < 2,8 mmol/l během 4–5 hodin po jídlu. Častěji se však vyskytuje tzv. **postprandiální syndrom** zahrnující stavy s rozvojem symptomů podobných hypoglykemii, avšak nejsou splněna kritéria Whippleovy trias. Nezřídka bývá u mladých štíhlých žen a souvisí se zvýšenou inzulinovou senzitivitou. Základem léčby jsou dietní opatření s omezeným příjmem sacharidů, obzvláště jednoduchých (tzv. rychlých) cukrů (7).

Hypoglycaemia factitia představuje v naprosté většině případů úmyslné zneužívání hypoglykemizujících látek (inzuliny, deriváty sulfonylurey) k navození hypoglykemie a upoutání pozornosti. Častěji se vyskytuje u žen, obvykle se vztahem ke zdravotnickým profesím. Typický bývá náhodný výskyt hypoglykemických příhod bez jasného vztahu k příjmu potravy. Potvrzení diagnózy je někdy svízelné a zdlouhavé, léčba spočívá především v psychoterapii.

LITERATURA

1. Cryer PE, Vella A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis, and causes. in UpToDate, I.B. Hirsch. 2019: Waltham, MA.
2. Škrha J. Hypoglykemie: od patofyziologie ke klinické praxi. 2013: Maxdorf.
3. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2020 May 20]. in Endotext [Internet], K.R. Feingold, B. Anawalt, and A. Boyce. MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
4. Schovánek J, Cibičková L, Čtvrtlík F et al. Diferenciální diagnostika hypoglykemie. Vnitř Lek 2020; 66(2): 129–133.
5. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. Endocrine Practice 2014; 20(4): 331–340.
6. Vella A. Insulinoma. in UpToDate, D.M. Nathan. 2020: Waltham, MA.
7. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. Diabetes & Metabolism 2000; 26(5): 337–351.



ZAZNĚLO NA 15. KONFERENCI INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI

Několik přednášek z této akce jsme pro vás zpracovali do supplementa, které získáváte společně s tímto číslem Vnitřního lékařství.



15. Interní medicína pro praxi

23.–24. 9. 2020
OLOMOUC

Klidné a přínosné setkání v neklidné době



I přes složitou epidemickou situaci se 15. ročník konference ambulantních internistů nakonec v náhradním termínu uskutečnil. Zahájili jej nový prezident této vzdělávací akce prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., a MUDr. Jana Lacinová za Sdružení ambulantních internistů.



Odborný program začal blokem věnovaným pneumologii. Čtyři zajímavé přednášky o aktuálních tématech prezentovali lékaři z olomoucké Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy pod vedením přednosty MUDr. Petra Jakubce, Ph.D.



Účastníků se z pochopitelných důvodů sjelo méně než v předchozích letech, ale podle ohlasů v závěrečné anketě se jim program opět velmi líbil, oceňovali především mezioborová setkávání a zdůrazňovali obtížnou nahraditelnost konferencí v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.



Mezi účastníky nejlépe hodnocené bloky patřil interaktivní blok Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty. Velmi instruktivní a prakticky zaměřená sdělení připravili prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D., a MUDr. David Šilhán.



Oblíbený mezioborový přístup se nejvíce projevil v bloku IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově, jehož garantem byl prezident konference prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. Na obrázku z doc. MUDr. Petrem Němcem, Ph.D., který hovořil o psoriatické artritidě.



Třetím dílem pokračoval seriál Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně – letos z oblasti nefrologie, pod vedením dlouholetého prezidenta této konference a nyní děkana Lékařské fakulty UP v Olomouci prof. MUDr. Josefa Zadražila, CSc. Na obrázku prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.



Výstava partnerských firem v předsálí tradičně doplňovala odborný program. V kuloárech probíhala řada neformálních odborných diskuzí, ke kterým mají lékaři bohužel v letošním roce jen velmi málo příležitostí. I přes roušky byla znát spokojenost účastníků s odborným programem i radost ze setkání s kolegy po dlouhé době.



Konference vyvrcholila soutěžním blokem Kazuistiky mladých internistů. Publikum nejvíce zaujala prezentace MUDr. Davida Randáka Masivní intravaskulární hemolyza.

Odborný program

- ▶ Pneumologie
- ▶ Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty
- ▶ Diabetologie
- ▶ IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově
- ▶ Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie
- ▶ Kardiologie
- ▶ Farmakoterapie obezity – včasná intervence, předpoklad úspěchu
- ▶ Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

Základní informace o akci

Termín:
23.–24. 9. 2020

Místo konání:
Clarion Congress Hotel Olomouc

Účastníci: 185

Prezident akce:
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

GENERÁLNÍ PARTNER



Poděkování patří všem partnerům za finanční spolupráci na zajištění konference.

**Těšíme se na viděnou na 16. ročníku konference
ambulantních internistů v příštím roce.**

Screening a krátká intervence u uživatelů nelegálních drog

Jana Malinovská^{1,2}, Barbora Švarcová³, Ludmila Brunerová⁴, Sabina Pálová¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Adiktologická poradna, specializované pracoviště Area fausta, Praha

³Psychiatrické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

⁴II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

Užívání nelegálních návykových látek je v české populaci relativně rozšířené, s prevalencí užití nelegální drogy někdy v životě dosahující 29,7 % v roce 2018. Lidé užívající nelegální drogy mohou častěji navštěvovat zdravotnická zařízení, která se tak stávají cenným bodem v časně identifikaci problémů spojených s užíváním návykových látek a pro zahájení krátké intervence. Pro primární zhodnocení úrovně problémů souvisejících s užíváním nelegálních návykových látek slouží jednoduché a rychlé screeningové dotazníky, jakým je dotazník DAST-10. Na screening navazuje časově nenáročná krátká intervence, obsahem které je mimo jiné edukace pacienta, poskytnutí jasné rady a zvýšení motivace drogy neužívat. Krátká intervence by vždy měla předcházet případnému doporučení specializované adiktologické péče. Zavedení těchto ověřených postupů do praxe lékaře může mít u daného pacienta pozitivní vliv na včasné řešení problému a vést k omezení užívání až abstinenci a snížení dopadů užívání na jeho zdravotní stav a další oblasti života. Screening užívání nelegálních návykových látek, v případě positivity krátká intervence a případné doporučení specializované péče by tak měly být zavedeny do rutinní praxe lékaře.

Klíčová slova: časná diagnostika, krátká intervence, návykové látky, nelegální drogy, screening.

Screening and brief intervention in illicit drug users

Illicit drug use is quite prevalent in the Czech population with a lifetime prevalence of illicit drug use being 29.7 % in 2018. People who use illicit drugs can use health care services more often and they are thus relevant in early identification of illicit substance use disorders and in providing brief intervention. Primary evaluation of presence of illicit substance use disorders can be done using simple and fast screening questionnaires, such as DAST-10. Screening is followed with time effective brief intervention that includes education, advice and motivation for ceasing drug use. Brief intervention should always precede potential referral to specialised addiction services. Implementation of the evidence-based guidelines into daily practise can have a positive effect on early problem resolution, lead to reduction or termination of substance use and decrease harms on patient's health and other areas of his life. Screening of illicit drug use, brief intervention in case of positive screening and eventual referral to a specialist should be implemented into routine medical care.

Key words: addictive substances, brief intervention, early diagnostics, illicit drugs, screening.

Úvod

Cílené dotazování na užívání návykových látek a případné individuální poradenství v oblasti návykových látek zejména v primární péči mají významný vliv na snížení užívání návykových látek pacientů a měly by tedy být součástí návštěv v ordinaci lékaře (1). Zahraniční studie však

ukazují, že pouze malá část pacientů je u svého praktického lékaře na tuto oblast života skutečně tázána, a pokud ano a je u nich problém identifikován, tak většinu z nich není poskytnuta následná pomoc v podobě informace o rizicích a doporučení užívání omezit/ukončit včetně možností další odborné péče (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bc. Jana Malinovská, jana.malinovska@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 450–454

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 7. 2020

Prevalence užívání nelegálních drog v ČR

Užívání nelegálních drog je v České republice (ČR) nezanedbatelným problémem. Prevalence užití nelegální drogy alespoň jednou v životě ve věkové kategorii 15–64 let dosahovala v roce 2018 29,7 % a ve skupině mladých dospělých (věková kategorie 15–34 let) to bylo 44,6 %. Nejčastěji užitou nelegální drogou byly drogy konopné. Tzv. problémových uživatelů drog (definovaných jako injekční a/nebo dlouhodobí nebo pravidelní uživatelé pervitinu a opioidů) bylo v roce 2018 v ČR odhadnuto 43,7 tisíc, z toho 33,5 tisíc uživatelů pervitinu a 10,2 tisíc uživatelů opioidů (5,2 tisíc uživatelů buprenorfinu, 3,4 tisíc uživatelů heroinu a 1,7 tisíc uživatelů jiných opioidů). Injekčních uživatelů (IUD) bylo v tom samém roce odhadnuto 39,5 tisíc (3).

Vybrané zdravotní a sociální konsekvence užívání nelegálních drog

Míra injekčního užívání drog mezi problémovými uživateli drog je vysoká – IUD tvoří dlouhodobě 90 %. V dlouhodobém horizontu je patrná klesající míra sdílení jehel a stříkaček. Celkem 7,2 % IUD, kteří jsou klienty nízkoprahových zařízení („kamenná“ kontaktní centra a terénní programy v prostředí klienta), použilo při poslední aplikaci nesterilní injekční jehlu a stříkačku. V posledních 30 dnech uvedlo sdílení jehel a stříkaček 21,8 % a parafernálií 40,6 % IUD (3).

Podíl IUD na nově hlášených případech HIV infekcí v ČR je dlouhodobě nízký – v r. 2018 bylo diagnostikováno 7 nových případů, kdy došlo k přenosu při injekční aplikaci drogy. Prevalence HIV mezi injekčními uživateli drog v ČR je prozatím velmi nízká, pod 1 %. Počet nově hlášených případů hepatitidy typu B (VHB) má od r. 2001 díky zavedení očkování klesající tendenci (5 případů u IUD v r. 2018). Počet nově hlášených případů hepatitidy typu C (VHC) u IUD dosahuje aktuálně 500–650 případů ročně a dlouhodobě tvoří více než polovinu všech případů (533 případů v r. 2018, tj. 50,8 %). Výsledky celorepublikové studie séroprevalence VHC u IUD mezi klienty nízkoprahových programů z r. 2018 ukazují, že VHC někdy prodělalo 37,1 % IUD (3).

V r. 2018 bylo ve speciálním registru mortality zjištěno 39 případů smrtelných předávkování nelegálními drogami a těkavými látkami (42 v r. 2017).

Z toho bylo 20 případů smrtelných předávkování opioidy (27 v r. 2017), především opioidními analgetiky (fentanyl, morfin, dihydrokodein, oxycodon). Pervitin byl příčinou smrtelného předávkování ve 12 případech (10 v r. 2017). Ve speciálním registru mortality bylo identifikováno 135 (128 v r. 2017) nepřímých úmrtí pod vlivem nelegálních drog a psychoaktivních léků, tj. z jiných příčin než předávkování, nejčastěji v důsledku nehod a sebevražd. V dlouhodobém horizontu je nejvyšší počet případů nepřímých úmrtí pod vlivem pervitinu a konopných látek, v posledních letech došlo k nárůstu počtu úmrtí pod vlivem opioidů. Pod vlivem nealkoholových drog se stalo 260 dopravních nehod (0,25 % ze všech), při nichž bylo usmrčeno 14 osob (2,5 % ze všech) (3).

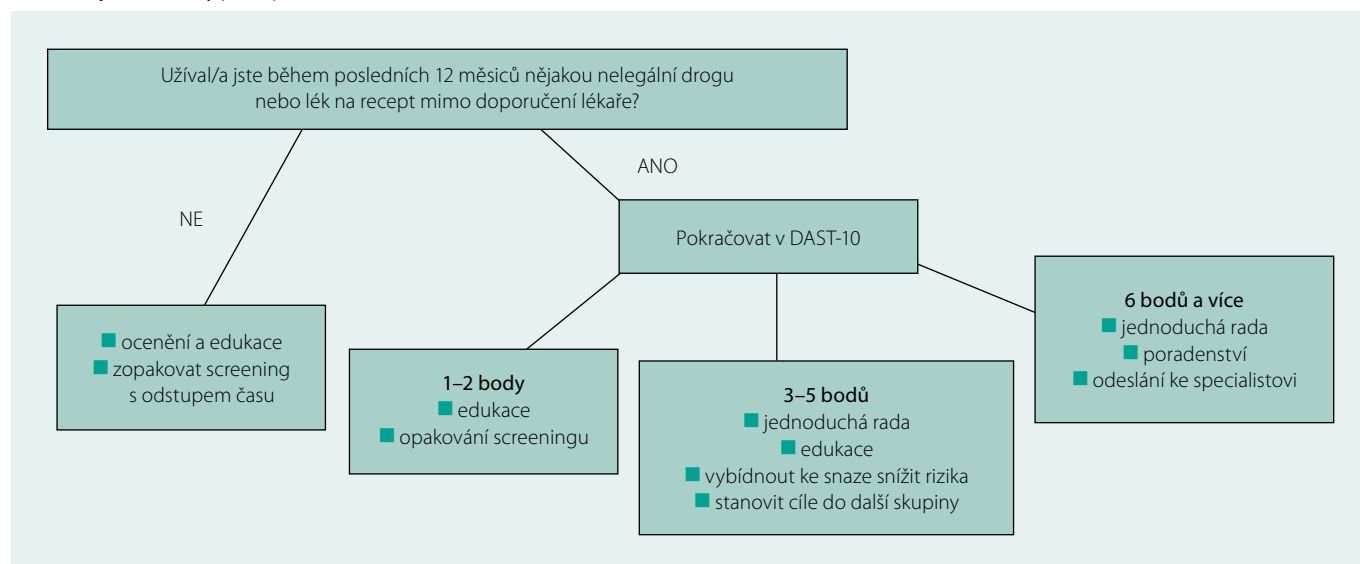
Mezi problémovými uživateli drog v kontaktu s nízkoprahovými programy převažuje nestabilní ubytování (68 %) a nestabilní, případně nelegální příjem (52,3 %). Platný občanský průkaz a průkaz zdravotní pojišťovny nemá 20,9 %, resp. 29,8 % problémových uživatelů drog. Zadluženo je 81,9 % klientů, 72,7 % z nich mělo o svém zadlužení přehled. Výše dluhu dosahovala v r. 2019 od 100 Kč do 9,1 mil. Kč, průměrná výše dluhu byla 573 tis. Kč, medián 200 tis. Kč. Velmi rizikové je injekční užívání drog ve vězení – někdy v životě bylo ve vězení 41,4 % klientů nízkoprahových programů, z nich 50,2 % užívalo ve vězení drogy, 29,4 % injekčně. V r. 2018 bylo v ČR objasněno celkem 92,8 tis. trestných činů, z toho 14,1 tis. (15 %) bylo spácháno pod vlivem návykových látek a z toho 2,6 tis. pod vlivem nealkoholových drog, tj. 18,4 % všech trestných činů pod vlivem návykových látek (3).

Z hlediska screeningu je však nutné upozornit na to, že v prvních fázích konzumace nelegálních drog žádné z výše uvedených zdravotních a sociálních konsekvencí u pacientů přítomny většinou nejsou.

Význam screeningu a krátké intervence v ordinaci lékaře

Lidé užívající nealkoholové návykové látky navštěvují ordinace lékařů primární péče a pohotovosti častěji než lidé tyto látky neužívající. Tato zařízení se tak stávají významným bodem v systému zdravotní a sociální péče pro identifikaci problémů spojených s užíváním návykových látek a pro zahájení krátké intervence (4). Povinnost dotazovat se na tuto oblast života je v ČR zakotvena i v zákoně o ochraně zdraví před

Obr. 1. Zjednodušený postup dle skóre v DAST-10



škodlivými účinky návykových látek, konkrétně § 26 Zákona č. 65/2017 Sb. Ten ukládá zdravotnickým pracovníkům při poskytování zdravotní péče povinnost, shledá-li k tomu zdravotník důvod, provést orientační diagnostiku rizikového a škodlivého užívání návykové látky a diagnostiku adiktologických poruch. U pacientů užívajících návykovou látku nebo ohrožených adiktologickou poruchou mají následně zdravotničtí pracovníci provést tzv. krátkou intervenci, tedy informovat o možných důsledcích a rizicích pokračujícího užívání návykové látky, doporučit omezení užívání návykových látek nebo rizik spojených s jejich užíváním a doporučit odbornou péči.

Vliv screeningu na míru užívání nelegálních drog v lékařských zařízeních, krátké intervence a doporučení následné odborné péče ukázala americká studie na 459 599 pacientech, u nichž byl proveden screening a následně jim v případě jeho pozitivitu byla poskytnuta krátká intervence či doporučení specializované péče. U takto zachycených a intervenovaných pacientů došlo s odstupem 6 měsíců od screeningu k snížení míry užívání drog o 67,7 % a u těch, kterým byla navíc doporučena odborná péče nebo poskytnuta intervence rozšířená o práci s motivací a kognitivně behaviorální techniky v průběhu několika sezení, došlo také k zlepšení v oblasti celkového zdraví, duševního zdraví, zaměstnání a kriminální činnosti (5).

V českých podmínkách byl vliv screeningu a krátké intervence hodnocen pouze u dětí a dospívajících v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost. V první studii došlo po 3 měsících k snížení užívání kanabinoidů v intervenční skupině oproti kontrolní o 5,8 % a k snížení míry jízdy motorovým vozidlem řízeným pod vlivem návykové látky o 12,1 % (6). Ve druhé studii došlo u intervenční skupiny v porovnání s kontrolní skupinou k snížení užívání marihuany po 6 měsících o 18 % (7). V obou studiích byl použit krátký dotazník CRAFFT o 6 otázkách, který orientačně vyhodnocuje riziko a závažnost užívání návykových látek u dětí a dospívajících (8).

1. krok – Screening

Screening (nejčastěji ve formě krátkého dotazníku) je jednoduchým nástrojem, jak odhalit osoby závislé nebo ohrožené závislostí na návykových látkách (nebo jinou adiktologickou poruchou) a odhalit rizikové a škodlivé užívání návykových látek (tj. užívání ohrožující zdraví, resp. již způsobující poškození zdraví s možnými příznaky závislosti), a tak identifikovat osoby, u nichž je vhodné provést krátkou intervenci (1).

Koho screenovat

Studie provedená v populaci USA ukázala, že muži užívají nelegální drogy 2x častěji než ženy, jejich užívání klesá s věkem (ve věkové skupině 18–35 let je riziko abúzu 35x vyšší než ve skupině nad 65 let), dalšími rizikovými faktory jsou nízké vzdělání, chudoba, kouření, abúzus alkoholu, jakékoliv mentální onemocnění. Nicméně doporučení žádnou skupinu osob specificky ze screeningu nevyjímají (9).

Screeningové nástroje

Screeningové nástroje a postupy by měly být ze své podstaty jednoduché, nenáročné na čas a s minimálními náklady na administraci. Představují návod, jak s pacientem otevřít téma užívání drog a zmapovat jeho postoje k užívání a případné léčbě. Zároveň umožňují podchytit problém včas, a tak dávají prostor pro časnou intervenci. Zpětná vazba přímo od ošetřujícího lékaře se může stát významnou motivací ke změně chování v oblasti užívání návykových látek, a proto by screening v rámci odběru anamnézy a případnou návaznou krátkou intervenci žádný lékař neměl opomíjet (1).

Nejjednodušším screeningovým nástrojem v primární péči je test o jedné otázce: „Kolikrát jste v minulém roce užil/a nelegální drogu nebo lék na recept mimo doporučení lékaře?“ (10). Tento test má podobné výsledky s ohledem na záchyt rizikových pacientů v oblasti užívání nealkoholových

Tab. 1. Užitečné odkazy

Název	Odkaz	Shrnutí
Drogová poradna Sananim z. ú.	http://www.drogovaporadna.cz/	Informační texty o drogách a drogové problematice, anonymní on-line poradna a archiv dotazů
Časopis eDekontaminace	http://www.edekontaminace.cz	Časopis předává zejm. preventivní a zdravotnické informace drogově závislým klientům nízkoprahových center
Web České psychedelické společnosti	https://czeps.org/potrebujes-pomoc/	Informační materiály o psychedelických a první pomoci při náročné psychedelické zkušenosti, poradna a odkazy na odborníky
Dr. Nešpor	http://www.drnespor.eu/Pomoc.html	Svépomocné manuály a informační texty při překonávání návykových problémů (alkohol, drogy, hazard, videohry a další)
Internetová poradna Společnosti Podané ruce, o. p. s.	http://www.extc.cz/	Internetová poradna pro osoby užívající psychoaktivní látky a zdroj informačních textů o drogové problematice
Končím s hulením	https://koncimshulenim.cz/	Informační texty o rizicích intenzivního užívání konopí a podpůrná online léčba pro uživatele konopných látek
Mapa pomoci	https://www.drogy-info.cz/mapa-pomoci/	Seznam zařízení poskytující léčbu, poradenství a prevenci v oblasti závislosti v ČR dle krajů a typu zařízení
Národní linka pro odvykání	https://chciodvykat.cz/ linka 800 350 000 (pondělí až pátek 10–18hod)	Bezplatná služba pro pomoc s odvykáním, poskytované služby: úvodní konzultace včetně screeningu, pravidelné konzultace, krizová intervence, motivační rozhovory, odkázání na jiné služby dle potřeb klienta

drog jako dotazník DAST-10 (10), který je celosvětově jedním z nejčastěji užívaných screeningových nástrojů v klinickém provozu pro vyhodnocení úrovně problémů spojených s užíváním návykových látek vyjma alkoholu a nikotinu (tabáku) (1). V případě pozitivní odpovědi v testu o jedné otázce je následně možné pokračovat od druhé otázky v dotazníku DAST-10 (jeho první otázka „Užil/a jste během posledního roku nějaké nelegální drogy?“ ve své podstatě odpovídá uvedenému testu).

Dotazník DAST-10 obsahuje 10 otázek na užívání drog v posledních 12 měsících a je určen pro starší mládež a dospělé (Tab. 1). Pod pojmem drogy se v tomto dotazníku rozumí nelegální návykové látky, jako je marihuana, extáze, heroin, kokain, pervitin a jiné. Také se sem řadí léky s psychoaktivním účinkem, pokud jsou užívány v nadměrném množství anebo bez doporučení lékaře, dále těkavé látky (ředidla, lepidla) vdechované za účelem intoxikace (11, 12).

Kromě rychlého zhodnocení úrovně problémů spojených s užíváním nelegálních návykových látek je dotazník DAST-10 vhodný i pro případný monitoring vývoje problémů daného pacienta a jako standardizovaný test pro porovnání skóre u daného pacienta napříč zdravotnickými a adiktologickými zařízeními. Ač je obsah a cíl otázek zřejmý a tudíž pacient může záměrně odpověďmi klamat, je prokázáno, že rutinní a plošné užití v ordinaci lékaře zachytí významnou část rizikových pacientů a umožní provést časnou intervenci (12).

2. krok – Krátká intervence

Krátká intervence je jednoduchou, časově nenáročnou metodou, která má za cíl poskytnout pacientovi informaci či radu, zvýšit jeho motivaci k vyhýbání se užívání drog, případně ho naučit techniky změny chování směřující ke snížení užívání drog a rizik s užíváním spojených. Aby krátká intervence byla efektivní, je třeba vytvoření optimálního terapeutického vztahu, kdy lékař vyjadřuje zájem o pacienta a jeho problém, naslouchá mu, nesoudí ho, respektuje jeho autonomii a vytváří bezpečný prostor pro řešení jeho problému. Klíčová je pozitivní motivace pacienta, kdy lékař posiluje pacientovu vůli a sebedůvěru, oceňuje dílčí pokrok a posiluje rozhodnutí pacienta s užíváním přestat či jej omezit. Během krátké intervence jsou pacientovi poskytovány nové pohledy na problém, jeho problémy jsou dávány do souvislosti s užíváním drogy a je zvyšováno jeho povědomí o aspektech užívání, rizicích a následcích (13).

Směry a možnosti, jakými lze vést intervenci, jako určitý návod pro intervencující lékaře neadiktologického zaměření, přehledně a detailně shrnul Nešpor (14). Tyto se kombinují dle konkrétního pacienta, zkušeností lékaře a dle jeho uvážení (během jedné intervence se nepoužijí všechny postupy). Mezi zmiňované možnosti patří poskytnutí zpětné vazby (např. souvislost zdravotního stavu pacienta s užíváním nelegálních drog a doporučení), poskytnutí jasných a přímočarých rad a motivační rozhovor, aby si pacient za vhodně kladených otázek a využití motivací důležitých pro daného pacienta uvědomil rizika užívání návykových látek, výhody abstinence a nakročil na cestu pozitivní změny.

Dalšími postupy jsou doporučení sebemonitoringu (např. formou jakéhosi diáře, kam si pacient zapisuje stavy bažení (chutí) a okolností s nimi spojených, relapsy užívání a identifikuje spouštěče vedoucí k užití drogy), doporučení ohledně životního stylu a volnočasových

aktivit, poskytnutí svépomocných materiálů, doporučení účasti na svépomocných skupinách a předání kontaktů na služby telefonické pomoci (v ČR lze doporučit Národní linku pro odvykání, <https://chciodykat.cz/>, tel. 800 350 000). Dle individuálních potřeb je do intervence možné zahrnout i práci s rodinou, nácvik dovedností pro nahrazení návykového chování a vytvoření terapeutického kontraktu (dohody ohledně dalšího plánu, léčby) (14).

Pro zjednodušení jednotlivých kroků krátké intervence se používá akronym 5 „A“ (Tab. 2)

- Ask (Zeptat se): při každé návštěvě lékaře má být pacient dotázán na užívání drog, na typ, množství a frekvenci užívání (tento bod vychází ze screeningu).
- Advice (Poradit): lékař by měl následně pacienta edukovat o zdravotních rizicích spojených s užíváním drog a o potenciálu vzniku závislosti a doporučit pacientovi přestat.
- Assess (Posoudit): lékař následně zhodnotí pacientův postoj ke změně, pacientův náhled na situaci a ochotu přestat drogy užívat.

V případě, že pacient není připraven na změnu, pak je vhodné mu zopakovat rizika spojená s užíváním, vyjádřit ochotu mu pomoci, až bude připraven na změnu a znovu zhodnotit připravenost ke změně při dalších návštěvách. V bodě 4 a 5 se již nepokračuje.

- Assist (Pomocť): je-li pacient připraven ke změně, je vhodné s ním prodiskutovat možnosti, jak změny dosáhnout (např. pacientovy představy, časový horizont, kdy chce přestat s užíváním, plány, jak chce pracovat s bažením po droze nebo spouštěči, podpora v rodině a v sociální síti, změna životního stylu) a poskytnout dle možností a konkrétní situace svépomocné materiály, kontakty na adiktologické služby, doporučit sebemonitoring (zaznamenávání bažení, spouštěčů, relapsů).
- Arrange (Plánovat): je vhodné stanovit s pacientem cíle a naplánovat kontrolu pro zhodnocení naplnění cílů. Do doby další kontroly by měl být pacient vybaven kontakty na adiktologické a psychiatrické služby a edukačními a svépomocnými materiály (15).

Poskytnutí intervence i jen v krátkém časovém rozsahu je u mnoha pacientů účinné a pomůže jim v jejich cestě omezit užívání návykových látek nebo úplně přestat, případně je povzbudí v jejich rozhodování směrem k léčbě. Chybou naopak je odkazovat paušálně všechny pacienty na adiktologické služby nebo psychiatrickou péči bez poskytnutí krátké intervence. Doporučení k odborníkově pacientů mnohdy nevyužijí a ztratí se tak s nimi kontakt a možnost časné intervence (15).

Postup u pacientů dle skóre DAST-10 (zjednodušeno, Obr. 1)

U pacientů, kteří na přímý dotaz uvedli, že v posledním roce neužili žádné nealkoholové drogy, je vhodné toto ocenit, podpořit je a potvrdit svůj souhlas s jejich negativním postojem k braní drog. Pro podpoření jejich postoje je dobré zdůraznit výhody zdravého životního stylu a nepříznivé účinky drog na zdravotní stav i další as-

pekty života. Screening je vhodný při dalších návštěvách zopakovat, nejen z důvodu, že pacient nemusel při prvním screeningu udat přesnou informaci ohledně svého užívání drog, ale i proto, že se jeho postoj k užívání nelegálních drog může s odstupem času změnit (13).

Pacienta, u něhož bylo během screeningu odhaleno nízké riziko problémů (1–2 body v DAST-10, jedná se pravděpodobně o pacienta experimentujícího s drogami), je v rámci krátké intervence třeba edukovat o rizicích, které užívání drog přináší, a poskytnout mu na pozdější čtení materiály s dalšími informacemi. Pacienta nesoudíme, respektujeme jeho autonomii, ale zároveň ho jasně a srozumitelně informujeme o nebezpečích plynoucích už z jednorázového užití drog a o rizicích rozvoje závislosti a dalších nebezpečí v případě pravidelnějšího užívání. Je vhodné mu nabídnout kontrolní návštěvu pro zhodnocení míry problémů a případnou intervenci, pokud by se užívání drog prohlubovalo (13, 16).

Pacientovi v pásmu zvýšeného rizika problémů (3–5 bodů v DAST-10, znamenající zvýšené riziko poruch z užívání drog, pracovní, sociální či trestněprávní problémy), kromě edukace o zdravotních rizicích, potenciálu vzniku závislosti při pokračování v užívání a poskytnutí informačních materiálů, příp. odkázání na užitečné webové stránky (Tab. 3) je třeba jasně doporučit s užíváním přestat a k tomu ho motivovat. Pokud pacient spolupracuje, nejlepším krokem je stanovení dílčího cíle a jeho časového rámce a na další kontrole výsledek jeho snahy vyhodnotit. Na mezidobí může být pacientovi zadán i „úkol“ monitorovat touhu po droze, užití drogy a možných spouštěčů, které mu mohou pomoci v náhledu na jeho užívání. V závěru pacientovi nabídneme možnost dřívějšího kontaktu v případě, že by jej potřeboval (13). V případě vyššího rizika problémů (6 a více bodů) již krátká intervence samotná většinou nestačí (jedná se o pokročilou závislost nebo významné zdravotní, pracovní, sociální i trestně-právní problémy spojené s pravidelným užíváním drog). V tom případě je třeba navíc doporučit pacientovi odbornou péči, předat mu kontakty na adiktologická a léčebná zařízení, příp. pacientovi návštěvu specializovaného pracoviště přímo domluvit (14). Seznam zařízení poskytujících léčbu, poradenství a prevenci v oblasti závislosti dle typu zařízení a kraje lze najít v Mapě pomoci na webu Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti: <https://www.drogy-info.cz/mapa-pomoci/>.

LITERATURA

- Pilowsky DJ, Wu LT. Screening for alcohol and drug use disorders among adults in primary care: a review. *Subst Abuse Rehabil* 2012; 3(1): 25–34. <https://doi.org/10.2147/SAR.S30057>
- D'Amico EJ, Paddock S, Burnam A, Kung, F. Identification of and guidance for problem drinking by general medical providers: results from a national survey. *Med Care* 2005; 43(3): 229–236.
- Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018. Mravčík V. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky 2019.
- Cherpitel CJ, Ye Y. Drug use and problem drinking associated with primary care and emergency room utilization in the US general population: data from the 2005 national alcohol survey. *Drug Alcohol Depend* 2008; 97(3): 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.033>
- Madras BK, Compton WM, Avula D et al. Screening, brief interventions, referral to treatment (SBIRT) for illicit drug and alcohol use at multiple healthcare sites: comparison at intake and 6 months later. *Drug Alcohol Depend* 2009; 99 (1–3): 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.08.003>
- Kabiček P, Sulek Š, Mizerová L et al. Projekt screeningu a krátké intervence v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost vedoucí k snížení zneužívání návykových látek u adolescence. *Čes-slov Pediat* 2010; 65(11): 654–659.

Společná krátká intervence pro více návykových látek

Spojení nadužívání více či všech návykových látek u jednoho pacienta je minimálně s ohledem na alkohol a kouření relativně časté. Stran případné integrace krátké intervence všech návykových látek (alkohol, tabák, nelegální drogy) v jednom sezení neexistují jednoznačná doporučení. Spojení screeningu a krátké intervence pro nelegální návykové látky a alkohol má srovnatelný vliv na snížení užívání jak alkoholu, tak nelegálních návykových látek v porovnání se studii soustředícími se jen na jednu z kategorií (17). V některých případech se však lékař může přiklánět raději k postupnému provedení více intervencí, případně k rozložení intervencí do více setkání, záleží pak na konkrétním pacientovi, jeho osobnostních dispozicích, konkrétní situaci i časových možnostech lékaře. Screening a krátká intervence u kouření mají svá specifika, pro zájemce odkazujeme na stále aktuální článek, publikovaný ve *Vnitřním lékařství* (18). V praxi se k tématu přistupuje spíše individuálně podle zvyklostí lékaře a podle konkrétního pacienta. Existují různé standardizované screeningové nástroje zaměřené buď na užívání alkoholu nebo na kouření. Screeningové dotazníky se liší délkou, a tedy i časovou náročností administrace, v praxi si tedy lékař nebo jiný zdravotnický pracovník volí screeningové nástroje a realizuje intervence i dle svých časových možností. Krátká intervence může obsáhnout více návykových látek užívaných rizikově současně, zejména tehdy, je-li možné dát aktuální zdravotní stav do souvislosti s užíváním konkrétních látek (například v rámci jedné intervence lze poukázat na zhoršené jaterní testy v důsledku nadměrného užívání alkoholu a také na nález na RTG hrudníku v důsledku kouření) (19). Tento postup je praktický z hlediska časové náročnosti i lepší srozumitelnosti pro pacienta, kdy získá informace ucelené a v souvislostech.

Závěr

Screening užívání nelegálních návykových látek a následná krátká intervence může mít pozitivní vliv na včasné řešení problému, vést k omezení užívání nebo i úplné abstinenci, a tak i k snížení dalších dopadů užívání na zdravotní stav pacienta, ale i na jeho život po stránce pracovní, sociální, rodinné a trestně-právní. Vzhledem k účinnosti krátké intervence, časové a finanční nenáročnosti a jednoduchosti provedení by měl každý lékař provádět rutinně screening na užívání nelegálních návykových látek u všech pacientů a v případě positivity screeningu provést krátkou intervenci a případně doporučit specializovanou péči.

- Csémy L, Kabiček P, Dvořáková Z. Krátké intervence pediatra zaměřené na redukci užívání návykových látek u adolescentů. *Vox paediatricae* 2013; 13(6): 28–30.
- Kabiček P, Vacek J, Csémy L. Skríniink a krátká intervence v oblasti návykových látek v praxi praktického lékaře pro děti a dorost. *Adiktol prevent léčeb praxi* 2019; 2(2): 94–97.
- Kurti AN, Keith DR, Noble A et al. Characterizing the intersection of co-occurring risk factors for illicit drug abuse and dependence in a U.S. nationally representative sample. *Prev Med* 2016; 92:118–125. doi:10.1016/j.jypmed.2016.09.030
- Smith PC, Schmidt SM, Allensworth-Davies D, Saitz R. A single-question screening test for drug use in primary care. *Arch Intern Med* 2010; 170(13): 1155–1160. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.140>
- Yudko E, Lozhkina O, Fouts A. A comprehensive review of the psychometric properties of the Drug Abuse Screening Test. *J Subst Abuse Treat* 2007; 32: 189–198.
- Skinner H. The Drug Abuse Screening Test. *Addict Behav* 1982; 7: 363–371.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

EUVASCOR

atorvastatin / perindopril arginin

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

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

[†]pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

^{**}všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



Vnitřní lékařství

E-7

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 1

Etické konotace léčby onemocnění covid-19

Biomarkery pro neendoskopické vyšetření sliznice jícnu

Riziko kardiovaskulárních komplikací v závislosti na hladině glykemie: od diabetes mellitus k prediabetu

PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

ERCP u pacientů po choledochoduodenoanastomóze

Přidělovaná ošetrovatelská péče jako jeden z indikátorů výskytu medikačního pochybení

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Small bowel adenocarcinoma diagnosed by video capsule endoscopy in a patient with celiac disease: a case report and review of literature

Raritní koincidence chylothoraxu a hydrothoraxu při adenokarcinomu žaludku – kazuistika

Muž s dystymií (převážně negativním hodnocením všeho prožitého) indukoval depresi u senzitivní blízké osoby

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 1

Bone metabolism in inflammatory bowel diseases 1

Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě - - - - E3

Etické konotace léčby onemocnění covid-19

Ethical connotations of the treatment of COVID-19 disease

Anetta Jedličková - - - - - E8

Biomarkery pro neendoskopické vyšetření sliznice jícnu

Biomarkers for non-endoscopic examination of esophageal mucosa

Tereza Deissová, Zdeněk Kala, Ondřej Slabý, Jiří Dolina, Radek Kroupa, Lumír Kunovský,

Lydie Izakovičová Hollá, Petra Bořilová Linhartová - - - - - E13

Riziko kardiovaskulárních komplikací v závislosti na hladině glykemie: od diabetes mellitus k prediabetu

Risk of cardiovascular complications related to blood glucose concentration: from diabetes to prediabetes

Michael Jenšovský, Jana Malinovská, Ludmila Brunerová, Veronika Vejtasová, Rhea Saldanha,

Kristýna Kučera, Jan Brož - - - - - E20

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

ERCP u pacientů po choledochodenoanastomóze

ERCP in patients after choledochodenoanastomosis

Bohuslav Kianička, Martin Blaho, Lumír Kunovský, Miroslav Souček, Petr Piskač, Petr Vlček - - - - - E26

Přidělovaná ošetrovatelská péče jako jeden z indikátorů výskytu medikačního pochybení

Rationed nursing care as one of the indicators of the occurrence of medication errors

Ilona Plevová, Darja Jarošová, Eva Janíková, Renáta Zeleníková, Eva Mynaříková, Andrea Polanská - - - - - E31

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Small bowel adenocarcinoma diagnosed by video capsule endoscopy in a patient with celiac disease: a case report and review of literature

Adenokarcinom tenkého střeva diagnostikovaný pomocí video kapslové endoskopie u pacientky s celiakií: kazuistika a přehled literatury

Barbora Packová, Lumír Kunovský, Michal Eid, Radek Kroupa, Milan Dastych, Michal Šenkyřík,

Tomáš Grolich, Jakub Hustý, Petr Jabandžiev, Václav Kubeš, Vladimír Procházka, Jiří Dolina - - - - - E39

Raritní koincidence chylothoraxu a hydrothoraxu při adenokarcinomu žaludku – kazuistika

A rare coincidence of a chylothorax and a hydrothorax caused by gastric adenocarcinoma – a case report

Nela Šťastná, Kristián Brat - - - - - E43

Muž s dysthymii (převážně negativním hodnocením všeho prožitého) indukoval depresi u senzitivní blízké osoby

A man with dysthymia (with negative evaluation of almost all through his live)

induced depression in his sensitive spouse

Jeroným Klimeš, Zdeněk Adam - - - - - E46

Kostní metabolismus u idiopatických střevních zánětů 1

Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Martina Bojková, Martin Blaho, Adam Vašura, Vladimír Hrabovský, Petr Dítě
Oddělení gastroenterologie Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu, která je omezena na tlusté střevo. Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikroflóry, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citlivostí a faktory prostředí. Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD. Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní densitometrií. Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin. Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1 z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí. Vitamin D je důležitý při udržování pevnosti kostí, mineralizaci a prevenci zlomenin. Vitamin D se také podílí na řadě zánětlivých onemocnění, zejména astmatu, ateroskleróze a autoimunitních onemocněních.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, kostní minerální denzita (BDM), osteoporóza, vitamin D.

Bone metabolism in inflammatory bowel diseases 1

Inflammatory Bowel Disease encompasses Crohn's Disease, which is capable of affecting the entire GI tract, although usually favors the ileocolonic and perianal areas, and Ulcerative Colitis, which is limited to the colon. The pathophysiology is not fully understood but is thought to be caused by a complex interplay among gut microbiota, dysregulation of the host's immune system, genetic susceptibility and environmental factors. Osteopenia and osteoporosis are considered to be extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Osteoporosis is usually diagnosed by dual-energy X-ray absorptiometry. Early interventions to treat active CD and preventative treatment strategies to reduce excessive bone loss might prevent long term consequences of bone loss, including fractures. The immune response in IBD includes increased production of variety of proinflammatory cytokines such as IL1 β , TNF α , IL6 and IL1 from T cells and macrophages. These have both direct and indirect effects on bone turnover. Vitamin D is vital in maintenance of bone strength, mineralisation and fracture prevention. Vitamin D's physiological importance has also been implicated in a number of inflammatory diseases, mainly asthma, atherosclerosis and autoimmune disease.

Key words: bone mineral density (BDM), inflammatory bowel disease, osteoporosis, vitamin D.

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují hlavně Crohnovu chorobu (CD), která je schopna ovlivnit celý gastrointestinální (GI) trakt, i když obvykle upřednostňuje ileokolickou a perianální lokalizaci, a ulcerózní kolitidu (UC), která je omezena na tlusté střevo. Postihuje přibližně 1,6 milionu lidí ve Spojených státech a 2,2 milionu v Evropě (1) s celosvětovým nárůstem výskytu a prevalence (2). Patofyziologie není zcela známa, ale předpokládá se, že je způsobena složitou souhrou střevní mikroflóry, dysregulací imunitního systému hostitele, genetickou citli-

vostí a faktory prostředí (3). Diagnóza je založena na kritériích endoskopických, bioptických, zobrazovacích a sérologických vyšetření (4). Četné studie ukazují, že pacienti s IBD, zejména s Crohnovou chorobou, mají zvýšené riziko osteoporózy a osteopenie. Některé odhady založené na populačních studiích naznačují, že osteoporóza se může vyskytnout u jednoho ze 7 pacientů s CD, zatímco osteopenie se může objevit až u 45 %. Nic nevysvětluje, proč je IBD rizikovým faktorem pro osteoporózu (5). Integrita kosti trpí kumulativním dopadem více procesů včetně

chronického zánětlivého procesu uvolňujícího cytokiny destrující kostní tkáň, nedostatku vitamínu D, malabsorpce vápníku a jiných živin a nepříznivých účinků mnoha léčiv, jako jsou glukokortikoidy (6). U kortikosteroidů je již řadu let známo, že mají silný vliv na metabolismus kostí. Studie prokázaly, že snížená hustota kostí a zvýšené riziko zlomenin se může objevit během několika měsíců po zahájení podávání steroidů. Dokonce i nízké dávkování prednisonu (5 mg denně) bylo spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin. Rizikovým faktorem může být samotné zánětlivé onemocnění střev, zejména CD. Nízká hustota kostí byla zaznamenána u nově diagnostikovaných pacientů ještě předtím, než dostali kortikosteroidy. Předpokládá se, že zvýšené hladiny cirkulujících zánětlivých cytokinů mají negativní vliv na tvorbu a resorpci kostí (5).

Osteopenie a osteoporóza jsou považovány za extraintestinální projevy IBD (7). Odhaduje se, že relativní riziko zlomeniny u pacientů s IBD je o 40% vyšší než u běžné populace (8). Stále však neexistuje všeobecně uznávaný konsenzus ohledně nejlepší metody pro stanovení osteoporózy u pacientů s IBD. Podobně neexistuje žádná zavedená strategie prevence nebo léčby osteoporózy u pacientů s IBD (9). Obecně se má za to, že systémový zánět IBD vede ke ztrátě kostní hmoty stimulací aktivity osteoklastů (zvýšení kostní resorpce) a inhibicí aktivity osteoblastů (snížení tvorby kostí) (10).

V současné době však není jasné, zda je za zvýšení rizika zlomenin a ztráty kostní minerální denzity (BMD) přímo zodpovědný střevní zánět (11) nebo zda jsou primárně odpovědné jiné faktory, které jsou obvykle pozorovány u IBD, včetně snížení tělesné hmotnosti, užívání kortikosteroidů a špatný příjem kalcia a/nebo vitamínu D (12). Výskyt snížené kostní minerální denzity u pacientů s IBD se v současné době odhaduje na 31–59% (13).

Osteoporóza je obvykle diagnostikována kostní denzitometrií (dual-energy X-ray absorptiometry – DEXA), pomocí které zjistíme minerální hustotu kostí (BMD) (14). Výsledky BMD jsou vyjádřeny jako standardní odchylka (SD) nad nebo pod průměrnou hodnotou pro mladou dospělou populaci (T-skóre) nebo dle věku (Z-skóre) (15). Pacient se považuje za pacienta s osteoporózou, pokud je T-skóre v bederní páteři, kyčli nebo zápěstí pod -2,5, zatímco osteopenie je definována jako T-skóre mezi -1 a -2,5. DEXA je vhodnou neinvazivní metodou pro hodnocení osteoporózy, ale u těhotných žen je nevhodná pro vyšší riziko výskytu vrozených vad. Kromě BMD je však možné posoudit stav metabolismu kostí pomocí biochemických markerů. Kostní specifická alkalická fosfatáza (BAP) je markerem tvorby kostí (16), zatímco N-terminální telopeptid kolagenu typu I (NTx) je biochemickým markerem kostní resorpce (17). Dále bylo prokázáno, že podkarboxylovaný osteokalcin (undercarboxylated osteocalcin – ucOC) je citlivým biomarkerem nedostatku vitamínu K (18), zatímco koncentrace 1,25-(OH)₂ D, který je aktivní formou vitamínu D, u pacientů s Crohnovou chorobou (CD) nepřímo korelovala s BMD (19). Úloha těchto markerů metabolismu kostí při udržování zdraví kostí u pacientů s IBD však není zcela objasněna. Zdá se, že osteoporóza u pacientů s CD je multifaktoriální proces. Větší riziko osteoporózy u CD než u UC může být způsobeno přítomností CD lézí tenkého střeva způsobujících malnutrici a zhoršenou absorpci vitamínu D nebo kalcia u pacientů s CD (20). Vliv kortikosteroidů na osteoporózu pozorovaný u pacientů s IBD je složitý. Zatímco některé

studie ukázaly jasný vztah mezi celoživotní dávkou kortikosteroidů a poměrem vertebrálních fraktur nebo nízkou BMD (21), jiné studie naznačují, že BMD s léčbou kortikosteroidy nesouvisí (22).

Včasné intervence při léčbě aktivních CD a preventivní léčebné postupy ke snížení nadměrného úbytku kostní hmoty mohou být prevencí dlouhodobých následků úbytku kostní hmoty, včetně zlomenin (23). Nedávná metaanalýza ukazuje, že bisfosfonáty jsou účinné pro léčbu pacientů s IBD s nízkým BMD a snižují riziko vertebrálních fraktur (24). Rizikové faktory pro sníženou kostní hmotu obecně zahrnují genetické faktory vedoucí k nízké vrcholné kostní hmotě, nízký body mass index (BMI), hypogonadismus, další hormonální faktory, imobilitu a kouření. U IBD se předpokládá, že k nadměrnému úbytku kostní hmoty přispívají další faktory – malabsorpce a deficit vitamínu D, resekce (terminálního) ilea, poruchy homeostázy vápníku, užívání léků, zejména glukokortikoidů, ale především probíhající chronický (střevní) zánět (25).

Nízká minerální denzita kostní hmoty nekoreluje přesně s rizikem zlomenin, proto je důležité určit, zda pacienti s IBD mají zvýšené riziko zlomenin. Většina studií hodnotících riziko zlomenin u IBD naznačuje, že u pacientů s IBD je pravděpodobnost vzniku osteoporotické fraktury (kyčle, páteře, zápěstí nebo žeber) o 15–45% vyšší než u běžné populace. Ve většině – ale ne ve všech – studiích se riziko zlomenin zdá být u CD mírně vyšší. Je zajímavé poznamenat, že menší studie (tj. několik set pacientů) neprokázaly zvýšené riziko zlomenin, zatímco větší studie (tj. několik tisíc pacientů) ano. Pacienti s IBD, kteří jsou nejvíce ohroženi zlomeninou, jsou postmenopauzální ženy, pacienti s nízkým BMI a pacienti užívající steroidy. Směrnice několika gastroenterologických společností doporučují, aby bylo prováděno skenování kostní denzitometrie (DXA) u pacientů s IBD s jedním nebo více z následujících rizikových faktorů: starší než 60 let; nízké BMI; kouření v anamnéze; postmenopauza; léčba steroidy po dobu nejméně 3 měsíců; opakované pulzy steroidů; a dřívější zlomeniny (5).

Prevalence osteoporózy u pacientů s IBD lze definovat buď procentem pacientů s nízkou kostní hmotou, nebo frekvencí zlomenin. Epidemiologické studie lze obtížně shrnout z důvodu variabilních charakteristik pacientů, včetně doby trvání a závažnosti onemocnění a vystavení účinkům léků. Riziko kostního onemocnění ve většině případů koreluje s aktivitou onemocnění, věkem, dobou trvání onemocnění, dřívější resekci střev a dávkou GCS terapie (26).

Imunitní odpověď u IBD zahrnuje zvýšenou produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako IL1 β , TNF α , IL6 a IL1 z T-lymfocytů a makrofágů. Ty mají přímé i nepřímé účinky na obrat kostí (27). Jedním z důkazů je, že samotný stav nemoci, a to nejen chronické účinky malabsorpce nebo terapie, je natolik závažný, že osteoporóza může představovat problém u dětí s CD, dokonce ještě před zahájením léčby (28). Pacienti se symptomy trvajících déle než 6 měsíců mají nižší kostní hustotu než kontrolní skupina stejného věku. Prozánětlivé cytokiny mají komplexní účinky na kosti. TNF α inhibuje diferenciaci osteoblastů z pluripotentních progenitorových buněk a inhibuje expresi kritického transkripčního faktoru nezbytného pro diferenciaci osteoblastů (29). TNF α také indukuje diferenciaci osteoklastů a zvyšuje osteoklastickou kostní resorpci (30). Zralé osteoklasty jsou buňky s relativně krátkým životem, ale TNF α dramaticky zvyšuje jejich dobu přežití a chrání je před apoptózou (31).

TNF α a IL1 β přispívají ke kostní resorpci (32). TNF α a IL1 β senzitivizují osteoblasty k apoptóze, což snižuje tvorbu kostní hmoty (33). Konečně TNF α inhibuje působení 1,25 (OH) vitamínu D aktivací jaderného inhibitoru, který antagonizuje účinek vitamínu D (34). Naopak bylo prokázáno, že IL12 a IL18 inhibují tvorbu osteoklastů (35). I když lokální produkce cytokinů má největší vliv na metabolismus kostí, systémové IL12 a IL18 mohou také chránit před negativní rovnováhou kostí. Expresí IL18 je zvýšena u pacientů s CD (36). TGF β má pozitivní i negativní účinky na diferenciaci osteoklastů (37).

Zvýšil se význam řady cytokinů, zejména těch, které jsou součástí systému osteoprotegerin (OPG) – s-RANKL, který může být modulován IL13, IL4, IL17 a IL1 β (38). Zdá se tedy, že neustálá aktivace kaskády zánětlivých procesů může mít přímý vliv na funkce buněk regulujících metabolismus kostí. Studie v této oblasti však stále chybějí a výsledky některých předchozích analýz jsou nekonzistentní. Kromě toho, co se týče studií týkajících se cytokinového pozadí poruch BMD u IBD, důležitým aspektem, který je třeba vzít v úvahu, je charakteristika a zvláštnosti dané populace. V tomto bodě je třeba zdůraznit, že analýz zaměřených na obyvatele střední a východní Evropy je málo. Celková prevalence osteopenie a osteoporózy u pacientů s IBD se podle různých autorů liší v rozmezí 22–77 % a 5–41 % (39). Co je důležité z praktického hlediska, četnost změn BMD se zvyšuje při déletrvajícím onemocnění CD a u pacientů častěji hospitalizovaných. Z molekulárního hlediska jsou za klíčové procesy podporující metabolické poruchy kostí považovány abnormality v koncentraci jednotlivých prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů, zejména cytokinů zapojených do regulace dráhy RANKL/RANK/OPG (40). RANKL (receptorový aktivátor ligandu jaderného faktoru κ B) je protein, který se podílí na metabolismu kostí, aktivuje osteoklasty patřící do rodiny TNF. OPG je na druhé straně protein z rodiny receptorů TNF. OPG se váže s RANKL, působí jako jeho solubilní receptor, čímž zabraňuje další vazbě RANKL s RANK. Tímto způsobem je inhibováno zrání osteoklastů. Expresí genu OPG je zvýšena jednotlivými cytokiny (TNF α , IL1 α , IL18, TNF β), kostními morfogenetickými proteiny, 17 β -estradiolem a mechanickým stresem kostí a je redukována léky (glukokortikoidy, imunosupresiva), parathormonem (PTH), prostaglandinem PGE2 a růstovým faktorem fibroblastů (FGF) (41).

Systémové zvýšení cirkulujících prozánětlivých cytokinů probíhá i u IBD (42), zejména během relapsů. Ačkoli IL10 byl původně popsán jako protizánětlivý cytokin, nedávné studie ukázaly, že jeho imunomodulační účinky jsou komplexní a závislé na tkáni a závislé na kontextu (43). Protože IL10 inhibuje osteoklastogenezi (44), předpokládá se, že zvýšený sérový IL10 může být kompenzační mechanismus, aby se zabránilo nadměrné resorpci kosti. Dalším navrženým mechanismem pro zvýšení kostní resorpcí u IBD jsou změny aktivátoru receptoru ligandu jaderného faktoru κ B (RANKL) a osteoprotegerinu (OPG); oba jsou posledním regulačním krokem při osteoklastogenezi. Je zajímavé, že koncentrace OPG na rozdíl od koncentrace RANKL jsou v séru pacientů s IBD zvýšeny a nepřímo korelují s nízkým BMD (41). Výzkum za poslední desetiletí ukázal, jak osteocyty, kostní buňky vložené do kostní matrix, jsou kritickými regulátory faktorů uvolňujících kostní metabolismus ovlivňujících vývoj a působení osteoblastů i osteoklastů (45). Sklerostin, protein osteocytu, který inhibuje signální dráhu Wnt/ β -kateninu v os-

teoblastech, je upregulován TNF α (46), což naznačuje potenciálně významnou vazbu mezi zánětem a funkcí osteocytů.

U aktivních pacientů s IBD jsou běžné nutriční nedostatky. Na zhoršení kostního onemocnění u IBD se podílejí 3 specifické živiny: vápník, vitamin D a vitamin K. Dále sem můžeme zařadit fosfor, hořčík a dokonce i celkový příjem proteinů (47). K udržení normálního zdraví kostí je potřeba adekvátního příjmu a vstřebávání vápníku a fosforu ve stravě. Změny v příjmu nebo absorpci mohou vést k minerálním deficitům a sekundárním hormonálním reakcím, jako sekundární hyperparatyreóza a zvýšená kostní ztráta. Pacienti s IBD mohou mít nižší příjem mléčných potravin z důvodu laktózy intolerance (48). Snižování absorpcí vápníku může být způsobeno nedostatkem vitamínu D, abnormalitami sliznice nebo z důvodu krátkého střeva po předchozí chirurgické operaci. Mohou se objevit dva procesy: pasivní absorpce, která je důležitější při vysokém příjmu vápníku ve stravě, a aktivní proces závislý na vitamínu D, který je významnější u sníženého příjmu. Aktivní transport vápníku probíhá většinou proximálně, v duodenu a proximálním jejunu. Pasivní difuze paracelulární cestou probíhá v celém tenkém střevě. Tato anatomická lokalizace může pomoci vysvětlit interindividuální variabilitu absorpcí vápníku závislé na příjmu vápníku, stavu vitamínu D a lokalizaci onemocnění (26).

Sérové hladiny fosforu jsou obvykle u pacientů s IBD v normě. Novější porozumění roli FGF-23 na absorpci fosforu ve střevě, renální regulace zacházení s fosforem a produkce 1,25 (OH) $_2$ D může umožnit sofistikovanější analýzu vlivu fosforu na zdraví kostí u pacientů s IBD (49).

Vitamin K zahrnující skupinu sloučenin včetně fylochinonu (vitamin K1) a menachinonu (vitamin K2) je potřebný k odpovídající γ -karboxylaci cílových proteinů, nazývané Gla proteiny (50). Nejznámější jsou faktory srážení, ale kost obsahuje 3 potenciální cíle vitamínu K: osteokalcin, matrix Gla proteinu a periostin. Osteokalcin, který je produkován osteoblasty, je prostudován nejlépe. γ -karboxylace osteokalcinu zlepšuje mineralizaci kosti. U pacientů s CD byla zaznamenána nízká hladina vitamínu K a zvýšená hladina subkarboxylovaného osteokalcinu (51). Nedostatek vitamínu K může být způsoben malabsorpcí nebo v důsledku změny střevní flóry. Existuje několik prospektivních studií vlivu suplementace vitamínu K na kostní denzitu (BMD) nebo riziku zlomenin (52), ale neexistují žádné publikované kontrolované studie u pacientů s IBD.

Léky běžně používané u gastroenterologických pacientů, které mohou ovlivnit zdraví kostí, jsou GCS a inhibitory protonové pumpy (53). GCS má mnoho účinků, přímých i nepřímých, na zdraví kostí (54). Nejdůležitějším se zdá být přímý účinek na remodelaci kostí zvýšením RANKL a snížením OPG (55). To lze pozorovat i při nízkých dávkách (< 10 mg prednisonu za den), což vede k akcelerované osteoklastické aktivitě, která je dále zvyšována supresí osteoblastů s následnou celkovou ztrátou kostní denzitou (26). Navíc kortikoidy inhibují absorpci vápníku ze střeva, zvyšují vylučování vápníku močí, což má za následek zvýšení hladiny parathormonu. Glukokortikoidy také mohou snižovat sekreci hypofyzárních gonadotropinů a pohlavních hormonů, čímž podporují kostní resorpci (56). Vyšší dávka a delší trvání užívání GCS zvyšuje riziko úbytku kostní hmoty a zlomenin. Dobrou zprávou je, že omezení GCS na maximálně 3 měsíce může umožnit obnovu hustoty kostí do normálu. Delší užívání vede k ireverzibilnímu úbytku kostí.

Nedávné studie poukázaly na asociaci mezi použitím inhibitorů protonové pumpy a zlomeninami kyčle. I když ne všechny studie ukazují jasné spojení (57), většina důkazů ukazuje mírné zvýšení prevalence osteoporózy a zlomenin u dlouhodobých uživatelů inhibitorů protonové pumpy (58). Běžně předpokládaný mechanismus, tedy snížená absorpce vápníku v důsledku nedostatečné tvorby žaludeční kyseliny, pravděpodobně není správný (59) a mechanismus tak zůstává nejasný.

LITERATURA

- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental issues. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307–317.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2–6.
- Loftus jr. EV. Osteoporosis and Inflammatory Bowel Disease. *Healio Rheumatology* 2017. Available from WWW: < <https://www.healio.com/rheumatology/osteoarthritis-and-bone-disorders/news/print/healio-rheumatology/%7B9391f09f-6b83-40dc-a913-080747d434e0%7D/osteoporosis-and-inflammatory-bowel-disease>>
- Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenter Hepatol* 2010; 6: 506–517.
- Bischoff SC, Herrmann A, Göke M, et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1157–1163.
- Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2: (Suppl. 1): S73–S80.
- Sugimoto K, Ikeya K, et al. An increased serum N-terminal telopeptide of type I collagen, a biochemical marker of increased bone resorption, is associated with infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 99–106
- Metzger CE, Narayanan A, Zawieja DC, et al. Inflammatory Bowel Disease in a Rodent Model Alters Osteocyte Protein Levels Controlling Bone Turnover. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 802–813.
- Tilg H, Moschen AR, Kaser A, et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008; 57: 684–694.
- Targownik LE, Leslie WD, Carr R, et al. Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 356–363.
- Hidalgo DF, Boonpheng B, Phemister J, et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. *Cureus* 2019; 11: e5810.
- Lewiecki EM, Borges JL. Bone density testing in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 586–595.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
- Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1065–1072.
- Eastell R, Mallinak N, Weiss S, et al. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 594–598.
- Szulc P, Meunier PJ. Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet* 2001; 357: 1995–1996.
- Miheller P, Muzes G, Hritz I, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1656–1662.
- Leichtmann GA, Bengoa JM, Bolt MJ, et al. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 548–552.
- Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 410–415.
- Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228–233.
- van Bodegraven AA, et al. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut* 2014; 63: 1424–1430.
- Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 32–44.

Zdá se, že anti-TNF zlepšuje BMD u pacientů s IBD jak přímým příznivým účinkem na kostní metabolismus, tak zlepšením základního zánětlivého procesu ve střevě. Je potřeba určit, zda jiné přípravky biologické léčby, které jsou nyní k dispozici pro léčbu IBD, jako je vedolizumab nebo ustekinumab, mají nějaký vliv na metabolismus kostí (60).

Práce byla podpořena grantem LF OU SGS02/LF/2018-2019.

- Redlich K, Smolen J. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 234–250.
- Katz S, Weinerman S. The elderly inflammatory bowel disease patient and osteoporosis. *Aging Health* 2012; 8: 31–42.
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359–367.
- Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2122–2126.
- Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 2000; 141: 3956–3964.
- Azuma Y, Kaji K, Katogi R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem* 2000; 275: 4858–4864.
- Kaji K, Katogi R, Azuma Y, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1593–1599.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516–518.
- Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 222–231.
- Fernandez-Martin JL, Kurian S, Farmer P, et al. Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid-X receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141: 65–72.
- Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, et al. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclasts formation in vitro. *J Immunol* 2001; 166: 4915–4921.
- Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 1999; 163: 143–147.
- Quinn JM, Itoh K, Udagawa N, et al. Transforming growth factor beta affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1787–1794.
- Tauseef A, Lam D, Bronze M, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599–604.
- Łodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 317–338.
- Krela-Kaźmierczak I, Wysocka E, Szymczak A, et al. Osteoprotegerin, s-RANKL, and selected interleukins in the pathology of bone metabolism in patients with Crohn's disease. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 30–34.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005; 54: 479–487.
- Agrawal M, Arora S, Li J, et al. Bone, inflammation, and inflammatory bowel disease. *Curr Osteoporosis Rep* 2011; 9: 251–257.
- Geginat J, Larghi P, Paroni M, et al. The light and the dark sides of Interleukin – 10 in immune – mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 30: 87–93.
- Evans KE, Fox SW. Interleukin – 10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. *BMC Cell Biol* 2007; 8: 4.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 229–238.
- Baek K, Hwang HR, Park HJ, et al. TNF- α upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high – fat diet. *Cell Physiol* 2014; 229: 640–650.
- Ghishan FK, Kiela P. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G191–G201.
- DiStefano M, Veneto G, Malservigli S, et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793–1799.
- Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 611–619.
- Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Ann Rev Nutr* 2009; 28: 88–110.
- Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011; 27: 1023–1028.
- Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–134.
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123: 877–884.

54. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 32: 733–757.
55. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–1328.
56. Tan B, Li P, Lv H, et al. Vitamin D and BMD in Chinese IBD patients. *Journal of Digestive Diseases* 2014; 15: 116–123.
57. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896–904.
58. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209–1218.
59. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 786–795.
60. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1908–1925.

Etické konotace léčby onemocnění covid-19

Anetta Jedličková

Fakulta humanitních studií, Univerzita Karlova (FHS UK)

Současná situace pandemie nemoci covid-19 přinesla odborné i laické veřejnosti zcela nové výzvy a s nimi celou řadu nových problémů, s nimiž se musí společnost vypořádat. Jednu ze skupin nových výzev představují bezpochyby otázky etické povahy. Pro lékaře v každodenní praxi je důležité uvědomit si, jak významnou roli během epidemie či pandemie hrají právě etické aspekty. Článek si v jednotlivých částech klade za cíl obeznámit lékaře s etickými principy obecně, s jejich specifiky a aplikací v průběhu infekčních onemocnění a s hlavními etickými aspekty léčby onemocnění covid-19 během pandemie. Jedním z nejvýznamnějších témat diskuze odborné veřejnosti, která probíhá v souvislosti s přípravou doporučení pro alokaci vzácných zdrojů při poskytování zdravotních služeb během pandemie covid-19, je zejména alokace vzácných zdrojů na základě věku a diskriminace. Záměrem článku je pomoci zdravotníkům plnit si své povinnosti při poskytování zdravotní péče profesionálním a spravedlivým způsobem, který zároveň není v rozporu s žádnými zákonnými povinnostmi.

Klíčová slova: alokace vzácných zdrojů, covid-19, diskriminace na základě věku, etické aspekty, etická dilemata, etické principy, lékařská etika.

Ethical connotations of the treatment of COVID-19 disease

The current situation of the COVID-19 pandemic has brought entirely new challenges to the health care professionals as well as to the general public, and together with them a number of new problems that the society needs to deal with. One of the groups of new challenges are undoubtedly ethical issues. For physicians in their daily practice, it is important to realize the significant role of ethical aspects during an epidemic or pandemic. The article aims to acquaint health care professionals with ethical principles in general, with their distinctiveness and application in the course of infectious diseases, and with the main ethical aspects of the COVID-19 treatment during the pandemic. One of the most important topics of the subject-matter experts' discussions, which took place in connection with preparation of recommendations for the allocation criteria of scarce resources in the provision of health care services in the context of the COVID-19 pandemic, is particularly the allocation of scarce resources based on age and discrimination. The intention of the article is to support healthcare professionals to fulfil their responsibilities in providing health care services in a professional and equitable way that does not conflict with any legal obligations.

Key words: age discrimination, allocation of scarce resources, COVID-19, ethical aspects, ethical dilemmas, ethical principles, medical ethics.

Etické principy lékařské praxe a klinické rozhodování obecně

Úspěšná léčba každého onemocnění vyžaduje fungující vztah mezi lékařem a pacientem. V současné době jde o vztah založený na partnerském, nikoli paternalistickém přístupu. Jde o vztah, který lékaři umožní kompetentní odbornou péči podloženou nejen odbornými znalostmi, ale také na základě odpovědné etické rozvahy. Vždy se jedná o oboustrannou spolupráci v úsilí dosáhnout adekvátních

terapeutických cílů. Nezpochybnitelný etický rozměr obsahuje každý vzájemný kontakt lékaře a pacienta, ať už mezi nimi vznikl vztah více či méně kvalitní. Lékař z podstaty svého povolání pacientovi pomáhá, léčí jeho nemoci, usiluje o jeho prospěch a dobro. Tím se naplňuje **první etický princip v klinické medicíně, a to beneficence**. V některých případech je však terapeutický vztah mezi lékařem a pacientem narušen, a to z objektivních či subjektivních důvodů. Jako příklad lze uvést terapii nevhodnou pro jistý typ pacientů, odmítnutí léčby pacientem či

nehrazení léčby ze zdravotního pojištění. Nastává konflikt při vedení odpovědné etické rozvahy lékaře, který se snaží pomoci, jeho odborné kompetence nalezly příslušné terapeutické řešení jak pacientovi prospět, avšak z určitého důvodu nemůže daným způsobem terapeuticky postupovat, přestože by chtěl. Nemůže pomoci, nemůže konat dobro. V takových klinických případech je jistě významný **druhý etický princip lékařské praxe – nonmaleficence**, tedy zejména v žádném případě pacientovi neuškodit, minimalizovat riziko zhoršení jeho zdravotního stavu a nezpůsobit mu svým konáním úmyslnou újmu.

Neméně důležitou roli hraje taktéž **třetí etický princip, tj. princip respektu k autonomii pacienta**, a to především k preferencím pacienta. Je nutné si uvědomit, že preference pacienta se často liší od preferencí lékaře a reflektují vnitřní hodnoty pacienta, sledují jeho vůli a cíle. Může docházet k etickému konfliktu mezi povinností lékaře provést terapeutickou intervenci, kterou se snaží o zlepšení zdravotního stavu pacienta (princip beneficence), a požadavkem principu respektu k autonomii pacienta. Při konfliktu těchto dvou etických principů je významnější princip respektu k autonomii pacienta.

Pro každého lékaře jsou však nejobtížnější situace, v nichž kromě diagnostické a terapeutické rozvahy musí vést kvalifikovanou etickou rozvahu a náležitě rozhodnout pro alokaci adekvátní terapie při omezených zdrojích léčby. Musí rozhodovat spravedlivě, chránit vulnerabilní skupiny pacientů a žádného pacienta při spravedlivému rozdělování výhod nesmí diskriminovat. V těchto případech se uplatňuje **čtvrtý etický princip – princip spravedlnosti**. V každé jednotlivé situaci však musí lékař provést důkladnou etickou rozvahu, individuálně posoudit všechny informace, které má k dispozici, a zvážit konkrétní okolnosti v návaznosti na etické principy, z nichž při svém rozhodování vychází.

Je třeba mít na paměti, že všechny čtyři etické principy se při kvalifikovaném etickém rozhodování uplatňují současně a vždy je nutné individuálně posoudit risk a benefit konkrétního terapeutického postupu ve spojitosti s cílem terapeutické intervence, s posouzením kvality následného života pacienta a v neposlední řadě také s respektem k jeho preferencím. Přestože terapeutická intervence by z pohledu lékaře mohla přinést výrazný benefit, pacient má právo na své svobodné rozhodnutí intervenci odmítnout. Je to právě pacient, který bude případná rizika terapeutické intervence nést, a míra možných rizik může být pro pacienta nepřijatelná. Preference pacienta a hodnocení následné kvality života tak představují významné etické aspekty při vedení terapeutické rozvahy.

Posouzení poměru risk/benefit, zvažování terapeutického cíle a hodnocení kvality následného života se tedy může významně lišit ze subjektivních pohledů obou zúčastněných stran, tj. lékaře a pacienta. Z tohoto důvodu je velmi důležité, aby si pacient a lékař vzájemně naslouchali, aby kvalita jejich vztahu byla založena na kooperativním modelu. Pacient nemá stejné odborné znalosti o své nemoci (nejedná-li se o pacienta lékaře) či zkušenosti s jejím průběhem a prognózou. Lékař je tedy tou odpovědnou osobou, která má etickou povinnost informovat svého pacienta o nemoci takovým způsobem, aby pacient adekvátně porozuměl nejen terapeutickému cíli příslušné léčebné intervence a poměru risk/benefit, který nabízená terapie přináší, ale aby měl rovněž jasnou představu o případné kvalitě následného života, tedy o možných

budoucích obtížích a důsledcích nabízené terapie. Pacientovi musí být ponechána svoboda rozhodnutí se zamýšlenou léčbou souhlasit nebo ji odmítnout, avšak promyšlenému rozhodnutí musí vždy předcházet správné pochopení relevantních informací. Přiměřené poskytování informací musí být striktně individualizováno, musí respektovat nejen intelektuální schopnosti pacienta, ale také jeho momentální stav, který může být zásadně ovlivněn bolestmi, úzkostmi, obavami či strachem, vyžaduje tedy citlivou aplikaci etického principu respektu k autonomii pacienta již při poskytování informací.

Je rovněž důležité uvědomit si, že také preference pacientů, kteří se z jakéhokoli důvodu nejsou schopni momentálně rozhodovat o příslušné terapeutické intervenci, jsou zásadní (nejde-li o situace, ve kterých lze péči poskytnout bez souhlasu pacienta). První alternativní možností je účelné pátrání, zda se pacient ke své případné léčbě předem nevyjádřil. Tento postup je právně podložen Úmluvou na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (Úmluva o lidských právech a biomedicíně) a českým právním řádem:

- Článek 9 Úmluvy o lidských právech a biomedicíně pojednává o dříve vysloveném přání: „*Bude brán zřetel na dříve vyslovená přání pacienta ohledně lékařského zákroku, pokud pacient v době zákroku není ve stavu, kdy může vyjádřit své přání*“ (1)
- V § 36 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) je v souladu s Úmluvou o lidských právech a biomedicíně uvedeno: „*Pacient může pro případ, kdy by se dostal do takového zdravotního stavu, ve kterém nebude schopen vyslovit souhlas nebo nesouhlas s poskytnutím zdravotních služeb a způsobem jejich poskytnutí, tento souhlas nebo nesouhlas předem vyslovit (dále jen „dříve vyslovené přání“)*“ (2)

Další možností je udělení zástupného souhlasu. Také tato možnost je právně podložena:

- Článek 6 odst. 3 Úmluvy o lidských právech a biomedicíně pojednává o udělení zástupného souhlasu: „*Pokud podle platného práva dospělá osoba není schopna dát souhlas se zákrokem z důvodu duševního postižení, nemoci nebo z podobných důvodů, lze zákrok provést pouze se souhlasem jejího zákonného zástupce nebo příslušného orgánu nebo osoby či instituce zmocněných zákonem. Dle možnosti se dotčená osoba zúčastní udělení zástupného souhlasu*“ (1)
- V § 34 odst. 7 zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách je uvedeno: „*Jestliže pacient nemůže s ohledem na svůj zdravotní stav vyslovit souhlas s poskytováním zdravotních služeb, a nejde-li o zdravotní služby, které lze poskytnout bez souhlasu, vyžaduje se souhlas osoby určené pacientem...*“ (2)

Rozhodnutí osoby určené pacientem nebo relevantní osoby podle pořadí uvedeném v zákoně, případně zákonného zástupce však musí být v souladu s preferencemi pacienta. Nejsou-li tyto preference známy, musí osoba, která uděluje zástupný souhlas, rozhodovat ve shodě s konceptem nejlepšího zájmu dotčené osoby (pacienta), jako je například zachování nebo obnovení životních funkcí, tišení bolesti, obnovení zdraví apod.

Na druhé straně je však nutné připomenout, že preference a přání pacientů, tedy respekt k jejich autonomii, mají taktéž své hranice. Při terapeutické rozvaze musí lékař sledovat nejen preference pacienta, ale především možnosti dosažení terapeutického cíle. Jestliže chování nebo požadavky pacienta nejsou v souladu s očekávaným terapeutickým cílem, lékař není eticky i právně povinen poskytnout pacientem požadovaný terapeutický postup a péči (např. nespolupracující pacient, který úmyslně a soustavně nedodrží navržený individuální léčebný postup, či kontraindikovaná léčba). Rovněž nelze respektovat neetická přání a preference pacientů (např. postupy, jejichž výsledkem by mohlo být aktivní způsobení smrti, ohrožení jiných osob, zásadní omezování práv ostatních pacientů, falšování lékařských zpráv apod.)

Etické principy v léčbě infekčních nemocí

Jak již bylo uvedeno, při terapeutické rozvaze se uplatňují všechny čtyři etické principy současně. Léčba infekčních nemocí sice přináší jistá specifika, v obecné rovině však platí vše, co bylo uvedeno výše. Navíc však vyvstává riziko přenosu infekčního onemocnění, a to jednak mezi pacienty, jednak mezi pacientem a lékařem. Lékař z povahy svého povolání musí klást nejlepší zájem pacienta před svůj vlastní nejlepší zájem a léčit také pacienty s infekčními nemocemi. V této souvislosti hrají důležitou roli účinná preventivní hygienická a protiepidemická opatření k předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění, aby lékař dostatečně chránil své zdraví i zdraví svých nejbližších, kolegů či dalších pacientů. U nás máme efektivní opatření velmi dobře nastavena a lékaři považují za samozřejmost používání rozličných ochranných pomůcek a respektování dalších opatření k zamezení šíření infekčních onemocnění.

Na prevenci šíření infekčních nemocí myslí rovněž naše legislativa; například v § 47 odst. 4 zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách je uvedeno: „Poskytovatel lůžkové péče je povinen v rámci prevence a kontroly infekcí zpracovat program pro prevenci a kontrolu infekcí spojených se zdravotní péčí a zajistit jeho činnost.“ (2) Dalším příkladem je § 53 odst. 1 zákona č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, který stanovuje povinnosti osob s nakažou vyvolanou virem lidského imunodeficitu, osob vylučujících choroboplodné zárodky břišního tyfu a paratyfu a osob s chronickým onemocněním virovým zánětem jater B a C. Případně uveďme také § 62 odst. 1 téhož zákona, který stanovuje pro osoby poskytující péči včetně poskytovatelů zdravotních služeb povinnost zavést opatření k zamezení šíření onemocnění (3).

V souvislosti s etickými principy však musí mít ošetřující lékař neustále na paměti, že nelze-li uplatnit první etický princip, tj. princip beneficence, a pacienta nelze uzdravit kauzální léčbou nebo mu zásadně pomoci symptomatickou léčbou, uplatní se druhý etický princip – princip nonmaleficence, tj. minimalizování rizika zhoršení zdravotního stavu pacienta. Také je nutné uvědomit si, že při konfliktu etických principů hraje sice významnou roli třetí etický princip, a to princip respektu k autonomii pacienta, v případě infekčních nemocí je však podstatně redukován právními předpisy a povinnostmi pacienta i lékaře. Podle povahy infekčního onemocnění je například pacient s infekčním onemocněním podle v § 64 zákona č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného

zdraví a o změně některých souvisejících zákonů povinen podrobit se izolaci, podání specifických imunologických preparátů nebo antiinfektiv, potřebnému laboratornímu vyšetření, lékařské prohlídce a karanténním opatřením. K ochraně před vznikem a šířením infekčních onemocnění a k omezení jejich výskytu je pacient povinen podrobit se také léčení infekčního onemocnění (§ 70 odst. 1 téhož zákona) (3).

Kvalifikovaná etická rozvaha je vždy nutná při rozhodování o alokaci adekvátní terapie u více pacientů při omezených či vzácných zdrojích léčby. V těchto případech se uplatňuje čtvrtý etický princip – princip spravedlnosti, o němž více pojednává následující odstavec o etických aspektech léčby onemocnění covid-19.

Etické konotace při léčbě onemocnění covid-19

Pro paliativní postupy léčby onemocnění covid-19 vydala Česká společnost paliativní medicíny České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČSPM ČLS JEP) dokument s názvem *Paliativní krizový management symptomů (nejen) u covid-19* (4), v němž najdou příslušní ošetřující lékaři přesně specifikovaná doporučení paliativní léčby.

Současná pandemie onemocnění covid-19 je celospolečenským a celosvětovým tématem, které však mezi jiným přináší rovněž celou řadu etických otázek, s kterými je nutné počítat a najít na ně správné odpovědi. Jako jedno z nejdůležitějších etických témat během tzv. první vlny pandemie, které jsme mohli sledovat téměř v on-line přenosu například z Itálie ale i dalších zemí, připomeňme alokaci vzácných zdrojů. V každém odvětví, zdravotnictví nevyjímaje, najdeme rozpor mezi omezeností ekonomických zdrojů a neomezeností lidských potřeb či přání, který ve většině případů v praxi znamená, že disponibilní zdroje neodpovídají skutečným potřebám. V době epidemie či pandemie dochází často k situacím, v nichž se běžné prostředky terapeutické intervence stávají vzácným zdrojem, a vznikají tak ještě častěji než v obvyklém neepidemickém režimu zcela nová etická dilemata. Lékař při svém etickém úsudku a zejména rozhodnutí, které v každodenní praxi často probíhá v objektivní medicínské nejistotě, musí za každých okolností vycházet z etických principů lékařské praxe, zároveň se však při nedostatku vzácných terapeutických zdrojů může dostat do situací, v nichž musí v časové tísní volit jejich optimální alokaci mezi více pacienty, a za svou volbu je zároveň odborně, právně i morálně odpovědný. V takových eticky dilematických situacích musí být lékař schopen vést kromě odborné terapeutické rozvahy také kvalifikovanou etickou rozvahu a v souladu s etickými profesními standardy kompetentně rozhodnout o vhodném terapeutickém postupu pro každého pacienta. Výše popsané základní principy lékařské etiky při rozhodování určitě napomáhají, neposkytují však lékařům předem stanovený jednoznačný postup, aby ve svém rozhodnutí nepochybil. Všechna rozhodnutí lékaře musí být nejen eticky zdůvodnitelná, ale také v souladu s právními předpisy. V březnu 2020 vypracovali autoři D. Černý, A. Doležal a T. Doležal z Kabinetu zdravotnického práva a bioetiky Ústavu státu a práva Akademie věd České republiky (AV ČR) dokument s názvem *Etická a právní východiska pro tvorbu doporučení k rozhodování o alokaci vzácných zdrojů při poskytování zdravotních služeb v rámci pandemie covid-19* (5). Obsah dokumentu vyvolal čilou diskuzi na odborné úrovni a dodnes se setkáváme s růzností expertních pohledů na diskriminační

rozhodování při alokaci vzácných zdrojů na základě věku, které může nepochybně přinášet rozporné názory.

Autoři v dokumentu specifikovali následující **čtyři principy alokace vzácných zdrojů**, jimiž doporučují nahradit čtyři principy lékařské etiky. (Domnívám se, že je zde slovo „nahradit“ poněkud nešťastně zvoleno.) Specifikované principy se shodují s etickými aspekty pro rozhodování uvedenými v tabulce 1 doporučení vydaném World Health Organization (WHO) s názvem *Ethics and COVID-19: resource allocation and priority-setting* (6).

1. **Princip maximalizace užítka dosažitelného prostřednictvím vzácných zdrojů** (jako specifikace principů beneficence a non-maleficence). Pro současnou pandemii je užitek podle autorů definován počtem zachráněných životů (5).
2. **Férovost** (specifikuje princip spravedlnosti; jedná se o zachování rovného přístupu mezi pacienty). Autoři v této souvislosti doporučují, aby se u pacientů ze stejné vulnerabilní skupiny a se stejnou prognózou rozhodovalo losem, a upozorňují, že podle některých autorů mohou mít jiné formy rozhodování (first-come, first-served) negativní důsledky, např. „*srocování lidí v nemocnicích, diskriminace těch, kteří bydlí ve větší vzdálenosti od nemocnice, či poskytnutí léčby pacientům s horší prognózou na úkor těch s lepší, kteří však onemocněli později*“ (5) Pro úplnost dodejme, že WHO ve svém doporučení v příslušném odstavci (Equality) uvádí kromě randomizačního náhodného rozhodování také možnost rozdělování využitím systému first-come, first-served (6).
3. **Podpora těch, kteří pomáhají druhým**. Autoři jej hodnotí jako praktický způsob respektování prvního principu a dodávají, že „*zdravotničtí pracovníci a ti, kteří jsou nezbytní pro fungování společnosti jsou upřednostňováni*“ (5).
4. **Upřednostňování pacientů, kteří jsou na tom nejhůře**. V souvislosti s tímto principem autoři uvádějí, „*že přednost by měli dostávat ti, kteří jsou nejvíce nemocní, ale mají reálnou naději na přežití, nebo ti, kteří by v případě smrti prožili jen krátký život (mladí pacienti)*“. Zároveň dodávají, že „*tento princip je ovšem třeba interpretovat ve světle předchozích pravidel; pokud tedy je prognóza nemocnějšího pacienta špatná a ventilátor (plicní ventilátor, pozn. autorky) by zachránil život pacienta s lepší prognózou, měl by dostat tento pacient přednost*“ (5) V této souvislosti je nutné uvést, že v doporučení WHO není v příslušném odstavci (Prioritize the worst off) uvedena žádná prioritizace podle věku. Naopak, hned na první stránce dokumentu WHO je jednoznačně upozornění, že vzhledem k tomu, že tato pandemie má významný dopad hlavně na pacienty vyššího věku, mohlo by při určování priorit pro alokaci vzácných zdrojů docházet k nevhodnému použití pokynů k třídění (triáži) pacientů na základě věkového omezení, které vede k upozadění nebo vyloučení starších pacientů z léčby (6).

Jako odborník v oboru aplikovaná etika se osobně se přikláním k názoru, že navrhované čtyři principy alokace vzácných zdrojů by neměly nahradit čtyři základní etické principy lékařské praxe ani je nijak upravovat či transformovat, protože stávající etické principy lékařské praxe svou podstatou (tj. aplikací zásad jako jsou prospěšnost, rovnost,

spravedlnost, autonomie) vystihují také etická dilemata během pandemií. Některé praktické aspekty by je však v případě potřeby mohly vhodně doplnit, avšak pouze při souběžném striktním dodržování všech právních předpisů. Samotné doporučení odborníků totiž nikterak nezabavuje lékaře odpovědnosti za porušení zákonné povinnosti. Jakékoli omezení platnosti základního práva na bezplatnou zdravotní péči a na zdravotní pomůcky podle článku 31 Listiny základních práv a svobod může být uskutečněno pouze na základě příslušného zákona, v případě nutnosti v čase pandemie také například prostřednictvím vládního usnesení o krizových opatřeních, v němž by byla pravidla pro alokaci vzácných zdrojů specifikována, aby byla následně pro lékaře závazná a aplikovatelná.

Je určitě prospěšné, že v následné publikaci s názvem *Vítězové a poražení: Právní a etické problémy současné koronakrizy*, kterou připravil kolektiv autorů z Ústavu státu a práva AV ČR (M. Šejvl, P. Agha, T. Sobek et al.), vysvětluje D. Černý, jeden z autorů původního dokumentu etických a právních východisek pro tvorbu doporučení k rozhodování o alokaci vzácných zdrojů, problematiku případné věkové diskriminace podrobněji (7). Vzájemné sdílení argumentů a konfrontace odborných názorů mezi specialisty je velmi důležité pro správné vytvoření jakéhokoli doporučení, pravidla, povinnosti či zákona. Právník O. Dostál, který se specializuje na zdravotnické právo, v této souvislosti uvádí: „*Žádné doporučení etiků nemůže zrušit zákonná práva pacienta*.“ (8) K tomu dodejme, že ani zákonné povinnosti lékaře. V § 48 odst. 3 zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách je uvedeno, že „*Poskytovatel nesmí odmítnout přijetí pacienta do péče (...) jde-li o pacienta, kterému je třeba poskytnout neodkladnou péči...*“ (2) O. Dostál k této problematice dodává, že: „*Není tedy možné, aby lékař nepřidělil ventilátor pacientovi, který jej potřebuje, jen proto, že si ten ventilátor chce nechat v zásobě pro někoho nadějnějšího. Takové odmítnutí péče by bylo nejen přestupkem proti tomuto zákonu, ale potenciálně i trestným činem*.“ (8) A dále pokračuje, že: „*Zákon o zdravotních službách nestanoví rozdílná práva pro kategorie „mladší pacient“ a „starší pacient“, stejná práva má každý pacient. Pokud by lékař prokazatelně upřednostnil pacienta na základě věku, přidá k ostatním porušením práva ještě zakázanou diskriminaci*.“ (8) Zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách v § 48 odst. 2, který specifikuje případy ukončení léčby pacienta, jednoznačně uvádí, že „*ukončením péče nesmí dojít k bezprostřednímu ohrožení života nebo vážnému poškození zdraví pacienta*.“ (2) O. Dostál k tomu dále uvádí, že: „*Ukončit ventilační podporu u pacienta, který z ní má medicínský přínos, u kterého jde o péči lege artis, nota bene péči život zachraňující, jenom proto, že do nemocnice doputoval mladší jedinec, lékař nesmí – ledaže by s tím shodou okolností dospělý, svéprávný a velmi altruistický pacient sám souhlasil. Takový souhlas by nemohli dát příbuzní – opatrovníci či zákonní zástupci pacienta momentálně bezvědomého, i kdyby náhodou chtěli, protože jim zákon povoluje činit právní úkony pouze v zájmu zastoupeného, mezi které zajisté nepatří rozhodnutí, že u něj má být ukončena ventilační podpora*.“ (8)

Závěr

Za všech okolností je nutné při vedení kvalifikované etické rozvahy vidět pacienta jako člověka, kterému chceme (a také jsme povinni) léčbou pomoci. Při odpovědném rozhodování o alokaci vzácných

zdrojů je z etického pohledu důležitý důraz na individuální prognózu a perspektivu každého pacienta, včetně těch, kteří patří do skupiny vyšší věkové kategorie. Žádné perspektivy nejsou malé či méně důležité a v žádném případě nesmí zůstat opomíjeny. Z těchto důvodů je při určování priority léčby pacientů nutné cíleně předcházet jakémukoli diskriminačnímu rozhodování, včetně diskriminace na základě věku, a terapie musí být prováděna podle etického principu spravedlnosti ve spojitosti se závažností zdravotního stavu pacientů. Nicméně je potěšující, že k podobnému závažnému a problematickému rozhodování dosud nemuselo v souvislosti s onemocněním covid-19 u nás docházet, a budeme věřit, že ani v budoucnu docházet nebude. Opět závěrem zdůrazníme důležitost posouzení terapeutického cíle příslušné

léčebné intervence, poměru risk/benefit a kvality následného života každého pacienta.

Infekční nemoci doprovázely a budou doprovázet životy lidí nezávisle na naší vůli. Je potřeba, abychom se dostatečně věnovali podrobnému výzkumu infekčních agens (zejména těch s pandemickým potenciálem), vyvíjeli nejen potřebné diagnostické metody k jejich časné identifikaci, ale také účinné profylaktické metody a efektivní terapeutické postupy, abychom mohli boj s infekčními nemocemi úspěšně vyhrávat. V neposlední řadě je nutné věnovat se včas řešení etických aspektů, které vznikají v souvislosti s výskytem, šířením, diagnostikou, prevencí a léčbou infekčních onemocnění, abychom vždy mysleli na to nejdůležitější, o čem etika pojednává, a to na hledání nejlepšího řešení pro člověka.

LITERATURA

1. SDĚLENÍ Ministerstva zahraničních věcí č. 96/2001 Sb.m.s. [online]. [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: https://www.lkr.cz/doc/cms_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-bio-medicine-100419.pdf
2. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování. [online]. [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372>
3. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů. [online]. [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-258>
4. Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP. Paliativní krizový management symptomů (nejen) u covid-19. [online]. [cit. 2020-08-08]. Dostupné z: https://www.etikaepidemie.cz/files/ke-stazeni/cspm_1_krizovy_management_symptomu_kratka_a1.pdf
5. Černý D, Doležal A, Doležal T. Etická a právní východiska pro tvorbu doporučení k rozhodování o alokaci vzácných zdrojů při poskytování zdravotních služeb v rámci pandemie covid-19. [online]. [cit. 2020-08-08]. Dostupné z: https://www.etikaepidemie.cz/files/ke-stazeni/covid_19.pdf
6. World Health Organization. Ethics and COVID-19: resource allocation and priority-setting. [online]. [cit. 2020-08-10]. Dostupné z: <https://www.who.int/ethics/publications/ethics-covid-19-resource-allocation.pdf?ua=1>
7. Šejvl M, Agha P, Sobek T, et al. Vítězové a poražení: Právní a etické problémy současné koronakrizy. Ústav státu a práva AV ČR: Praha 2020: 58–84. ISBN 978–80–87439–45–6.
8. Dostál O. Právo: Sebrat ventilátor staršímu pacientovi a dát ho mladšímu by byl trestný čin. [online]. [cit. 2020-08-10]. Dostupné z: <http://blog.aktualne.cz/blogy/ondrej-dostal.php?itemid=36550>

Biomarkery pro neendoskopické vyšetření sliznice jícnu

Tereza Deissová^{1,2}, Zdeněk Kala³, Ondřej Slabý², Jiří Dolina⁴, Radek Kroupa⁴, Lumír Kunovský^{3,4},
Lydie Izakovičová Hollá^{1,5}, Petra Bořilová Linhartová^{1,5,6,7}

¹Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

²CEITEC MU Brno

³Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁴Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Stomatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁶Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁷Ústav lékařské genetiky LF MU Brno

Refluxní choroba jícnu (gastroesophageal reflux disease – GERD) je multifaktoriální onemocnění, na kterém se mimo jiné podílí i genetická predispozice jedince. Při diagnostice GERD a jejích komplikací, jako je Barrettův jícen (Barrett's esophagus – BE) a adenokarcinom jícnu (esophageal adenocarcinoma – EAC), jsou standardně využívány endoskopické metody a histologické vyšetření. Pro screening BE u osob se zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění i při sledování rozvoje dysplazie BE by vzorky jícnové sliznice mohly být odebrány pomocí novodobých neendoskopických postupů, kterými lze minimalizovat invazivnost zákroku a zlepšit compliance a adherenci pacientů k léčbě. Neendoskopicky odebraný vzorek sliznice jícnu je možné stejně jako vzorek získaný endoskopickou biopsií analyzovat jak imunohistochemickým vyšetřením, tak provést molekulárně biologickou analýzu na specifické biomarkery. Markery jako caudal type homeobox 2 (CDX2) a protein p53 již našly své uplatnění v diagnostice GERD, a proto se výzkum v posledních letech zaměřuje na identifikaci dalších biomarkerů, pomocí kterých by bylo možné spolehlivě predikovat vznik a rozvoj BE nebo EAC. Tento přehledový článek shrnuje informace o moderních neendoskopických metodách odběru vzorků sliznice jícnu a o biomarkerech, které byly v souvislosti s predikcí a diagnostikou BE a EAC studovány v neendoskopicky odebrané tkáni a mají potenciál pro využití v klinické praxi.

Klíčová slova: Barrettův jícen, adenokarcinom jícnu, biomarkery, Cytosponge™, EsoCheck, EsophaCaps™, miRNA, protein p53.

Biomarkers for non-endoscopic examination of esophageal mucosa

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a multifactorial disease; an individual's genetic predisposition may contribute to the development of this disorder. Endoscopic methods and histological examination are commonly used to diagnose GERD and its complications such as Barrett's esophagus (BE) and esophageal adenocarcinoma (EAC). For BE screening in high-risk individuals as well as monitoring the development of BE dysplasia, esophageal mucosa samples could be taken using modern non-endoscopic procedures to minimize invasiveness of the procedure and improve patient adherence and compliance with a treatment. Esophageal mucosa samples taken by non-endoscopic or endoscopic biopsy can be analyzed both by immunohistochemistry and molecular biology analysis for specific biomarkers. Markers such as caudal type homeobox 2 (CDX2) and protein p53 have found their use in GERD diagnosis, and therefore research in recent years has focused on identifying other biomarkers that could reliably predict the development and progression of BE or EAC. This review article summarizes information on modern non-endoscopic methods of sampling from the esophagus mucosa and biomarkers, which have been studied in connection with the prediction and diagnosis of BE and EAC and have a potential for the use in clinical practice.

Key words: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, biomarkers, Cytosponge™, EsoCheck, EsophaCaps™, miRNA, protein p53.

Úvod

Barrettův jícen (Barrett's esophagus – BE) vznikající v důsledku chronické refluxní choroby jícnu (gastroesophageal reflux disease – GERD) je stav, při kterém dochází v distální části jícnu k transformaci dlaždicového buněčného epitelu na cylindrický epitel s intestinální metaplazií. Onemocnění je standardně diagnostikováno na základě endoskopického vyšetření, bioptického odběru tkáně jícnu a nálezu metaplastického epitelu intestinálního typu při histologickém vyšetření (1).

BE bývá náhodně zachycen u přibližně 1,2–25 % osob se zcela chybějícími refluxními symptomy (s tzv. tichou GERD) (2). Přibližně 40 % pacientů s adenokarcinomem jícnu (esophageal adenocarcinoma – EAC) nemá v předchozí anamnéze nález symptomů GERD (1). Na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti BE lze charakterizovat 2 typy EAC, u téměř poloviny pacientů se EAC nevyskytuje v terénu intestinální metaplazie (3). Celopopulační screening, tak jak ho známe např. u kolorektálního karcinomu, by byl s ohledem na náklady a nízkou míru prevalence BE neefektivní. Avšak mohl by najít své uplatnění u jedinců s rizikovými faktory, mezi které patří: věk nad 50 let, mužské pohlaví, bílá rasa, intraabdominální obezita, chronické GERD symptomy, ale také pozitivní rodinná anamnéza BE nebo EAC u příbuzných prvního stupně (1, 4). Pacienti, kteří podstoupili jak endoskopii, tak neendoskopické vyšetření, uvedli, že vyšetření neendoskopickými metodami je rychlejší a komfortnější, což by mohlo přispět ke zlepšení compliance a adherence k léčbě u těch pacientů, kteří z endoskopického vyšetření mají obavy (5).

Včasné zachycení pacientů s dysplastickými a neoplastickými změnami je klíčové pro možnost jejich kurativního řešení (4). U pacientů s BE bez dysplastických změn (NDBE – non-dysplastic Barrett's esophagus) je endoskopie indikována jednou za 3–5 let, u dysplastických nálezů BE se intervaly zkracují (6), nicméně EAC se vyvine během sledování asi u 0,2–0,5 % pacientů s NDBE za rok (7).

Přestože standardní endoskopie a biopsie zůstávají nejdůležitějším nástrojem pro hodnocení onemocnění slizničních změn v jícnu, při screeningu BE by mohly být nahrazeny jednoduchými neendoskopickými metodami odběru vzorku, které mají lepší toleranci, a které lze

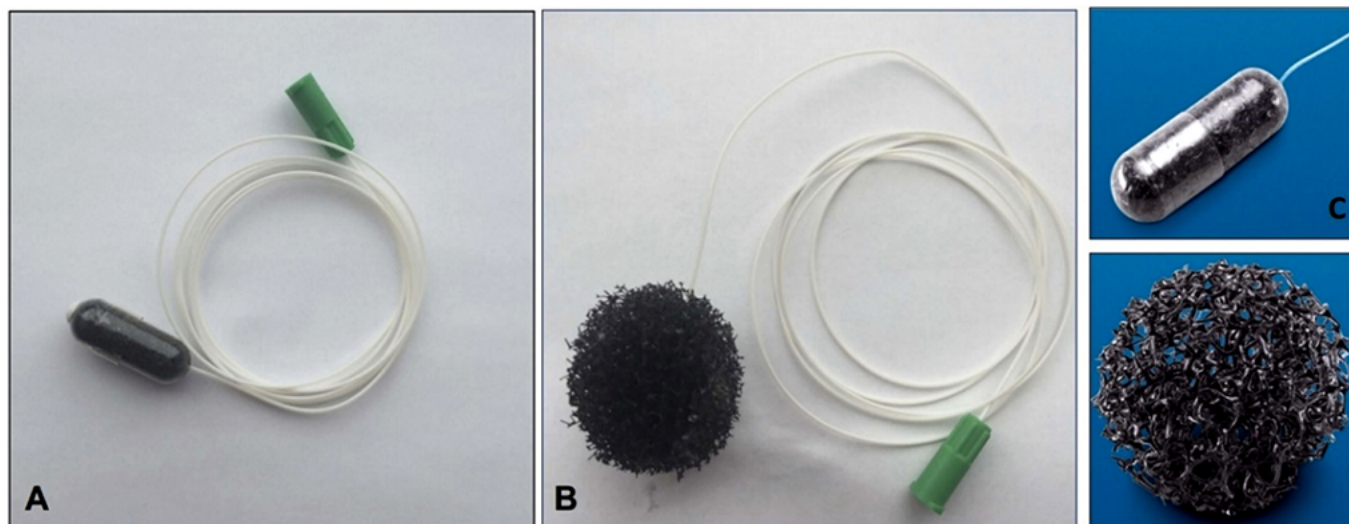
provádět v prostředí primární péče a při nižších časových nákladech. Stejně jako endoskopicky odebraná tkáň i tyto neendoskopicky získané vzorky mohou být analyzovány pomocí histologické a imunohistochemické (IHC) diagnostiky a molekulárně biologickými metodami (8, 9). Ačkoliv je endoskopický přístup při odběru vzorků vhodnější pro následnou histologickou analýzu (především cytologickou), tak u neendoskopických metod odběru vzorku je možnou předností to, že stěr obsahuje buňky z celé cirkumference distálního jícnu, čímž se šance na zjištění intestinální metaplazie zvyšuje.

Neendoskopické metody odběru vzorků sliznice jícnu

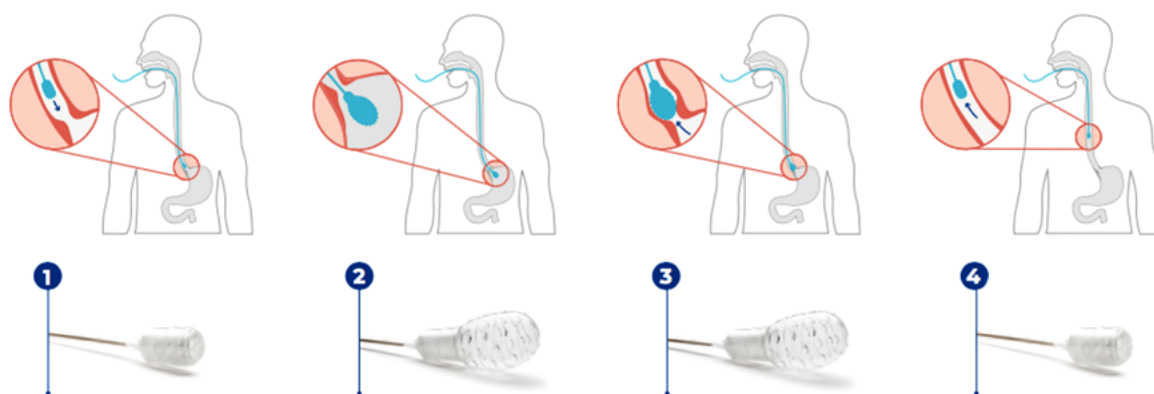
K neendoskopickému získání vzorku sliznice jícnu může být využit EsoPhaCaps™ (Capnostics LLC; Doylestown PA) nebo podobný systém Cytosponge™ (Medtronic GI Solutions) (10). V obou případech se jedná o malou houbičku uzavřenou v želatinové kapsli s navázaným vláknem (Obr. 1). Pacient si vloží kapsli do úst a spolkně ji při zapití vodou, přitom vlákno volně drží v ruce. Po 5 minutách se želatinová kapsle v žaludku rozpustí a uvolní se kulovitá polyuretanová houbička o průměru 3 cm. Pacientovi je pomocí spreje aplikováno lokální anestetikum (např. 1% lidokain) do dutiny ústní a následně je houbička pomocí vlákna vytažena. Po odběru je vlákno od houbičky odděleno a houbička s přilnutými povrchovými buňkami jícnu je umístěna do konzervační tekutiny (Cytolyt) pro následné zpracování. Pro cytopatologické a IHC vyšetření je třeba buněčnou suspenzi centrifugovat, buněčný pelet zafixovat resuspendací ve formalinu, opět centrifugovat a převést jej do parafinu. Parafinový bloček je následně nařezán, přenesen na sklíčko a nabarven standardním postupem hematoxylin-eozinem, nebo je zpracován pro IHC detekci vybraných proteinů (11). K detekci genetických biomarkerů pomocí molekulárně biologických přístupů (PCR nebo sekvenování nové generace – next generation sequencing – NGS) je třeba ze suspenze buněk izolovat RNA nebo DNA, a tu analyzovat (12, 13).

Další alternativu představuje EsoCheck (PAVmed Inc), který na rozdíl od předchozích dvou metod disponuje malým nafukovacím balonkem s hrubým povrchem a 68 cm dlouhým katétre, díky kterému může být

Obr. 1. EsoPhaCap™ s uzavřenou houbičkou (A), s extrahovanou houbičkou (B) (11), Cytosponge™ (C) (10)



Obr. 2. EsoCheck je spolknut (1), balónek je v žaludku nafouknut (2), pomocí orientačních značek na katetru je EsoCheck vytažen asi 5 cm proximálně od gastroezofageální junkce (3), balónek je vyfouknut pro zabránění kontaminace a vyjmut (4) (14)



balónek v žaludku nafouknut a opětovně vyfouknut asi 5 cm proximálně od gastroezofageální junkce, což výrazně snižuje riziko kontaminace vzorku během vyjmutí aparátu (Obr. 2) (14).

Tyto neendoskopické postupy odběru jícnové tkáně jsou kontraindikovány u pacientů s dysfagií, poruchami polykání, známými anatomickými abnormalitami jícnu a u pacientů užívajících antikoagulantia (10).

Slizniční (tkáňové) biomarkery pro Barrettův jícen

Analýzou vhodných biomarkerů ve sliznici jícnu je možné predikovat vznik a rozvoj BE i EAC. Pojmeme biomarker v souvislosti s tímto kontextem rozumíme indikátor, u kterého sledujeme jeho:

- i) genové alterace (mutace),
- ii) epigenetické modifikace (metylace, acetylace),

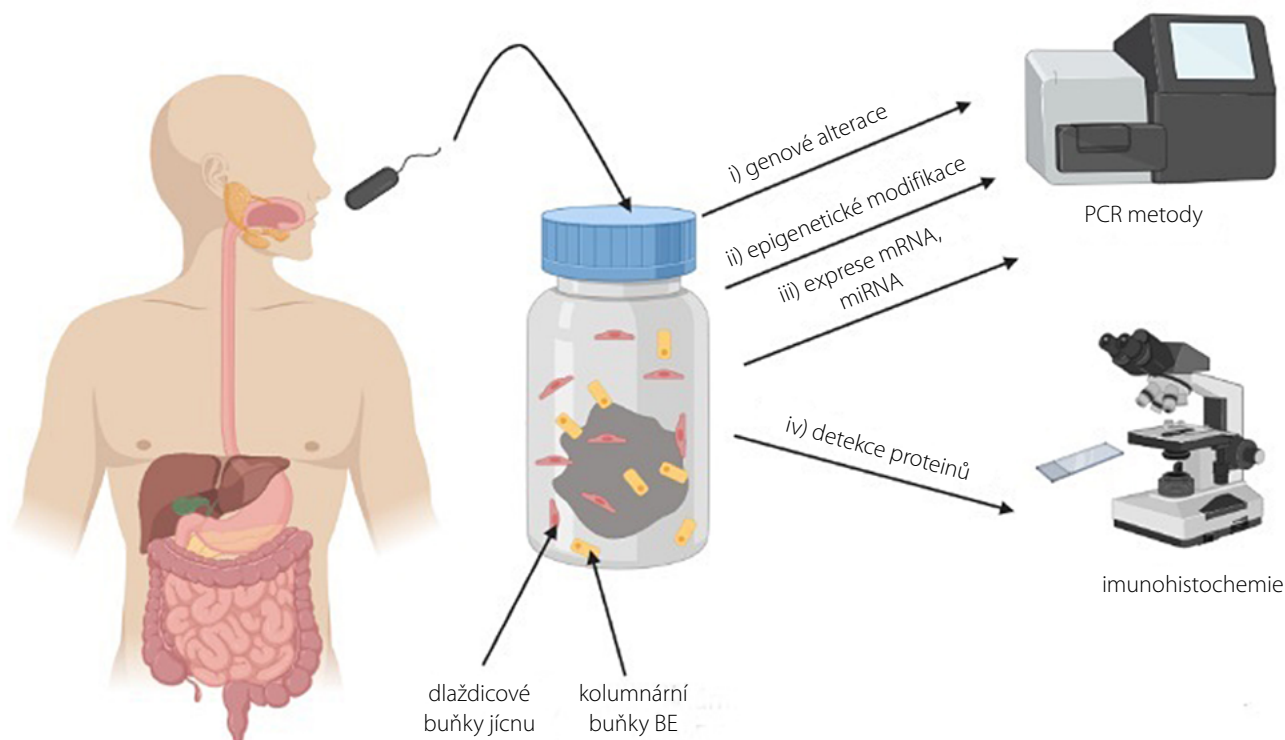
- iii) genovou expresi mediátorové RNA (mRNA) i mikroRNA (miRNA) a/nebo iv) detekujeme protein nebo peptid ve tkáni.

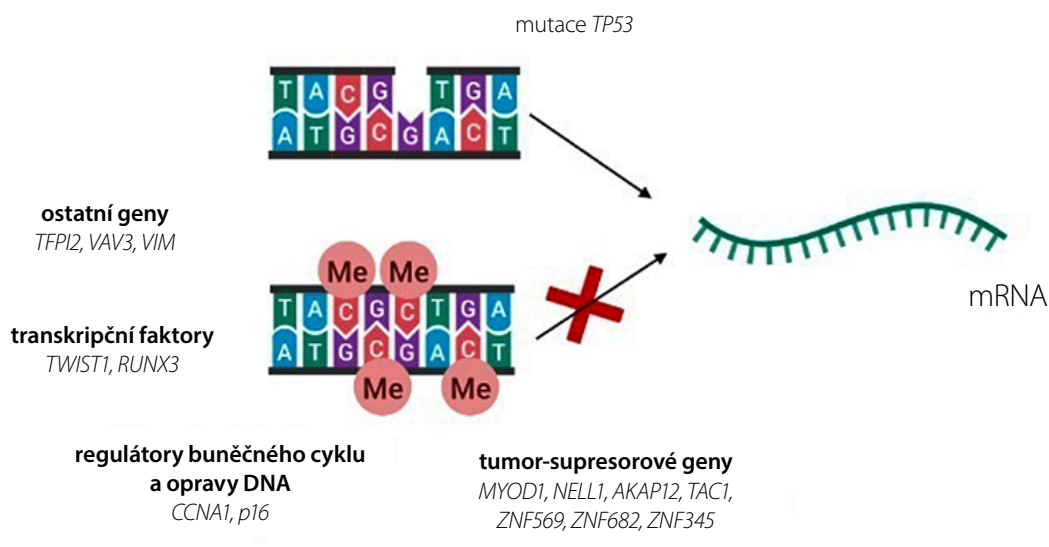
K analýze genových alterací, epigenetických modifikací a exprese genů je využíváno molekulárně biologických přístupů, jejichž výhodami jsou automatizace pro zpracování velkého počtu vzorků a objektivita, neboť metody obcházejí subjektivní hodnocení při IHC využívané při detekci proteinových biomarkerů (Obr. 3) (15, 16).

Genetické biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami

Protein p53 je transkripční faktor, který reguluje buněčný cyklus při poškození DNA. Inaktivující mutace v genu pro p53 (TP53) vznikající v průběhu neoplazie vedou buď k úplné ztrátě proteinu p53, nebo ke zvýšené expresi genu TP53 (Obr. 4) (17). Pro detekci mutací ve struktuře

Obr. 3. Vyšetření biomarkerů ve vzorku jícnové sliznice získaných neendoskopickou metodou (vytvořeno pomocí programu BioRender.com)



Obr. 4. Genetické a epigenetické markery pro BE v kombinaci s neendoskopickým odběrem vzorků sliznice jícnu (vytvoreno pomocí programu BioRender.com)

genů pro tento nádorový supresor lze využít techniky založené na PCR i NGS. Genetické změny typické pro nádorové buňky mohou být užitečným prognostickým markerem, slouží k hodnocení „low“ a „high grade“ dysplazií (LGD a HGD). Mutační analýzu genu TP53 zprostředkovává např. Oddělení lékařské genetiky FN Brno (18).

Epigenetické biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami

Epigenetické alterace sice nezasahují do primární sekvence molekuly DNA, nicméně mohou významně ovlivňovat genovou expresi a v konečném důsledku i koncentraci proteinu, který kódují (Obr. 4) (16).

K identifikaci hypermetylovaných genů lze využít systém Illumina 27k array, díky kterému jsme schopni kvantifikovat úroveň metylace ve specifických lokusech genomu (19), nebo lze sekvenovat celý metylom (20). Výsledky získané sekvenováním DNA ze zdravé dlaždicové tkáně jícnu jsou následně porovnávány se vzorky BE (19). Tímto způsobem byly analyzovány metylace genů pro **faktor výměny guanidinových nukleotidů** (VAV3), **transkripční faktor Twist-related protein 1** (TWIST1), **regulátor buněčného cyklu cyklin A1** (CCNA1) a **vimentin** (VIM) a shledány jako vhodné biomarkery pro BE (15, 19, 20).

V souvislosti s BE byly dále studovány hypermetylace a s nimi spojené inaktivace proapoptických genů jako **Runt-related transkripční faktor 3** (RUNX3), genů zapojených do kontroly buněčného cyklu jako **cyklin dependentní kináza p16** nebo reparační DNA a tumor-supresorových genů, jako jsou **myoblast determinující protein 1** (MYOD1), **protein kináza C-vzájící protein** (NELL1), **A-kináza ukotvující protein 12** (AKAP12) nebo **protachykinin 1** (TAC1) (21). Dále z rodiny tumor-supresorových genů byly analyzovány metylace genů pro některé **proteiny se strukturními motivy zinkových prstů** (ZNF). Tyto proteiny jsou díky své struktuře schopny interakce s DNA, RNA i jinými proteiny a podílejí se tak na transkripční regulaci, ubikvitinem zprostředkované degradaci proteinu, transdukcii signálu, migraci buněk a opravě DNA. Navíc bylo zjištěno, že mohou být zapojené jak do karcinogeneze, tak do tvorby metastáz (22).

V procesu metastazování, tedy uvolnění nádorových buněk z primárního ložiska, je zapotřebí degradace extracelulární matrix, na které se podílejí různé druhy proteináz. Inhibitor cesty tkáňového faktoru 2 (TFPI2) vykazuje silnou inhibiční aktivitu proti celé řadě těchto proteináz, tím chrání extracelulární matrix proti degradaci a s ní spojenou migraci nádorových buněk. TFPI2 je často metylován u karcinomu jícnu (23).

Biomarkery exprese genů v kombinaci s neendoskopickými metodami

Mezi tyto biomarkery můžeme zařadit méně studované exprese mRNA a miRNA, k jejichž analýze se využívá expresních čipů nebo RNA sekvenování (16).

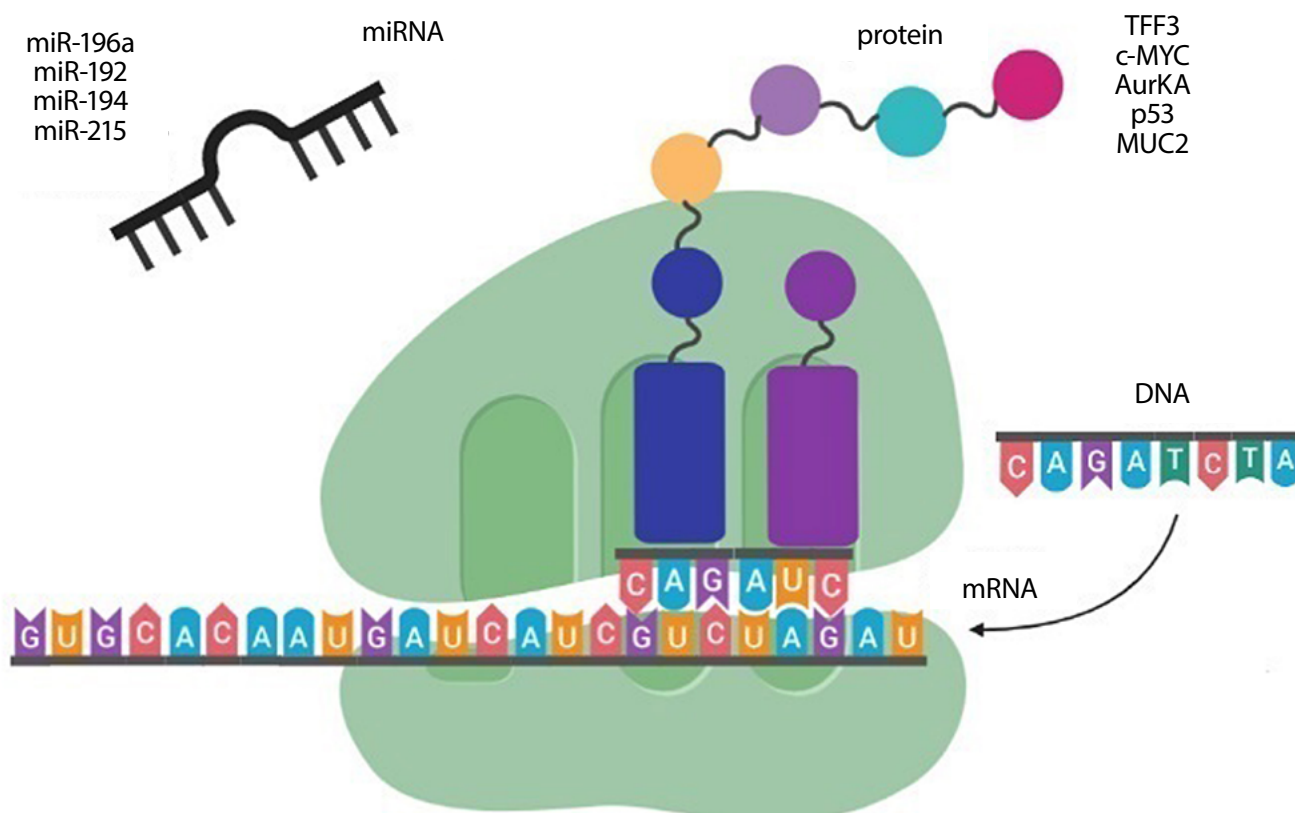
miRNA jsou malé nekódující molekuly RNA, které rozpoznávají cílovou sekvenci mRNA a inhibují tak překlad mRNA do proteinu (24). Kromě toho jsou profily miRNA úzce spojovány se specifickou tkání nebo onemocněním a v biologických vzorcích jsou vysoce stabilní. Například ve vzorcích jícnu odebraných neendoskopickými metodami byly s BE asociovány miR-192, miR-194, miR-196a a miR-215 (Obr. 5) (12). Problematice miRNA v kontextu s GERD se v České republice věnuje tým prof. Slabého, který v endoskopicky odebrané tkáni BE i EAC zaznamenal signifikantně zvýšenou expresi miR-192 a miR-194 v porovnání s normální jícnovou tkání (25).

Proteinové a peptidové biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami

Ke stanovení koncentrace proteinového biomarkeru ve vzorku jícnové tkáně je nejčastěji využívána technika IHC, tedy barvení proteinu specifickými protilátkami. Pro posouzení dysplazie u pacientů s BE doporučuje Britská gastroenterologická společnost IHC vyšetření výše zmíněného **proteinu p53** (26).

Dalšími studovanými biomarkery v souvislosti s neendoskopickými metodami jsou peptidy z **rodiny trifolátového faktoru** (TFF). Rodina je tvořena třemi peptidy TFF1, TFF2 a TFF3 vyskytujícími se v buňkách

Obr. 5. Biomarkery exprese genů a proteinové biomarkery pro BE v kombinaci s neendoskopickým odběrem vzorků sliznice jícnu (vytvoreno pomocí programu BioRender.com)

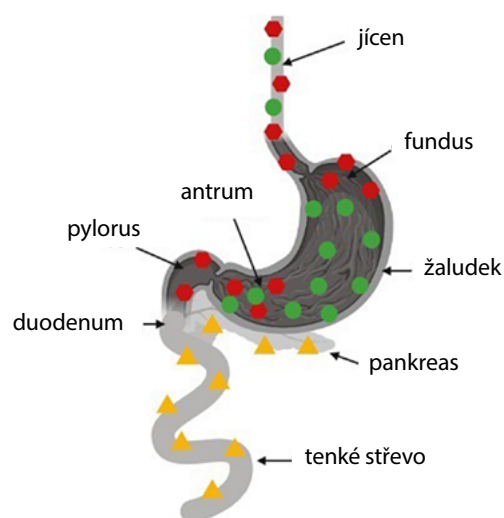


produkcí mucin, který se svými protizánětlivými, angiogenními a reparačními účinky podílí na ochraně a obnově žaludeční a intestinální sliznice. Za fyziologických podmínek je exprese genů těchto peptidů tkáňově (buněčně) specifická (Obr. 6), proto může být stanovení jejich koncentrace využito k detekci a hodnocení intestinální metaplazie (27).

Dále jsou s BE asociovány potenciální biomarkery **proto-onkogen c-Myc, aurora kináza A** (AurKA) a **mucin 2** (MUC2) (Obr. 5). Protein c-Myc se uplatňuje v regulaci buněčného metabolismu či růstu a nadměrná exprese jeho genu je spojována s metabolickými procesy vedoucími ke zvýšené tvorbě nukleových kyselin, proteinů a lipidů, které jsou nezbytné pro rychlou buněčnou proliferaci transformovaných buněk (28). AurKA je regulátorem mitózy, přičemž její zvýšená exprese je asociována s nestabilitou chromozomů a aneuploidií (změna počtu chromozomů) ovlivňující vývoj BE směrem k EAC (29). MUC2 je hlavní intestinální mucin produkovaný pohárkovými buňkami v gastrointestinálním traktu. V dysplastických a EAC vzorcích je však IHC proteinu MUC2 negativní, což výrazně snižuje senzitivitu screeningového testu pro BE (11).

Přestože se žádný biomarker zatím nedostal do stadia rutinního klinického používání (26), některé laboratoře nabízejí ke standardnímu histologickému vyšetření endoskopicky odebrané jícnové tkáně také IHC doplňkové vyšetření proteinu p53, kterým lze dobře hodnotit stupeň dysplazie, nebo analýzu specifického proteinu pro intestinální epitel tzv. caudal type homeobox 2 (CDX2), který se využívá pro potvrzení BE s pohárkovými buňkami, ale i bez nich (30, 31).

Obr. 6. Expese peptidů TFF v gastrointestinálním traktu (vytvoreno pomocí programu BioRender.com)



V literatuře jsou prezentovány výsledky studií, jejichž cílem je identifikace dalších biomarkerů, které by mohly spolu s klinickými a environmentálními faktory predikovat vznik a rozvoj BE nebo EAC (26). Všechny dosud studované biomarkery, které byly testovány v kombinaci s neendoskopickými metodami odběru vzorků sliznice jícnu a u kterých byla hodnocena senzitivita a specifita, jsou shrnuty v Tab. 1.

Aby se neendoskopická screeningová technika pro BE mohla stát součástí standardní klinické praxe, měla by být její specifita a senzitivita

Tab. 1. Studované biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami odběru vzorků jícnové sliznice

Detekce	Počet osob (kontroly*/ případy)	Odběr vzorků jícnové tkáně	Biomarker	Metoda stanovení	Specifita %	Senzitivita %	citace [§]
BE	0/501	Cytosponge	TFF3	IHC	83,8 ^a /93,5 ^b	73,3 ^a /90,0 ^b	[34]
BE	445/596	Cytosponge	TFF3	IHC	92,4	79,9/87,2 ^c	[35]
progrese do LDG/HDG	376 NDBE/92 dysplázie	Cytosponge	TP53 mutace	NGS	85,0	58,0	[36]
			c-Myc	IHC	72,0	63,0	
			AurKA	IHC	70,0	78,0	
			p53	IHC	96,0	58,0	
			MYOD1 metylace	MethyLight PCR	67,0	64,0	
			RUNX3 metylace	MethyLight PCR	74,0	60,0	
BE	139/169	Cytosponge	TFPI2 metylace	MethyLight PCR	95,7	82,2	[19]
			TWIST1 metylace	MethyLight PCR	93,0	69,8	
			ZNF345 metylace	MethyLight PCR	100,0	62,4	
			ZNF569 metylace	MethyLight PCR	99,2	59,1	
BE	20/20	EsophaCap	VAV3 + ZNF682 metylace	metylačně specifická qPCR	100,0	100,0	[20]
BE	26/38	Cytosponge	exprese miR-196a, miR-192, miR-194 a miR-215 v kombinaci s TFF3	qPCR a IHC	93,7	93,1	[12]
progrese do NDBE	36/50	EsoCheck	VIM + CCNA1 metylace	NGS	91,7	90,3/94,4 ^c	[15]
BE	14/14	EsophaCap	p16, NELL1, AKAP12, TAC1 metylace	metylačně specifická qPCR	62,2 [#]	94,4 [#]	[13]
BE	34/102	EsophaCap	MUC2	IHC	100,0	54,2	[11]

*kontroly – jedinci s dyspepsií nebo refluxními symptomy bez endoskopické evidence NDBE, BE, dysplazie nebo EAC

a ≥ 1 cm dlouhý segment BE, b ≥ 2 cm dlouhý segment BE, c ≥ 3 cm dlouhý segment BE

[#]v kombinaci s věkem

[§]studie seřazené dle roku publikování vzestupně

alespoň 90 % nebo vyšší. Zatímco specifita je definována jako pravděpodobnost, že test je negativní u osob bez hledaného onemocnění, tak senzitivita udává charakteristiku klinického testu korektně identifikovat pacienty s daným onemocněním (32). Specifita i senzitivita mohou být ovlivněny délkou segmentu Barrettova jícnu. Tento trend je analogický i u endoskopické metody, kdy se diagnostika intestinální metaplasie zlepšuje s délkou segmentu Barrettova jícnu a počtem odebraných biopsií (1).

Testovací technika by dále měla být nákladově efektivní, přijatelná pro testovanou populaci, dobře implementovatelná do prostředí primární péče nebo do rutinní gastroenterologické praxe, a především účinná ve snížení incidence a mortality EAC (33).

Závěr

Včasná detekce dysplazie a časného EAC jícnu může být nesnadná, protože většina pacientů je asymptomatická, dokud neprogredují do pokročilejších a kurabilně neléčitelných stadií. Celoplošný endoskopický screening těchto asymptomatických jedinců je z hlediska invazivnosti, časové náročnosti, a především nízké míry prevalence BE a EAC nereálný.

Řešením by mohlo být využití neinvazivních neendoskopických metod (CytospongeTM, EsophaCapsTM, Esocheck) s následným stanovením genetických, epigenetických, genové expresních a proteinových či peptidových biomarkerů u rizikové populace a pacientů s NDBE.

Vyšetření neendoskopickými metodami je rychlé a komfortnější, což by mohlo zlepšit compliance a adherenci k vyšetření a následné léčbě u těch pacientů, kteří mají z endoskopického vyšetření obavy. Ve zdravotních systémech (např. v USA) s vysokou cenou endoskopie mohou být pro využití jiné než endoskopické diagnostiky i ekonomické důvody (37). Tímto přístupem je možné zachytit BE s vysokou specifitou a senzitivitou u asymptomatických rizikových jedinců či sledovat vznik LGD/HGD a vyselektovat pacienty s vysokým rizikem vzniku EAC. Největší potenciál v tomto směru mají epigenetické biomarkery, tj. metylace VAV3 + ZNF682 (senzitivita i specifita 100 %) a VIM + CCNA1 (senzitivita 90,3 %; specifita 91,7 %), biomarkery genové exprese miR-196a, miR-192, miR-194 a miR-215 v kombinaci s detekcí proteinu TFF3 (senzitivita 93,1 %; specifita 93,7 %).

Stále se hledají efektivnější možné kombinace potenciálních biomarkerů, díky kterým by bylo možné včas diagnostikovat samotné onemocnění, ale také zachytit progresi onemocnění, které by predikovaly terapeutickou odpověď a které by otvíraly možnosti nových terapeutických cílů (38). Pro implementaci poznatků do klinické praxe je zapotřebí dalších studií a spolupráce multidisciplinárních týmů vědců základního a klinického výzkumu a odborných lékařů (gastroenterologů, patologů a chirurgů).

Granty a finanční podpora

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-03-00126 a z grantu MZČR-RVO (FNBr, 65269705, Sup 16/19).

LITERATURA

1. Clermont M, Falk WG. Clinical guidelines update on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2122–2128.

2. Fass R, Dickman R. Clinical Consequences of Silent Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 194–200.

3. Sawas T, Killcoyne S, Iyer PG, et al. Identification of Prognostic Phenotypes of Esophageal Adenocarcinoma in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2018; 155: 1720–1728.
4. Kroupa R. Barrettův jícen, rizikové faktory, léčba. *Interní Med* 2012; 14: 104–106.
5. Freeman M, Offman J, Walter MF, et al. Acceptability of the Cytosponge procedure for detecting Barrett's oesophagus: a qualitative study. *BMJ Open* 2017; 7: e013901.
6. Shaheen N, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30–50.
7. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7–42.
8. Iqbal U, Siddique O, Ovalle A, et al. Safety and efficacy of a minimally invasive cell sampling device ('Cytosponge') in the diagnosis of esophageal pathology: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1261–1269.
9. Katzka AD. Recent Advances in Non-invasive Esophageal Tissue Sampling. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 9.
10. Szoka N, Fazi J. 2019. Cytosponge™ – A SAGES Technology and Value Assessment. SAGES - Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (online). Dostupné z: <https://www.sages.org/publications/tavac/cytosponge/>
11. Zhou Z, Kalatskaya I, Russell D, et al. Combined EsophCap cytology and MUC2 immunohistochemistry for screening of intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 219–229.
12. Li X, Kleeman S, Coburn SB, et al. Selection and Application of Tissue microRNAs for Nonendoscopic Diagnosis of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2018; 155: 771–783.
13. Wang Z, Kambhampati S, Cheng Y, et al. Methylation Biomarker Panel Performance in EsophCap Cytology Samples for Diagnosing Barrett's Esophagus: A Prospective Validation Study. *Clin Cancer Res* 2019; 1: 2127–2135.
14. EsoCheck | Lucid Diagnostics | United State. Lucid Diagnostics | Biomarkers for Esophageal Cancer | New York (online). Copyright © 2019 Lucid Diagnostics (cit. 23.10.2019). Dostupné z: <https://www.lucidix.com/esocheck>
15. Moinova HR, LaFramboise T, Lutterbaugh JD, et al. Identifying DNA methylation biomarkers for non-endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Sci Transl Med* 2018; 17: pii: eaao5848.
16. Qureshi AP, Stachler MD, Haque O, et al. Biomarkers for Barrett's esophagus – a contemporary review. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 939–946.
17. Naini VB, Souza FR, Odze DR. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: e45–e66.
18. Mutační analýza genu p53 – Oddělení lékařské genetiky FN Brno. Oddělení lékařské genetiky FN Brno (online). Copyright © 2016 (cit. 25.10.2019). Dostupné z: <https://genetikabrno.eu/vysetrujeme/mutacni-analyza-genu-p53/>
19. Chettouh H, Mowforth O, Galeano-Dalmau N, et al. Methylation panel is a diagnostic biomarker for Barrett's oesophagus in endoscopic biopsies and nonendoscopic cytology specimens. *Gut* 2018; 67: 1942–1949.
20. Iyer PG, Taylor WR, Johnson ML, et al. Highly Discriminant Methylated DNA Markers for the Non-endoscopic Detection of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1156–1166.
21. Kailasam A, Mittal KS, Agrawal KD. Epigenetics in the Pathogenesis of Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Transl Sci* 2015; 8: 394–402.
22. Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, et al. Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell Death Discov* 2017; 3: 17071.
23. Jia Y, Yang Y, Brock VM, et al. Methylation of TFPI-2 is an early event of esophageal carcinogenesis. *Epigenomics* 2012; 4: 135–146.
24. Shivdasani RA. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation. *Blood* 2006; 108: 3646–3653.
25. Slaby O, Srovnal J, Radova L, et al. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521–527.
26. Konda AJV, Souza FR. Biomarkers of Barrett's Esophagus: From the Laboratory to Clinical Practice. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2070–2080.
27. Fabisiak A, Bartoszek A, Kardas G, et al. Possible application of trefoil factor family peptides in gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Peptides* 2019; 115: 27–31.
28. Miller MD, Thomas DS, Islam A, et al. c-Myc and Cancer Metabolism. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5546–5553.
29. Ruge M, Fassan M, Zaninotto G, et al. Aurora kinase A in Barrett's carcinogenesis. *Hum Pathol* 2010; 41: 1380–1386.
30. CGB laboratoře. CGB laboratoře (online). Copyright © 2016, CGB laboratoř a.s. (cit. 20.09.2019). Dostupné z: <http://www.pathology.cz/>
31. Groisman MG, Amar M, Meir A. Expression of the intestinal marker Cdx2 in the columnar-lined esophagus with and without intestinal (Barrett's) metaplasia. *Mod Pathol* 2004; 17: 1282–1288.
32. Lalkhen GA, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2008; 8: 221–223.
33. Thota, Chak. Mass Screening for Barrett's esophagus: Myth or Reality? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 17: 610–612.
34. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ* 2010; 10; 341: c4372.
35. Ross-Innes CS, Debiram-Beecham I, O'Donovan M, et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med* 2015; 29; e1001780.
36. Ross-Innes CS, Chettouh H, Achilleos A, et al. Risk stratification of Barrett's oesophagus using a non-endoscopic sampling method coupled with a biomarker panel: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 23–31.
37. Kroupa R, Konečný Š, Dolina J. Současné trendy v diagnostice a léčbě refluxní nemoci jícnu. *Vnitř Lék* 2018; 64: 588–594.
38. Svoboda P, Dítě P, Klvaňa P, et al. Rizikové faktory a prediktory progresu Barrettova jícnu do adenokarcinomu. *Vnitř Lék* 2014; 60: 467–473.

Riziko kardiovaskulárních komplikací v závislosti na hladině glykemie: od diabetes mellitus k prediabetu

Michael Jenšovský¹, Jana Malinovská¹, Ludmila Brunerová², Veronika Vejtasová³, Rhea Saldanha¹, Kristýna Kučera⁴, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

⁴Arbeitsgemeinschaft der Belegärzte am Alice-Hospital, Darmstadt, Germany

Diabetes mellitus (DM) je známý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO) včetně ischemické choroby srdeční (ICHS) a 2násobně zvyšuje riziko smrti z kardiovaskulárních příčin. Podle aktuálních znalostí se pravděpodobnost výskytu ICHS zvyšuje s rostoucí hladinou glykemie nalačno v rámci prediabetického rozmezí. V pásmu glykemií 5,6–6,0 mmol/l je riziko ICHS 1,11, v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l je toto riziko 1,17. V rozmezí hodnot HbA_{1c} 42–47 mmol/mol je riziko ICHS 1,28. Pravděpodobnost přítomnosti ICHS tedy s narůstající glykemií v rámci prediabetických hodnot stoupá, tato závislost však není lineární.

Klíčová slova: diabetes mellitus, glykemie, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes.

Risk of cardiovascular complications related to blood glucose concentration: from diabetes to prediabetes

Diabetes is an established risk factor of cardiovascular disease including the coronary heart disease (CHD) and elevates the risk of cardiovascular death 2 times. Based on current evidence the risk of acquiring the CHD increases accordingly to the level of fasting blood glucose even in the prediabetic range. In the range of 5.6–6.0 mmol/l the risk is 1.11, in the range of 6.1–6.9 mmol/l the risk is 1.17. In the range of HbA_{1c} of 42–47 mmol/mol the risk of the CHD is 1.28. The probability of the CHD occurrence therefore does indeed increase in conjunction with the fasting blood glucose levels but the dependence is not linear.

Key words: blood glucose concentration, cardiovascular disease, diabetes mellitus, prediabetes.

Úvod

Souvislost mezi diabetem a kardiovaskulárním onemocněním (KVO) byla zkoumána po téměř celé 20. století (1, 2). Průlomovou prací v tomto ohledu byla studie z roku 1979 vycházející z dat Framingham Heart Study (FHS), jež zařadila diabetes mezi rizikové faktory KVO (3). Podle některých odhadů bude v roce 2035 celosvětově diabetes mellitus (DM) trpět 592 milionů lidí (4), což představuje významný nárůst oproti stavu přibližně 422 milionů nemocných v roce 2014 a ještě podstatnější změnu oproti době výsledků FHS s celkovým počtem nemocných dosahujícím 108 milionů v roce 1980. Nárůst je patrný nejen v absolutních

číslech, ale i v prevalenci (4,7% v roce 1980 vs. 8,5% v roce 2014) (5). Detailnější pohled na kvantifikaci kardiovaskulárních mortalitních rizik ve vztahu k DM přinesla např. průřezová studie na finské populaci z roku 1998, která srovnávala podskupinu pacientů s DM 2. typu (DM2T) bez předchozího infarktu myokardu (IM) a podskupinu bez DM s předchozím IM. U obou zjistila podobně zvýšené riziko IM (6). Potvrzena tak byla teorie, že DM představuje s ohledem na IM obdobné kardiovaskulární riziko jako již preexistující ICHS (7). Oblastí zájmu se stala i analýza kardiovaskulární mortality s rozdělením na podskupiny podle jedné konkrétní diagnózy DM, IM nebo cévní mozková příhoda (CMP) i dle všech jejich

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Michael Jenšovský, Michael.Jensovsky@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 156 06 Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): e20–e25

Článek přijat redakcí: 16. 11. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 2. 2. 2020

kombinací. Ve skupinách pacientů s kombinacemi těchto diagnóz roste mortalita násobně. Skupina pouze s DM měla riziko mortality z jakékoliv příčiny přibližně 2krát vyšší, při kombinaci dvou z výše uvedených diagnóz 4krát vyšší a při kombinaci všech zkoumaných diagnóz vzrostlo riziko 8krát (8, 9). Na druhé straně oproti jasně zvýšenému riziku KVO u DM byl zaznamenán i trend snižování jejich incidence, spojený zřejmě s pokrokem diagnostických a preventivně-terapeutických možností. Prezentovala ho studie z roku 2014 zabývající se vývojem komplikací DM v letech 1990–2010 u americké populace, jež prokázala redukcí v incidenci AIM a CMP (10). Klesající tendenci vykazuje u DM jak celková mortalita, tak i mortalita z kardiovaskulárních příčin. Mezi roky 1998–2014 klesla na vzorku švédské populace celková mortalita u pacientů s diabetem 1. typu o 29%, u diabetu 2. typu o 21%, kardiovaskulární mortalita klesla u diabetu 1. typu o 42% a u diabetu 2. typu o 46%. Přesto zůstává celková mortalita vyšší než u kontrolní skupiny zdravých a u diabetu 2. typu klesá pomaleji než u této kontrolní skupiny (11). Obdobný pokles byl prokázán i u české populace. U pacientů s DM užívajících perorální antidiabetika se celková mortalita snižovala rychleji než v běžné populaci ve všech zkoumaných věkových skupinách (12). Další logickou otázkou, na kterou se nyní hledá odpověď, je, zdali kardiovaskulární riziko zvyšuje i prediabetes.

Prediabetes

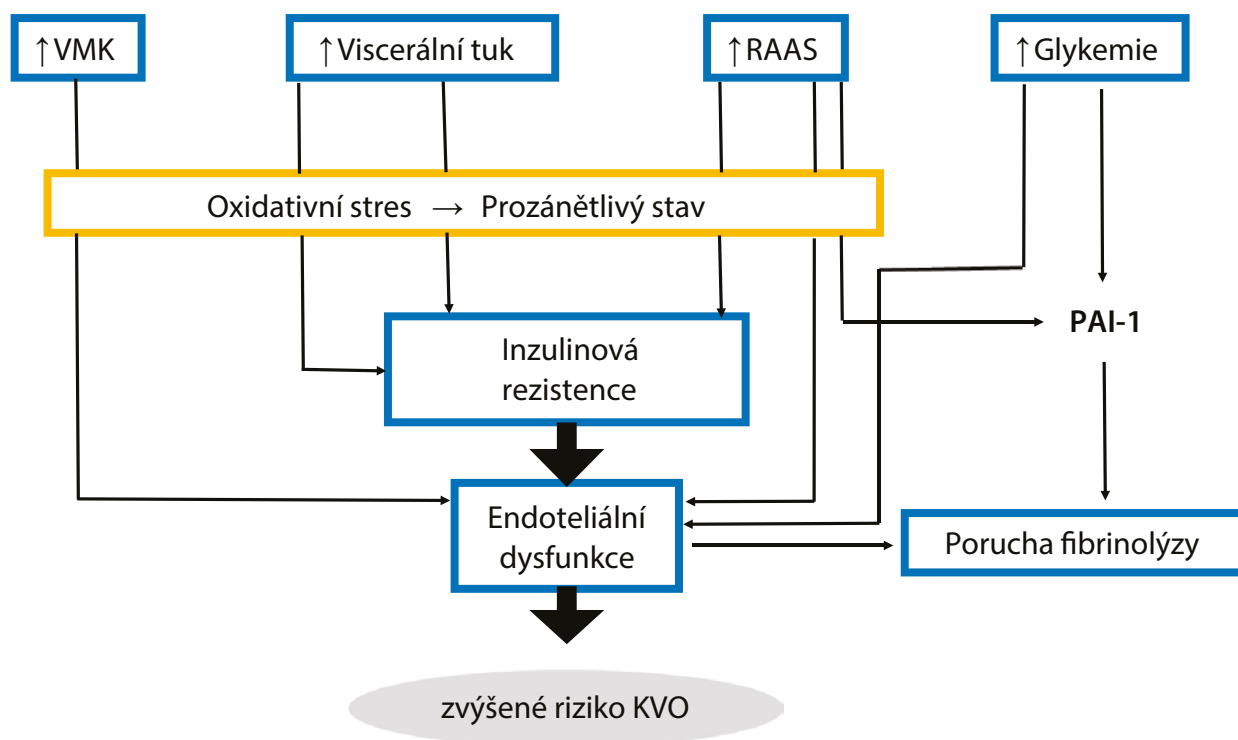
Prediabetes v sobě tradičně zahrnuje 2 jednotky: **porušenou glukózovou toleranci (PGT)** a **hraniční glykemii na lačno (HGL)**. Porušená glukózová tolerance je definována dosažením hodnoty v rozmezí 7,8–11 mmol/l ve 120. min orálního glukózového testu. HGL je definována různými způsoby: podle americké diabetologické asociace (American Diabetes Association – ADA) jde o glykemii na lačno

v pásmu 5,6–6,9 mmol/l, dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) se jedná o pásmo 6,1–6,9 mmol/l. Česká diabetologická společnost (ČDS) definuje HGL shodně s ADA (13). Další, novější, definice prediabetu podle ADA je vytvořena na základě hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), a to v rozmezí 39–47 mmol/mol, tuto definici jako pomocnou využívá i ČDS (14). Méně přísná kritéria v rozpětí 42–47 mmol/mol byla navržena a prezentována v tzv. guidance od National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (15). Testování na základě hodnot HbA_{1c} zachytí podstatně menší a tedy z hlediska glukózové dysregulace i odlišnou skupinu prediabetiků než v případech, že je využita lačná glykemie a oGTT (16). To se odráží i ve výsledcích intervenčních studií, jak uvidíme dále.

Prediabetes je, jak název napovídá, předstupněm diabetu a u přibližně 70% pacientů s prediabetem se posléze diabetes opravdu rozvine (17). Rychlost této změny je různá a souvisí s individuálními charakteristikami pacientů (především rychlostmi nárůstu hmotnosti a poklesu sekrece inzulínu), nejdelší časová vzdálenost mezi prvním záchytem prediabetu a průkazem diabetu byla v jedné ze studií 13 let (18). Prediabetes je spojen s rozvojem nejen makrovaskulárních, ale i specifických mikrovaskulárních komplikací diabetu (14).

Podle prospektivních odhadů vytvořených Mezinárodní diabetologickou federací (International Diabetes Federation – IDF) stoupne globální prevalence prediabetu v populaci 20–79 let ze 7,3% (352 milionů) postižených v roce 2017 na 8,3% (587 milionů) v roce 2045. Prevalence prediabetu se liší etnicky i kontinentálně a subkontinentálně, nejvyšší je v severní Americe (15,4% v roce 2017) (19). V České republice je podle výsledků studie Evropský průzkum zdravotního stavu populace (European Health Examination Survey – EHES) z roku 2014 v populaci ve věku mezi 25 a 64 let 26,6% pacientů s prediabetem mezi muži

Obr. 1. Schematické znázornění mechanismů zodpovědných za zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s prediabetem. Adaptováno dle (23)



a 25,2% mezi ženami (20, 21). Ve věkové skupině 55–64 to bylo 45% u mužů a 37% u žen (22).

Zvýšení kardiovaskulárního rizika

Zvýšené kardiovaskulární riziko je výsledkem především dvou patofyziologických změn týkajících se krevního řečiště a to endoteliální dysfunkce a poruchy fibrinolýzy. Detailní popis mechanismů, které vedou k těmto změnám, překračuje intence tohoto článku, proto v rámci příloha 1) uvádíme jen jejich základní shrnutí (23). Principiální vztahy těchto procesů jsou schematicky znázorněny na Obr. 1.

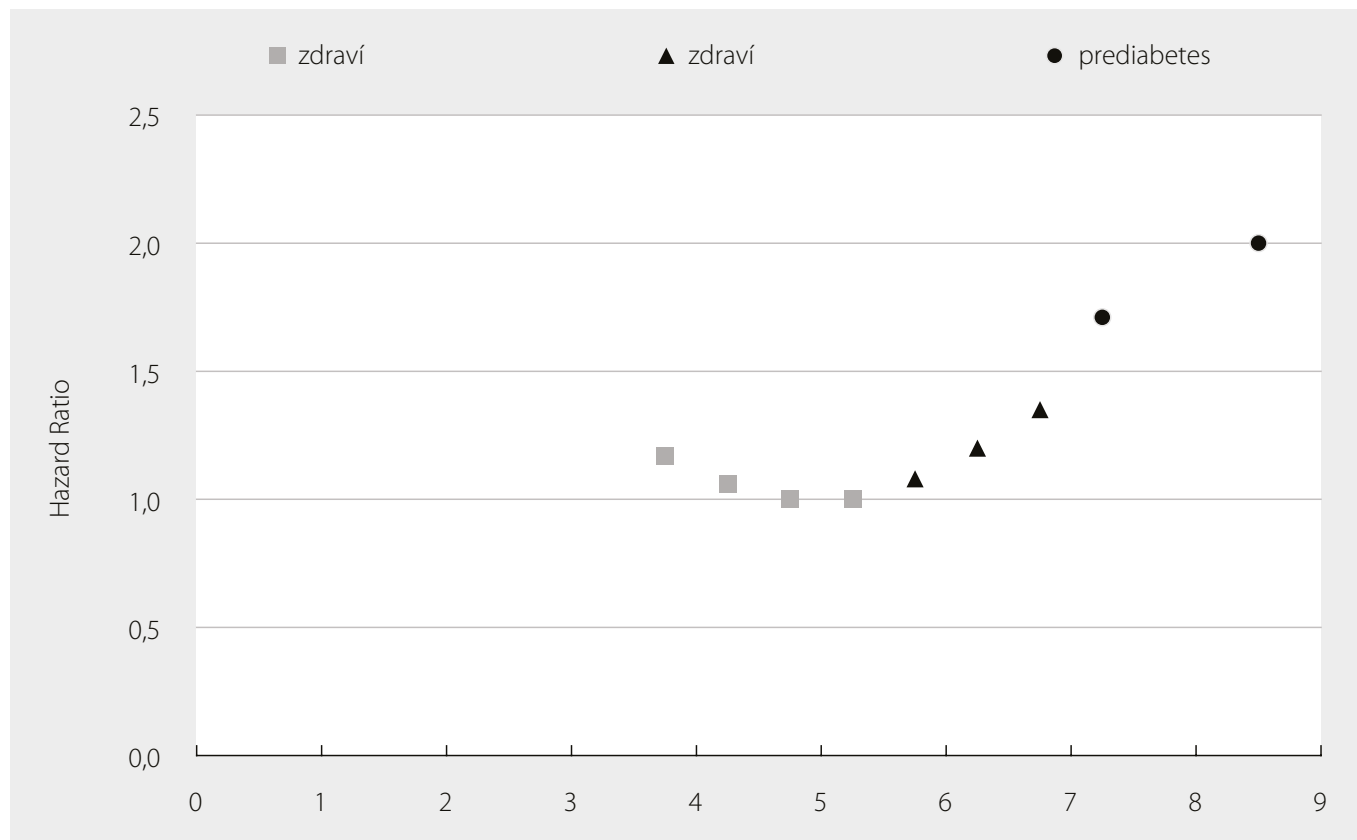
Počátek snah ověřit spojení prediabetu s KVO lze najít už ve studiích z 90. let minulého století, kdy proběhla finská studie zabývající se mortalitou u starších mužů, ve které byla sledována i podskupina pacientů s PGT. V této selektované části populace se prokázala vyšší celková mortalita (Odds Ratio – OR 1,17) i kardiovaskulární mortalita (OR 1,13), která byla nejčastější příčinou úmrtí (24).

Asi nejpodrobnější aktuální odpověď však přináší metaanalýza 102 prospektivních studií z roku 2010 (25), jež se zabývala vlivem hladiny glykemie nalačno na riziko ICHS a CMP. Díky vysokému počtu analyzovaných studií dosáhl počet subjektů zařazených do analýzy čísla 698 782 s 52 765 fatálními i nefatálními vaskulárními příhodami. Pro zahrnutí do metaanalýzy musela studie splnit následující kritéria: pacienti nesměli být selektováni na základě historie KVO, byla zaznamenána příčina smrti anebo přítomnost vaskulárního onemocnění a sledování účastníků trvalo nejméně 1 rok. Průměrný věk účastníků byl 52 let (směrodatná odchylka – SD 13), celkem 96% jich pocházelo z Evropy, Severní Ameriky nebo Australasie a ženy tvořily 43%. Výsledky studie nebyly

překvapivé v případech diabetu, kdy se potvrdilo zvýšení rizika úmrtí na dvojnásobek u diabetiků ve srovnání se skupinou bez této diagnózy. Jedním z hlavních cílů však bylo určit závislost rizika úmrtí (Hazard Ratio – HR) na glykemii na lačno a to včetně hodnot nižších než 7 mmol/l. Pacienti s diabetem byli rozděleni na 2 skupiny a pacienti bez známé diagnózy diabetu byli rozděleni do 5 skupin dle hladin glykemie na lačno. Analýza prokázala zvýšení rizika ICHS u pacientů s prediabetem. Ve srovnání s normoglykemickou skupinou stoupá HR pro ICHS na 1,11 při glykemii na lačno 5,6–6,1 mmol/l a na 1,17 při 6,1–7,0 mmol/l (Graf 1). Riziko ICHS se pro hladinu glykemie zvyšuje nelineárně. Autoři upozorňují na určitý rozpor oproti starším pracím, ve kterých se předpokládala lineární závislost pro hladiny glykemie na lačno, a tedy, že riziko KVO bude u pacientů s hodnotou glykemie v rozmezí prediabetu podstatně vyšší. Příkladem mohou být guidelines European Society of Cardiology (ESC) pro diabetes, prediabetes a KVO z roku 2007, které vychází z některých starších studií a prediabetu přikládají větší význam v predikci kardiovaskulární mortality a předpokládají její kontinuální závislost na hladině glykemie na lačno. Nicméně už v guidelines samotných se uvádí, že dostupná data nejsou v tomto směru dostatečně průkazná (26). Zajímavým zjištěním je mírné zvýšení rizika výskytu ICHS i u těch zdravých osob, jejichž glykemie na lačno se přibližuje či klesá pod 4 mmol/l (za normu jsou považovány hodnoty > 3,5 a < 5,6 mmol/l). Tato asociace nebyla dosud předmětem výzkumu, prokázán byl zatím jen negativní vliv hypoglykemie na KVO při léčbě DM (hypoglykemie je u diabetu definována hodnotami < 4 mmol/l) (27).

Výsledky nověji doplnila i metaanalýza čínských autorů z roku 2016, která měla výhodu ještě větší zkoumané skupiny čítající 1 611 339 účast-

Graf 1. Schematické znázornění závislosti HR KVO na hodnotách glykemie na lačno. Adaptováno podle (25)



Příloha 1. Rámcový pohled na patofyziologické procesy zvyšující kardiovaskulární riziko u pacientů s prediabetem (23)

Abdominální obezita
Abdominální obezita je jedním klíčových prvků v genezi inzulínové rezistence. Dochází při ní ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů především TNF α , IL6, leptinu a resistinu, které jsou spojeny s inzulínovou rezistencí. Je naopak spojena s nižší hladinou adiponektinu, cytokinu, který má v organismu protektivní kardiovaskulární efekt.
Hyperglykemie
Endotelie ovlivňuje bezprostředně i samotná hyperglykemie. Vstup glukózy do endotelových buněk není závislý na inzulínu a nitrobuňečná koncentrace glukózy tedy odpovídá její koncentraci v krvi. Stejně jako v případě DM i u prediabetu postupně dochází k glykačním procesům směřujícím k tvorbě advanced glycation endproducts (AGEs), které vazbou na receptory pro AGEs (RAGE) stimulují vyšší expresi adhezivních molekul pro monocyty na povrchu endotelu. To způsobuje migraci monocytů a jejich diferenciaci v makrofágy. Glykovaný LDL-cholesterol je po oxidaci či AGE modifikaci rozpoznán příslušnými receptory makrofágů a postupně tak vznikají pěnové buňky podílející se na iniciálním stadiu aterosklerózy. AGEs zároveň stimulují monocyty k vyšší produkci prozánětlivých cytokinů tumor necrosis factor α (TNF α) a interleukinu 6 (IL6), což dále potencuje prozánětlivý stav organismu zvyšující inzulínovou rezistenci.
Zvýšená hladina volných mastných kyselin
Vyšší koncentrace volných mastných kyselin vede k endoteliální dysfunkci, projevující se např. jako snížená reaktivita arterií. Jejich nadměrný přísun zvyšuje i míru inzulínové rezistence
Zvýšená aktivita systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Vyšší aktivita RAAS negativně ovlivňuje funkci hladké svaloviny cév.
<i>Výše uvedené mechanismy ve svých důsledcích vedou ke 2 základním poruchám, které negativně ovlivňují kardiovaskulární riziko: endoteliální dysfunkci a poruše fibrinolýzy.</i>
Endoteliální dysfunkce
Vaskulární endotel se podílí na regulaci cévního tonu, permeability cévní stěny a ochraně proti trombóze. Endoteliální dysfunkce je přítomna v iniciálních stadiích aterosklerózy a je stavem, při kterém jsou tyto funkce narušeny. Mezi hlavní vyvolávající faktory patří arteriální hypertenze, hypercholesterolemie a zvýšená hladina LDL, kouření, hypoxie, hyperglykemie, hyperinzulinemie, stárnutí, hyperhomocysteinemie, ionizující záření, cytostatika, imunokomplexy a různá infekční onemocnění.
Porucha fibrinolýzy
Hlavním působkem zajišťujícím prevenci proti lokální trombóze je tissue-type plasminogen activator (tPA) uložený v endotelu. Jeho primárním inhibitorem je plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Navýšení jeho aktivity v plazmě zvyšuje riziko trombózy. Navýšení koncentrace PAI-1 může být způsobeno mimo jiné hyperglykemií, vyšší koncentrací inzulínu, insulin-like growth factoru, VLDL partikulí, angiotenzinu II, aldosteronu či cytokinů IL6 a TNF α . Při mírném zjednodušení lze říci, že hladina PAI-1 koreluje s BMI.

níků. Zahrnuto bylo 53 prospektivních studií a z výběru byly vyloučeny práce, které pacienty selektovaly na základě jejich předchozích kardiovaskulárních onemocnění. Na rozdíl od studie z roku 2010 zde nebyla sledována hladina glykemie na lačno jako taková, ale byly porovnávány skupiny splňující definici prediabetu dle WHO a ADA, přičemž HGL a PGT byly hodnoceny zvlášť a srovnány s normoglykemickou skupinou. Navíc byla srovnávána i skupina prediabetu definovaná podle hodnot HbA_{1c}. S ohledem na dříve zmíněná 2 definiční pásma autoři použili obě diagnostická rozmezí zvlášť. Hodnocen byl vliv na celkovou mortalitu, ICHS a CMP a samostatně definovanou skupinu KVO (DFKVO). HGL, ať už dle definice ADA, nebo WHO, byla asociována se signifikantně vyšším rizikem celkové mortality s relativním rizikem (relative risk – RR) 1,13 (95% interval spolehlivosti – CI, Confidence Interval 1,02–1,25), resp. 1,13 (95% CI 1,02–1,21). Riziko úmrtí bylo výrazně vyšší v případě PGT, kdy RR dosahovalo 1,32 (95% CI 1,23–1,40). U hladin glykovaného hemoglobinu se neprokázalo signifikantně zvýšené riziko celkové mortality, ať už se jednalo o pásmo 39–47 mmol/mol (0,97; CI 0,88–1,07), nebo 42–47 mmol/mol (1,21; CI 0,95–1,56).

Negativní efekt ve smyslu zvýšení RR DFKVO byl prokázán u všech sledovaných skupin prediabetu bez ohledu na definici. Pro HGL dle ADA bylo RR 1,13 (95% CI 1,05–1,21), dle WHO 1,26 (CI 1,12–1,41), pro PGT 1,30 (CI 1,19–1,42). Pro mírně odlišná pásma hladin glykovaného hemoglobinu 38,8–46,4 mmol/mol bylo RR 1,21 (CI 1,01–1,44) a 42,11–46,4 mmol/mol bylo RR 1,25 (CI 1,01–1,55). Výsledky vlivu prediabetu na ICHS byly podobné jako u předchozího porovnání, přičemž se opět prokázala asociace u všech zkoumaných skupin. Konkrétně se jedná o RR 1,10 (95% CI 1,04–1,16) pro HGL-ADA, 1,18 (CI 1,08–1,28) pro HGL-WHO, 1,20 (CI 1,0–1,44) pro PGT, 1,15 (CI 1,01–1,33) pro HbA_{1c} 39–47 mmol/mol a 1,28 (CI 1,03–1,59) pro HbA_{1c} 42–47 mmol/mol.

Analýza vlivu prediabetu definovaného podle HbA_{1c} na incidenci CMP neukázala její vyšší riziko. U prediabetiků definovaných podle ostatních kritérií bylo riziko CMP mírně zvýšené: HGL-ADA RR 1,06 (95% CI 1,01–1,11), HGL-WHO 1,17 (CI 1,09–1,25) a PGT 1,05 (CI 0,81–1,35) (28).

Závažnost postižení koronárních tepen aterosklerózou je vyšší u pacientů s akutním koronárním syndromem a DM nebo prediabetem diagnostikovaných dle HbA_{1c}. Ve srovnání s euglykemickými pacienty u nich byly zaznamenány vyšší hodnoty SYNTAX a Gensini skóre, které slouží k posouzení komplexity lézí a častější než u kontrolní skupiny byla také nemoc 3 tepen. Hodnoty těchto skórovacích systémů byly podobné u pacientů s DM i pacientů s prediabetem, rozdíl nebyl statisticky významný, stejně jako rozdíl ve výskytu nemoci 3 tepen (29).

Poznámky k možnostem terapie

Společně s daty o vyšším riziku KVO u prediabetiků vyvstává otázka, zda můžeme toto riziko snížit pomocí adekvátní a úspěšné terapie. Částečnou odpověď přináší analýza dat ze studie Whitehall II a také dlouhodobé sledování pacientů z Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study (30, 31). U pacientů ze studie Whitehall II byla po reverzi do normoglykemie pozorována souhrnná redukce rizika úmrtí z jakékoliv příčiny a rizika rozvoje KVO o přibližně 50% u pacientů s PGT. U pacientů s prediabetem diagnostikovaných pomocí ostatních kritérií se naopak takovýto efekt po 5letém sledování neprokázal. Prediabetes byl diagnostikovaný na základě oGTT i v Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study započaté roku 1986, v níž je většina pacientů sledována doposud. Pomocí úpravy životního stylu (fyzická aktivita, dietní opatření nebo jejich kombinace) bylo dosaženo snížení incidence kardiovaskulárních příhod (HR 0,74). Snížen byl vý-

skyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,67) i úmrtí celkových (HR 0,74). Prokázán byl i další benefit úpravy životního stylu, a to oddálení nástupu DM v průměru o 4 roky.

Nefarmakologická léčba pomocí úpravy životního stylu je tedy účinná v prevenci progresu PGT do DM a redukcí rizika KVO a je základem terapie. Při vědomí výše uvedených patofyziologických procesů je zřejmé, že část medikamentózních i nemedikamentózních terapeutických zásahů, které uvádíme v textu, mají svůj potenciál nejen v „makroskopických“ ukazatelích, jakými jsou např. glykemie, HbA_{1c}, hladiny lipidů, hodnoty krevního tlaku, ale projeví se přímo či nepřímo i na „mikroskopické“ úrovni v podobě zlepšení endoteliální dysfunkce a fibrinolytických schopností endotelu (13, 32, 23).

Soubor opatření by měl zahrnovat zanechání kouření i vyvarování se pasivní expozici, úpravu stravovacích zvyklostí a provozování fyzické aktivity v rámci obvyklých doporučení. U pacientů s nadváhou nebo obezitou by cílem měla být redukce váhy. Dietní opatření závisí na současných návycích pacienta, obecně je doporučeno snížit kalorický příjem a preferována je středomořská strava. Konzumace kávy a čaje ani ve zvýšeném množství nezvyšuje pravděpodobnost KVO ani DM, ale naopak jejich výskyt zřejmě snižuje. Suplementace vitaminů a mikronutrientů s cílem snížit výskyt KVO a DM není doporučena. Fyzická aktivita by měla zahrnovat aerobní i odporový trénink a trvat by měla minimálně 150 min týdně, možným schématem je např. 30 min 5krát týdně. Výhodou nefarmakologické terapie je její účinek nejen na samotný prediabetes, ale také na případné komorbidity, které nezávisle zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod, a to zejména na hypertenzi a dyslipidemii.

Farmakoterapie u prediabetu je stále se vyvíjející problematikou a zatím chybí důkazy stran redukce kardiovaskulárního rizika. Metformin může být zvážen za účelem prevence progresu do DM zejména u rizikových pacientů, tzn. s BMI ≥ 35 kg/m², historií gestačního diabetes mellitus, mladších 60 let či s dalšími rizikovými faktory. Účinnost tohoto postupu se v různých studiích liší. U pacientů v Diabetes Prevention

Program byl méně účinný než úprava životního stylu, v čase se však rozdíl zmenšovaly. U vybraných skupin pacientů s rizikovými faktory v téže studii byl naopak účinek na podobné úrovni jako nefarmakologická terapie prokázán. V současnosti zůstává prediabetes off-label indikací metforminu (33, 34). Zkoumány byly i kombinace metforminu s pioglitazonem a trojkombinace s agonistou GLP-1R, které snížily riziko progresu do DM u rizikových pacientů (HR 0,29, resp. 0,12). Dlouhodobé účinky léčby metforminem na KVO jsou v současnosti předmětem testování, nicméně výsledky nelze očekávat dříve než v roce 2024 (VA-IMPACT, GLINT).

Kromě samotného prediabetu je nutné vyhledávat a léčit komorbidity, jako je arteriální hypertenze a dyslipidemie. Ve farmakoterapii arteriální hypertenze by měly být preferovány inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému před betablokátory (BB) a diuretiky. Kombinace BB a diuretika zvyšuje riziko progresu prediabetu do DM, zatímco valsartan toto riziko snižuje a ramirpil podporuje reverzi do normoglykemie. Cílové hodnoty systolického krevního tlaku by neměly přesahovat 130 mmHg, další snižování zřejmě nepřináší celkový benefit, ale dle některých studií snižuje incidenci CMP. Léčba dyslipidemie je zásadní, ale v současnosti není doporučena modifikace postupu u pacientů s prediabetem (32).

Závěr

Podle aktuálních znalostí se pravděpodobnost výskytu ICHS zvyšuje s rostoucí hladinou glykemie na lačno i v rámci prediabetického rozmezí. V pásmu glykemií 5,6–6,0 mmol/l je riziko ICHS 1,11, v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l je toto riziko 1,17. Díváme-li se na prediabetes prizmatem HbA_{1c}, pak je riziko ICHS 1,28 v rozmezí hodnot HbA_{1c} 42–47 mmol/mol. Pravděpodobnost přítomnosti ICHS tedy s narůstající glykemií stoupá, tato závislost však není lineární a byla prokázána pro prediabetes definovaný podle všech používaných diagnostických kritérií. Tyto výsledky jsou dalším faktorem ukazujícím na význam screeningu prediabetu v populaci.

LITERATURA

1. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart* 2013; 8: 43–48.
2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2016; 133: 2459–2502.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
4. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523.
5. Roglic G. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2016.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
7. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should Diabetes Be Considered a Coronary Heart Disease Risk Equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588–1593.
8. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
9. Škrha J. Kardiovaskulární mortalita u diabetu. *Vnitř Lék* 2017; 63: 447–449.
10. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523.
11. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407–1418.
12. Brož J, Honěk P, Dušek L, et al. The mortality of patients with diabetes mellitus using oral antidiabetic drugs in the Czech Republic decreased over the decade of 2003–2013 and came closer to the population average. *Vnitř Lék* 2015; 61(Suppl. 3): 14–20.
13. Perušičová J, Pelikánová T, Škrha J, et al. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. *DMEV* 2012; 15: 20–22.
14. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1529–1534.
15. Chatterton H, Younger T, Fischer A, et al. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 345: e4624–e4624.
16. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, et al. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Current Diabetes Reviews* 2015; 12: 8–13.
17. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379: 2279–2290.
18. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215–2221.
19. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017 (Online) 8th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium 2017.
20. Žejglicová K, Kratěnová J, Lustigová M, et al. Vybrané ukazatele zdravotního stavu české populace – výsledky studie EHES. *Prakt Lek* 2017; 97: 123–130.
21. Čapková N, Lustigová M, Kratěnová J, et al. Vybrané ukazatele zdravotního stavu české populace – Studie EHES 2014. *Hygiena* 2017; 62: 35–37.

22. Lustigová M, Čapková N. Prevalence rizikových faktorů srdečně-cévních onemocnění v Česku z pohledu demografických charakteristik – vybrané výsledky studie EHES. *Demografie* 2017; 59: 162–169.
23. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circulation Research* 2018; 122: 1135–1150.
24. Stengård JH, Tuomilehto J, Pekkanen J, et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and mortality among elderly men: The Finnish cohorts of the seven countries study. *Diabetologia* 1992; 35: 760–765.
25. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
26. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2006; 28: 88–136.
27. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 41: 104–111.
28. Huang Y, Cai X, Mai W, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953.
29. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2018; 70: 174–180.
30. Vistisen D, Kivimäki M, Perreault L, et al. Reversion from prediabetes to normoglycaemia and risk of cardiovascular disease and mortality: the Whitehall II cohort study. *Diabetologia* 2019; 62: 1385–1390.
31. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7: 452–461.
32. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41: 566–570.
33. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2018; 6: 781–789.
34. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S29–S33.
35. Shaw JE. Prediabetes: lifestyle, pharmacotherapy or regulation? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2019; 10: 128–133.

ERCP u pacientů po choledochoduodenoanastomóze

Bohuslav Kianička¹, Martin Blaho², Lumír Kunovský^{3,4}, Miroslav Souček¹, Petr Piskač⁵, Petr Vlček⁵

¹II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁴Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Cílem této retrospektivní studie je zhodnotit naše zkušenosti s diagnostickou a terapeutickou endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografií (ERCP) u pacientů po choledochoduodenoanastomóze. **Metoda:** Studium souboru trvalo 20 let (listopad roku 1994 až prosinec roku 2014). V práci byli retrospektivně hodnoceni 3 pacienti po choledochoduodenoanastomóze, kteří měli projevy biliární obstrukce. K provedení ERCP byl ve všech případech použit standardní terapeutický videolateroskop. **Pacienti a výsledky:** U těchto 3 pacientů se stavem po choledochoduodenoanastomóze jsme při ERCP dosáhli 100% kanylční úspěšnosti – 3 pacienti ze 3. Jednalo se tedy o 100% úspěšnost diagnostické ERCP. U všech těchto pacientů byla při ERCP nalezena jednak stenóza přirozeného ústí Vaterovy papily, dále stenóza choledochoduodenoanastomózy, a dále pak ještě suprastenotická distální choledocholitiáza. U všech pacientů s výše popsaným patologickým nálezem na ERCP byla bezprostředně po diagnostické ERCP zahájena endoskopická léčba, která se sestávala jednak ze standardní endoskopické papilotomie stenotické Vaterovy papily, dále balónkové dilatace stenózy choledochoduodenoanastomózy, a nakonec endoskopické extrakce suprastenotické distální choledocholitiázy. Celkem byla terapeutická ERCP kompletně úspěšná u všech 3 pacientů ze 3 (100%), u kterých byla původně endoskopická léčba zahájena. V našem souboru 3 pacientů se nevyskytly žádné komplikace. **Závěr:** Při ERCP u pacientů po choledochoduodenoanastomóze jsme dosáhli u všech těchto 3 našich nemocných 100% úspěšnosti diagnostické i terapeutické ERCP. **Klíčová slova:** endoskopická diagnostika, endoskopická léčba, endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie, choledochoduodenoanastomóza.

ERCP in patients after choledochodenoanastomosis

The aim of this retrospective study is to evaluate our experience with diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients after choledochoduodenoanastomosis. **Methods:** The study took 20 years (November 1994 – December 2014). Three patients after choledochoduodenoanastomosis who had symptoms of biliary obstruction were retrospectively evaluated. In all cases, a standard therapeutic videolateroscope was used to perform ERCP. **Patients and results:** We achieved ERCP in these 3 patients with choledochoduodenoanastomosis 100% cannulation success rate – 3 out of 3 patients. This was 100% success rate of diagnostic ERCP. In all of these patients, ERCP was found – both stenosis of the natural mouth of the Vater papilla, stenosis of choledochoduodenoanastomosis, and suprastenotic distal choledocholithiasis. In all patients with the above-described ERCP pathology, endoscopic treatment was initiated immediately after diagnostic ERCP, consisting of standard endoscopic papillotomy of the stenotic Vater papilla, balloon dilatation of choledochoduodenoanastomosis stenosis, and endoscopic extraction of suprastenotic distal choledocholithiasis. In total, therapeutic ERCP was completely successful in all 3 patients out of 3 (100%) who had initially started endoscopic treatment. There were no complications in our group of 3 patients. **Conclusion:** In ERCP in patients after choledochoduodenoanastomosis, we achieved 100% success of both diagnostic and therapeutic ERCP in all of our 3 patients. **Key words:** endoscopic diagnostics, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic treatment, choledochoduodenoanastomosis.

Úvod

Jde o operaci, která zajišťuje biliární drenáž střední části žlučového při benigních nálezech v distálním choledochu, jako stenóze nebo rekurentní choledocholithiáze (CDL). Obvykle se nepřerušuje choledochus a je vytvořena anastomóza side-to-side mezi proximálním descendentním duodenem a střední částí choledochu (choledochoduodenoanastomóza), jak vidíme na Obr. 1.

Soubor nemocných a metodika

Studium souboru trvalo 20 let (listopad roku 1994 až prosinec roku 2014). V práci byli retrospektivně hodnoceni 3 pacienti se stavem po choledochoduodenoanastomóze (CHDA), provedené v minulosti.

Indikací k provedení CHDA byla u všech 3 pacientů benigní stenóza distálního choledochu.

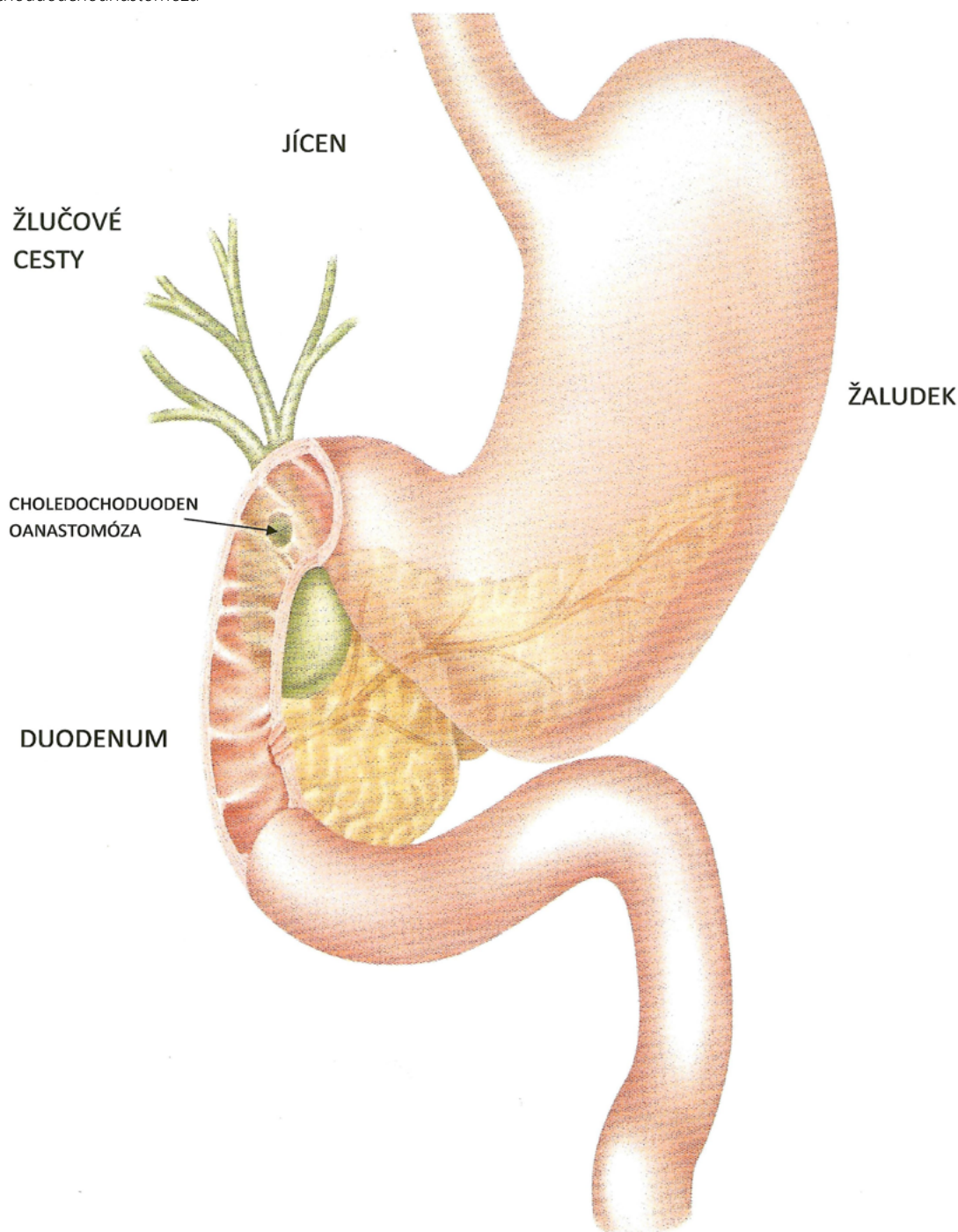
Odstup ERCP od předcházejícího provedení CHDA byl u jednotlivých pacientů 8, 9 a 11 let.

Všichni 3 pacienti měli v minulosti provedenu cholecystektomii.

U žádného z těchto 3 pacientů nebylo v minulosti prováděno ERCP.

Při endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografii (ERCP) byly používány terapeutické videolateroskopy (firmy Olympus), premedikace, kontrastní látka k RTG zobrazení biliárního systému, endoskopická instrumentária – vše bylo obdobné, jak podrobně popsáno v naší i zahraniční literatuře u pacientů s normálními anatomickými poměry (1–8).

Obr. 1. Choledochoduodenoanastomóza



Charakteristiku našeho souboru 3 pacientů se stavem po CHDA uvádí Tab. 1.

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů po choledochoduodenoanastomóze

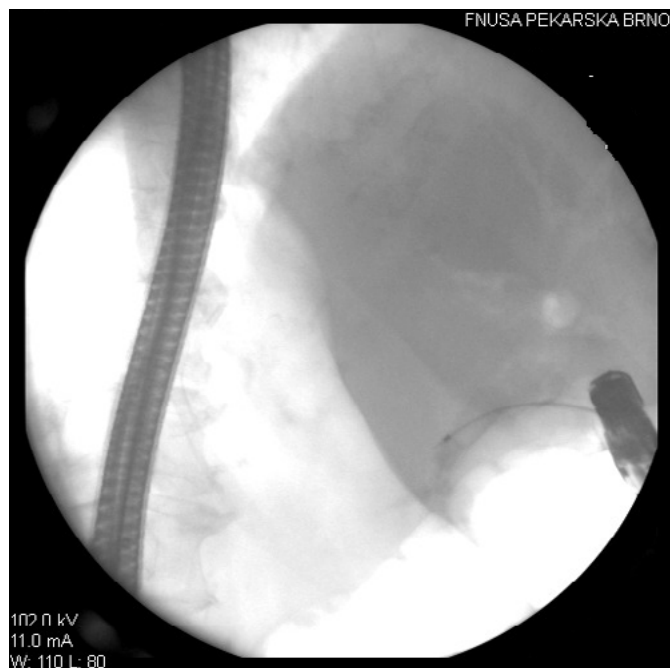
Charakteristika souboru 3 pacientů po choledochoduodenostomii			
	Počet	%	Průměrný věk
Muži	2	67	68
Ženy	1	33	78
Celkem	3	100	73

Výsledky

V našem souboru u všech 3 pacientů byla indikací k provedení ERCP cholestáza. Nejprve se objevily bolesti břicha v pravém podžebří, které byly následovány vznikem obstrukčního ikteru. U 2 těchto pacientů ze 3 byly ještě navíc vyjádřeny příznaky akutní cholangitidy (intermitentní febrilie a zimnice). Na sonografii břicha byla vždy přítomna dilatace extrahepatálních žlučovýchodů se suspektní choledocholitiázou (CDL), stav po cholecystektomii.

U těchto 3 pacientů se stavem po CHDA jsme při ERCP dosáhli 100% kanyačnické úspěšnosti – tedy u 3 pacientů ze 3. Jednalo se tedy o 100% úspěšnost diagnostické ERCP. U všech těchto 3 pacientů byla při ERCP nalezena jednak stenóza přirozeného ústí Vaterovy papily (VP), dále stenóza CHDA, a dále pak ještě suprastenotická distální CDL. U všech těchto 3 pacientů s patologickým nálezem na ERCP byla bezprostředně po diagnostické ERCP zahájena endoskopická léčba, která se sestávala jednak ze standardní endoskopické papilotomie (EPT) stenotické VP, dále balónkové dilatace stenózy CHDA, a nakonec endoskopické extrakce suprastenotické distální CDL.

Obr. 2. Na RTG obraze je patrna pouze prchavá náplň extrahepatálních žlučových cest znázorněná pomocí kanyly s vodičem, která byla zavedena do extrahepatálních žlučovýchodů cestou stenotické CHDA. Dále je naznačena stenóza přirozené VP a nad ní v distálním choledochu nevelká choledocholitiáza



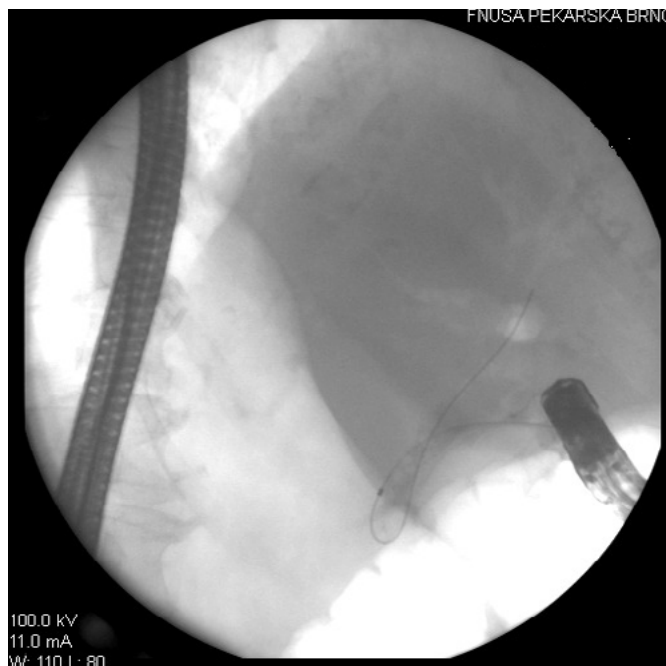
Celkem byla terapeutická ERCP kompletně úspěšná u všech 3 pacientů ze 3 (100% ze 3), u kterých byla původně endoskopická léčba zahájena.

V našem souboru 3 pacientů se nevyskytly žádné komplikace.

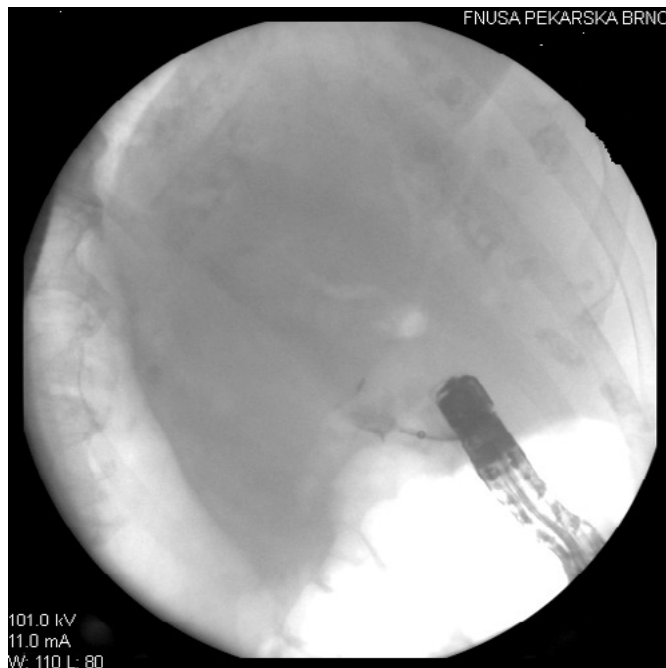
Při dalším sledování pacientů po ERCP byl stav pacientů uspokojivý, bez projevů biliární obstrukce.

Některé z těchto výkonů prezentujeme v RTG obrazové dokumentaci (Obr. 2–8).

Obr. 3. Rovněž na tomto RTG obraze je patrna pouze prchavá náplň extrahepatálních žlučových cest znázorněná pomocí kanyly s vodičem, která byla zavedena do extrahepatálních žlučovýchodů cestou stenotické CHDA. Dále je naznačena stenóza přirozené VP a nad ní v distálním choledochu nevelká choledocholitiáza. Oproti předchozímu RTG je ještě navíc patrný retrogradně otočený vodič, který neprošel přes přirozenou stenotickou VP a otočil se směrem vzhůru do proximální etáže extrahepatálních žlučovýchodů



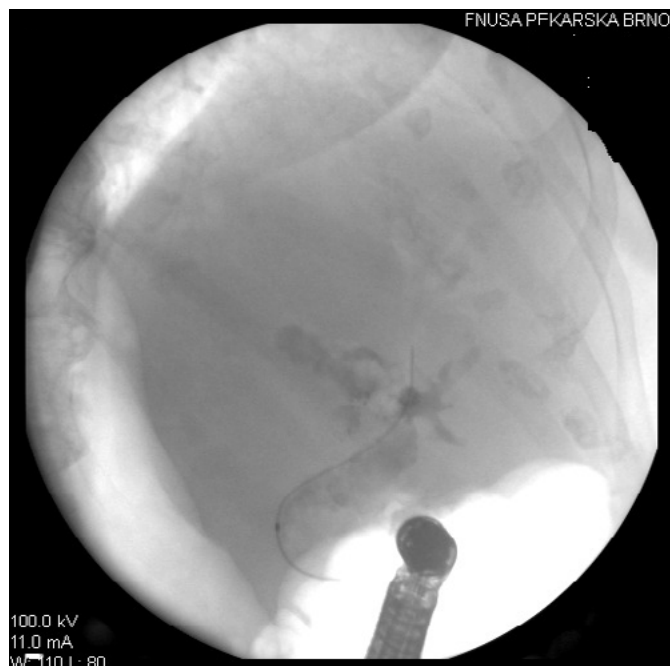
Obr. 4. Zavedení balónku po vodiči do stenotické CHDA



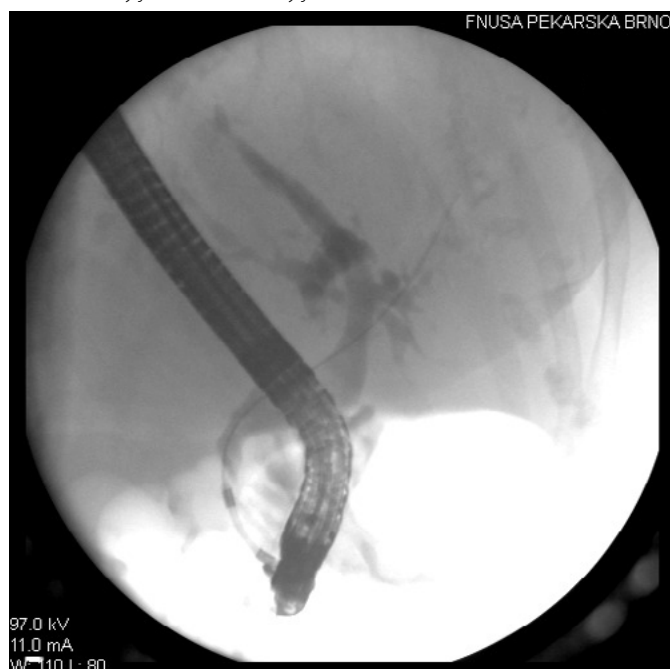
Diskuze

Choledochoduodenoanastomóza, respektive následný stav po tomto operačním zákroku, se může zkomplikovat recidivující horečkou, abdominální bolestí, abscesem jater, pankreatidou nebo cholangitidou. Obstrukce žlučovéhoodu z důvodu stagnace sludge distálně od CHDA (tedy směrem k VP) se nazývá syndrom žlučového bláta, což se někdy překládá jako syndrom žumpy (sump syndrom). Zajímavostí je, že symptomy (příznaky) syndromu žlučového bláta (žumpy) se obvykle objevují až za delší čas (5–6 let) po operaci (9). Za této situace by se pak

Obr. 5. Náplň mírně dilatovaných extrahepatálních žlučových cest pomocí kanyly s vodičem, která byla zavedena cestou přirozené VP. Dále je naznačena stenóza této přirozené VP, a nad ní v distálním choledochu je přítomna nevelká choledocholitiáza



Obr. 7. Na tomto RTG obraze je patrné, že po endoskopické extrakci choledocholitiázy jsou žlučové cesty již zcela volné



diagnostika biliárních potíží měla soustředit na transpapilární přístup (tedy ERCP) s cílem nejprve zjistit eventuální patologii distálního, tedy suprapapilárního choledochu. VP je však poměrně často stenotická a potom může transpapilární přístup selhat. Pak je nutné aplikovat rentgenkontrastní látku cestou CHDA.

Identifikace ústí CHDA, které má průměr přibližně 0,5–1 cm, je někdy obtížná, protože se často nachází v oblasti zadní stěny proximální partie descendentního duodena. Pečlivé vyšetření a jemná rotace duodenoskopu by však měly toto ústí odhalit. V důsledku stenózy

Obr. 6. V suprapapilární etáži extrahepatálních žlučovodů vidíme přiměřeně insulovaný extrakční balónek, kterým endoskopicky extrahována distální choledocholitiáza z choledochu do duodena, a to cestou přirozené VP, u které jsme předtím provedli endoskopickou papilotomii



Obr. 8. Je patrné, že kontrastní látka velice rychle otekla z nyní již volných žlučových cest do duodena



CHDA se může objevit obstrukční ikterus a rekurentní cholangitida. V této situaci je pak nezbytná balónková dilatace stenotické CHDA (10).

EPT stenotické VP může vést k ústupu sump syndromu až na několik let (9).

Je samozřejmé, že limitací studie byl malý počet subjektů, který je ale dán obecně malým výskytem těchto pacientů, a to i na pracovištích, která se hlouběji zabývají problematikou ERCP u nemocných se změn-

nou anatomíí gastrointestinálního traktu po různých chirurgických výkonech.

Závěr

Navzdory výše popsané technické náročnosti při ERCP u pacientů se stavem po CHDA jsme dosáhli u těchto 3 našich nemocných 100% úspěšnosti diagnostické i terapeutické ERCP.

LITERATURA

1. Vavrečka A, et al. Diagnostická a léčebná endoskopie žlčových cest a pankreasu. Bratislava: Osveta 1988.
2. Keil R, Lochmanová J, Námešný I, et al. Řešení benigních stenóz žlučových cest. Miniin-vazivní terapie 1998; 3: 33–35.
3. Keil R. Akutní biliární pankreatitida – endoskopická terapie ano nebo ne? Vnitř Lék 2002; 48: 847–850.
4. Zbořil V, Cigánková E, Studeník P, et al. ERCP v diagnostice a terapii komplikací jaterních transplantací. Čes Slov Gastroent 1999; 53: 47–50.
5. Procházková V, Konečný M, Král V, et al. ERCP v diagnostice a léčbě biliárních komplikací laparoskopické cholecystektomie. Čes Slov Gastroent 1999; 53: 140–144.
6. Jurgoš L, Kuželka L, Hrušovský Š, et al. Gastroenterológia. 1. vyd. Bratislava: Veda 2006.
7. Novotný I. Pankreatobiliární terapeutická endoskopie u pacientů geriatrického věku. Čes Ger Rev 2007; 5: 78–84.
8. Suisse A, Yassin K, Lavy A, et al. Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study. Hepatogastroenterology 2005; 52: 352–355.
9. Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Peten EP, et al. Endoscopic management of sump syndrome after choledochoduodenostomy: retrospective analysis of 30 cases. Gastrointest Endosc 2000; 51: 180–183.
10. Lo SK. ERCP in surgically altered anatomy. In: Baron T, Kozarek R, Carr-Locke D ERCP. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008: 237–258.

Přidělovaná ošetrovatelská péče jako jeden z indikátorů výskytu medikačního pochybení

Ilona Plevová¹, Darja Jarošová¹, Eva Janíková^{1,2}, Renáta Zeleníková¹, Eva Mynaříková², Andrea Polanská²

¹Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Útvar ošetrovatelské péče, Fakultní nemocnice Ostrava

Cíl: Cílem příspěvku je analyzovat vybrané studie zabývající se přidělovanou ošetrovatelskou péčí jako jednoho z indikátoru, který má vliv na výskyt medikačního pochybení.

Metody: Popisná přehledová studie. Jednotlivé články a studie byly vyhledány ve vybraných elektronických databázích EBSCO (Academic Search Ultimate, Academic Search Complete), CINAHL Plus with Full Text, MEDLINE complete, ScienceDirect, Central & Eastern European Academic Source. Vyhledávání relevantních prací bylo založeno na základě anglických klíčových slov: *unfinished care, omitted care, rationing care, missed care, nursing care, medication errors*.

Výsledky: Celkem bylo vyhledáno 86 příspěvků. Po vyřazení duplicitních a nerelevantních publikací bylo do hodnocení zařazeno 8 primárních studií a 2 systematické přehledy. Studie byly zaměřeny na přidělovanou či jinak definovanou nestandardně poskytovanou ošetrovatelskou péči nejen ve vztahu k medikačnímu pochybení. Každá studie popisovala vybrané činnosti, které sestry nejvíce opomíjejí v rámci medikace: zhodnocení účinnosti podaných léčiv, chyby při medikaci, podání nesprávných léků nebo dávek, nedodržení času podání, ověření vysoce rizikových léčiv podle protokolu a dodržování pravidel při každém podání. Mezi nejčastějšími faktory, které ovlivňují výskyt vynechané péče, byl nejčastěji zmiňovaným nedostatek personálu, s tím související počet pacientů na sestru, a z toho vyplývající nedostatek času na vybrané činnosti u pacientů.

Závěr: I přes rozdílnou metodiku všechny studie vykazovaly shodný fakt, že dopad přidělované, nedokončené, opomíjené či chybějící ošetrovatelské péče může mít či má negativní vliv jak na pacienty, tak na sestry. Jedním z doporučení bylo navýšení počtu sester, zlepšení týmové spolupráce a organizace práce včetně nastavení systémových a preventivních opatření.

Klíčová slova: chybějící péče, medikační pochybení, nedokončená péče, opomíjená péče, ošetrovatelská péče, přidělovaná péče.

Rationed nursing care as one of the indicators of the occurrence of medication errors

Aim: The aim was to analyze selected studies on rationed nursing care as one of the indicators that influence the occurrence of medication errors.

Methods: A descriptive review study. Articles and studies were searched in the following selected electronic databases: EBSCO (Academic Search Ultimate, Academic Search Complete), CINAHL Plus with Full Text, MEDLINE Complete, ScienceDirect and Central & Eastern European Academic Source. The search for relevant sources was based on the following English keywords: *unfinished care, omitted care, rationing care, missed care, nursing care, medication errors*.

Results: Total of 86 contributions found. After duplicity and irrelevant publications were the analysis comprised 8 primary studies and 2 systematic reviews. The studies were concerned with rationed or otherwise defined non-standard nursing care not merely related to medication errors. Each study described selected activities most frequently omitted by nurses with respect to medication: assessment of drug efficacy, medication errors, administration of incorrect drugs or doses, wrong time of administration, high-risk drug protocols and adhering to rules with each administration. The most frequently reported factor influencing the occurrence of missed care was understaffing and the related number of patients per nurse, resulting in a lack of time for selected patient activities.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PhDr. Ilona Plevová, PhD., ilona.plevova@osu.cz

Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Syllabova 19, 703 00, Ostrava-Zábřeh

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): e31–e38

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 6. 2019

Conclusion: Despite difference in methods, all studies consistently claimed that rationed, unfinished, missed or omitted nursing care has or may have a negative impact on both patients and nurses. Some of the recommendations were increasing the number of nurses, improving team collaboration and work organization including setting systemic and preventive measures.

Key words: medication error, missed care, nursing care, omitted care, rationing care, unfinished care.

Úvod

Standardně požadovanou ošetrovatelskou péčí, která není provedena, dokončena nebo je poskytována s výrazným zpožděním definují Bragadóttir a Kalisch (1) jako chybějící ošetrovatelskou péči. Uchmanowicz (2) definuje ošetrovatelskou péči, která je zpožděná, pouze částečně dokončená nebo nedokončena vůbec jako vynechanou ošetrovatelskou péči, která může být kategorizována také jako chyba z opomenutí.

Kalisch a kol. vyvinuli v roce 2006 koncepční model chybějící ošetrovatelské péče (MNC, Missed Nursing Care) (3). Model MNC slouží jako koncepční rámec, který je založen na Donabedianově struktuře, procesu a výsledném rámci. Model stanovuje hypotézu, že nemocnice, oddělení a zaměstnanci (strukturální proměnné – charakteristiky zdravotnického zařízení, oddělení a personálu) vedou k vynechání ošetrovatelské péče (procesní proměnná), která naopak ovlivňuje výsledky zaměstnanců (tj. uspokojení z práce a spokojenost s povoláním) a výsledky pacientů (4). Podle tohoto modelu mezi strukturální faktory přispívající k chybějící ošetrovatelské péči patří: pracovní zdroje, materiálové zdroje, týmová práce a komunikace. Pokud některý z těchto zdrojů chybí, jsou sestry nuceny upřednostnit některé své činnosti na úkor ostatních a díky tomu může dojít ke zpoždění nebo vynechání ošetrovatelské péče. (2) Bragadóttir a Kalisch (1) uvádějí, že chybějící ošetrovatelská péče je globální záležitostí.

V dnešní době, kdy čelíme celosvětovému nedostatku sester, je chybějící péče běžnou hrozbou, která nabývá na významu, protože se může projevit či již projevuje jako potenciálně nebezpečná. Nejdůležitějšími prediktory selhání ošetrovatelské péče je personální zabezpečení, úroveň personálu a týmová práce (2). Je třeba si uvědomit, že je chybějící péče významně spojena s otázkami bezpečnosti pacientů, kam řadíme závažnou oblast jako je medikační pochybení (5, 6, 7, 8).

Medikační pochybení, událost spojená s podáváním léku a/nebo léčivého přípravku (9), je druhem nežádoucí události, které bylo pro účely Programu Nil Nocere definováno jako „nežádoucí událost, při které došlo nebo mohlo dojít k ohrožení nebo poškození zdraví pacienta a/nebo zdravotnického pracovníka při poskytování zdravotní péče“ (10). Medikační proces je považován za nejrizikovější proces, protože pochybení během systému podávání léků, který se řadí k jedněm z nejčastějších, může vést k prodloužení délky hospitalizace, zvýšení dalších nákladů na péči a problémům ve stanovení zodpovědnosti morální i trestně právní. Ačkoli se jedná o relativně jednoduchý proces, nabízí prostor pro celou řadu chyb: pochybení při ordinaci léku, nečitelná preskripce, záměna pacienta, špatný lék, nepodaný lék, špatná forma podání, chybný čas podání, špatný způsob podání, použití expirovaného léku, chybějící nebo nesprávný záznam o podání (9), zpoždění dávky tj. dávky léků, které jsou předepsány, ale nejsou podány (11). Lékové/medikační chyby mohou nastat v kterémkoliv stupni medikačního

procesu, od předepsání lékařem po podání léků pacientovi sestrou, a kdekoli v rámci zdravotnického systému a procesu poskytování péče. Proto je nutné, aby se intervence zaměřily na všechny kroky a aspekty podání léků (9) v součinnosti zajištění systému poskytování standardní péče, nikoli péči chybějící, vynechané, opožděné, neodkončené, kterým jsou připisovány chyby z opomenutí (5), jež poté mohou vést k nepříznivému výsledku nebo mohou mít negativní vliv na klinické výstupy, jak na pacienty, tak personál.

Metodika

Design

Popisná přehledová studie.

Cíl

Cílem příspěvku je analyzovat vybrané studie zabývající se přidělovanou ošetrovatelskou péčí jako jednoho z indikátorů, který má vliv na výskyt medikačních pochybení.

Zařazující kritéria

Do výzkumu byly zařazeny primární i sekundární studie, s výjimkou teoretických přehledových článků, publikované v období 2008–2018. Cílem práce bylo najít studie, které jsou zaměřeny na medikační pochybení v souvislosti s chybějící ošetrovatelskou péčí. Dalším kritériem byla dostupnost plného textu.

Zdroje

Jednotlivé články a studie byly vyhledány ve vybraných elektronických databázích EBSCO (Academic Search Ultimate, Academic Search Complete), CINAHL Plus with Full Text, MEDLINE complete, ScienceDirect, Central & Eastern European Academic Source.

Vyhledávání

Vyhledávání relevantních prací bylo založeno na základě anglických klíčových slov: *unfinished care, omitted care, rationing care, missed care, nursing care, medication errors*.

Výběr studie

Pro rozšíření vyhledávání v elektronických databázích bylo využito Booleovských operátorů. Dotaz k vyhledání zněl: (unfinished OR omitted OR rationing OR missed) AND „nursing care“ AND (medic* AND error*) OR (adverse AND drug* AND event*).

Analýza dat

Po analýze a pomocí uvedené vyhledávací strategie bylo nalezeno celkem 86 příspěvků, z toho bylo 8 vyřazeno pro duplicitu. Výsledně

bylo získáno celkem 10 studií, které se staly klíčovými pro naši práci. Použili jsme postupné vyřazování studií podle doporučení PRISMA, viz schéma 1.

Ke konečnému zpracování byly vybrány studie, které se zaměřovaly na medikační pochybení ve vztahu k chybějící ošetrovatelské péči. Konkrétně se jedná o 2 systematické přehledy, 1 kvalitativní studii a 7 kvantitativních studií.

Výsledky

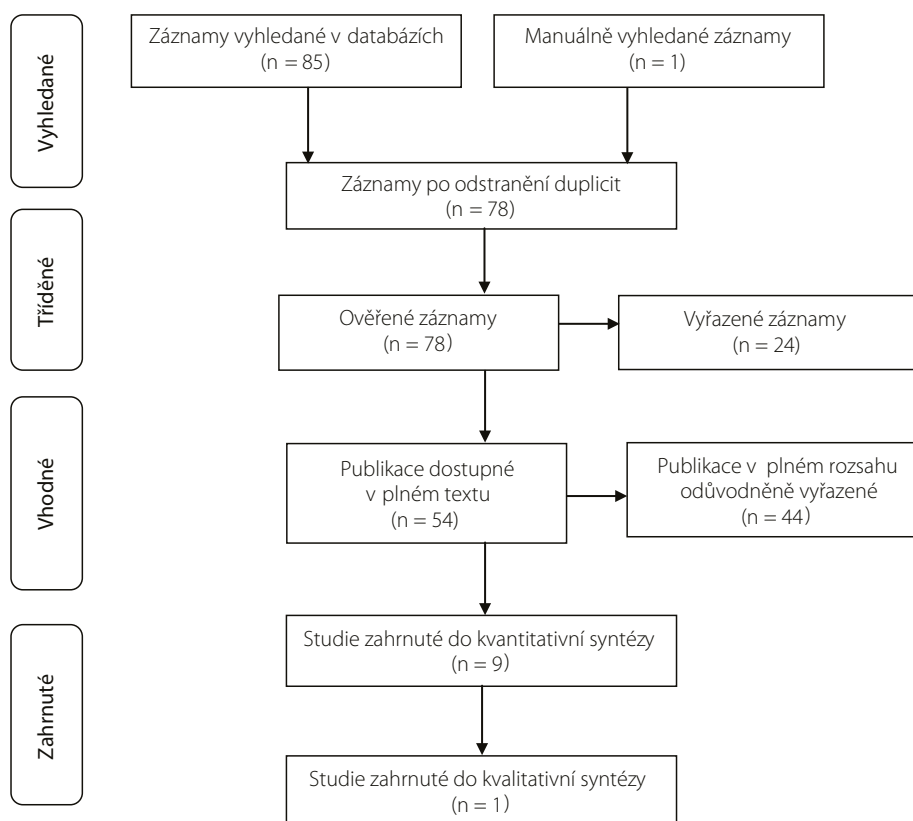
Výsledky charakteristik dohledaných 10 studií jsme zařadili do tabulky 1. Do výčtu chybějící ošetrovatelské péče jsme zařadili pouze oblast medikace a do faktorů pro vynechání nebo zpoždění péče jsme zařadili maximálně pět nejzávažnějších položek.

Schubert et al. (12) se snažili najít souvislost mezi implicitním dávkováním ošetrovatelské péče a vybranými výsledky pacientů, hlavními organizačními proměnnými včetně kvality praxe sestry a úrovně personálního obsazení. Implicitní dávkování ošetrovatelské péče bylo měřeno pomocí nástroje *Basel Extent of Rationing of Nursing Care* (BERNCA, 20 položek; čtyřbodová Likertova škála: od „nikdy“ po „často“). Kvalita pracovního prostředí sester byla měřena nástrojem *Nurse Work Environment Index-Revised* (čtyřbodová Likertova škála: od „silně souhlasím“ po „silně nesouhlasím“). Ostatní data byla sbírána pomocí adaptovaného nástroje *International Hospital Outcomes Study*. Kromě sester se výzkumu zúčastnili i pacienti, u kterých byla zjišťována spokojenost s poskytovanou ošetrovatelskou péčí. Sestry obecně uváděly, že opomenuly některé z 20 ošetrovatelských úkolů za posledních 7 pracovních dnů, které měly dopad na šest výsledných oblastí (medikační pochybení,

pády, nozokomiální infekce, kritické události, dekubity a spokojenost pacientů). Průměrný počet pacientů na jednu sestru na všech třech směnách byl osm. (12)

V roce 2009 Schubert et al. (13) použili výsledky z výše uvedené studie, aby definovali klinicky významné prahové hodnoty, při kterých implicitní dávkování ošetrovatelské péče začne negativně ovlivňovat výsledky pacienta a které mohou být využity v prevenci před nežáducími událostmi, které mohou nastat s přidělovanou péčí (vztah mezi dávkováním a výsledkem pacientů byl poprvé explicitně zkoumán ve studijním programu RICH; Rationing of Nursing Care in Switzerland Study. Stanovené prahové hodnoty ukázaly, že ne všechny výsledky pacientů mohou být stejně ovlivněny implicitním dávkováním ošetrovatelské péče. Autoři se zaměřili na pět nejčtenějších nežádoucích komplikací u pacientů za rok: 1) chyby při podávání léků – léky podávané v nesprávné době, ve špatné dávce a/nebo nesprávnému pacientovi s následky nebo bez následků; 2) pády pacientů s poraněním nebo bez; 3) nozokomiální nákazy; 4) kritické stavy u pacientů; 5) dekubity (stadium 2–4). Na čtyřbodové Likertově škále od „nikdy“ až po „často“, sestry uváděly frekvenci těchto nežádoucích událostí u svých pacientů za rok. Autoři vytvořili dvě modelové řady, kdy v rámci regresního modelování zjišťovali pomocí dychotomizace vztah mezi někdy (zřídka, někdy, často) versus nikdy a pravidelně (někdy, často) versus zřídka, nikdy, kdy každé položce byla přiřazena bodová hodnota od 0 (nikdy) do 2,5 a více (častěji než někdy). Zjistili, že i dokonce velmi nízké hladiny přidělované péče (tj. jakéhokoli skóre nad 0) byly spojeny se značně zvýšeným rizikem u všech pěti sledovaných nežádoucích událostí. Autoři však zdůrazňují, že stejné

Schéma 1. Vývojový diagram přehledu literatury – doporučení PRISMA



hodnoty u různých činností nemají stejný dopad na výsledky u pacientů. Co se týče chyb v oblasti medikace, byla v první modelové řadě hodnota „1,00“ spojena se zvýšením faktoru od 2,50 do téměř 5 a v druhé modelové řadě se u medikace jednalo již o hodnotu „1,5“, což v obou případech znamenalo již negativní účinky na pacienta.

Cílem kvalitativní studie Winters a Neville (14) bylo prozkoumat koncept MNC dle Kalisch. Popsali tři hlavní kategorie: 1) prvky péče, které

byly pravidelně opožděny nebo vynechány; 2) důvody pro pravidelné odkládání nebo vynechání péče a 3) morální distres, frustraci sester vyplývající z neposkytnuté péče. Nejčastějšími oblastmi vynechané nebo opožděné péče byla osobní hygiena a s tím související péče o pacienta, jako např. péče o pokožku, polohování pacienta, udržení mobility, péče o pacientovy potřeby. Druhou oblastí, kterou sestry zmínily, byla aplikace léků. Léčbu jako takovou braly všechny sestry jako

Tab. 1. Charakteristiky studií zahrnuté v analýze

Autor (rok), stát	Metodika a soubor	Výskyt vynechané péče v oblasti medikace	Faktory ovlivňující výskyt vynechané ošetrovatelské péče
Schubert et al. (2008) Švýcarsko	deskriptivní průřezová multicentrická studie, sestry (n = 1 338), pacienti (n = 779) z 8 nemocnic ve Švýcarsku Dotazníky: BERNCA a Nurse Work Environment Index-Revised	medikační pochybení někdy, příp. často pozorováno (n, %): 380 (30) nepozorováno ani jednou: 1 089 (85)	manažeri ošetrovatelství a profesní rozvoj: průměr 3,07 (SD = 0,50); medián 3,13 (1,31–4,00) interdisciplinární spolupráce a kompetence: průměr 3,14 (SD = 0,42); medián 3,13 (1,75–4,00) ošetrovatelské zdroje a autonomie: průměr 2,51 (SD = 0,53); medián 2,50 (1,00–4,00)
Schubert et al. (2009) Švýcarsko	deskriptivní průřezová multicentrická studie, korelační studie, data z výzkumu Schubert et al. (2008)	medikační pochybení – nežádoucí událost někdy (zřídka, někdy, často) proti nikdy 85 % pravidelně (někdy, často) proti vzácně, nikdy 30 %	definování klinicky významných prahových hodnot, při kterých implicitní dávkování ošetrovatelské péče začne negativně ovlivňovat výsledky pacienta
Winters, Neville (2012) Nový Zéland	kvalitativní deskriptivní studie, 5 registrovaných sester s úvazkem 0,7–1,0 pracujících minimálně 12 měsíců	podávání medikace	neefektivní komunikace – vyrušování telefonáty od rodin, jiných oddělení, personálu přijímání pacientů a s tím související nutné překlady, nedostatečný počet personálu, nepochopení pracovní zátěže managementem, nedostatek léků, materiálu
Papastavrou, Andreou, Efstathiou (2014) Kypr	systematická review, 17 studií	zhodnocení účinnosti podaných léčiv, chyby při medikaci, pacienti dostávali nesprávné léky nebo dávky	struktura personálu, neočekávaný nárůst objemu péče, akutní stav pacienta, nedostatečný počet pomocných pracovníků, náročné příjmy a propuštění, napětí nebo porucha komunikace v týmu
Jones, Hamilton, Murry (2015) USA	systematická review, 54 studií	medikační pochybení OR = 2,5	pracovní síly, materiální zdroje, týmová spolupráce, neočekávaný nárůst pacientů a/nebo jeho náhlý akutní stav, nedostatečné léky a/nebo potřebné zásoby
Maloney, Fencl, Hardin (2015) USA	deskriptivní studie, ošetrovatelský personál (n = 205) pracující na celý nebo částečný úvazek z 16 oddělení tří nemocnic Severní Karolíny. dotazník: MISSCARE	nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm): vždy 0 často 29,0 % občas 35,2 % zřídka 29,0 % nikdy 4,0 % podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut: vždy 0,6 % často 11,6 % občas 36,6 % zřídka 40,1 % nikdy 11,0 % zhodnocení účinnosti podaných léčiv: vždy 3,3 % často 11,5 % občas 37,4 % zřídka 38,5 % nikdy 12,1 %	neočekávané zvýšení počtu nebo závažnosti stavu pacientů na oddělení, nedostatečný počet personálu, nedostatečný počet podpůrných nebo administrativních pracovníků (např. zdravotničtí asistenti, techničtí pracovníci, sekretářky oddělení), přílišné zatížení příjmem a propuštěním pacientů, nedostupnost léků v případě potřeby

prioritní, nicméně i přes tuto prioritu docházelo u aplikace léčiv k jejich vynechání nebo zpoždění. Důvodem byl nedostatek léčiv, nedostatek personálu, přerušování výkonu např. telefonáty, mladé a nezkušené sestry, kterým trvalo provedení výkonu delší dobu.

V rozsáhlém systematickém přehledu Papastavrou, Andreou, Efstathiou (15) bylo analyzováno 17 studií, jejichž cílem bylo porozumět faktorům a procesům souvisejícím s přidělováním ošetrovatelské péče. Výsledky byly kategorizovány do čtyř oblastí: 1) prvky přidělované ošetrovatelské péče; 2) příčiny přidělování péče; 3) výsledky sester a 4) výsledky pacientů. V rámci medikace byly uváděny nejčastější chyby

ohledně zhodnocení účinnosti podaných léčiv, chyby spojené s aplikací medikace a nesprávné podávání léků nebo dávek pacientům. Mezi hlavní důvody, které vedly k vynechání péče, patřily: struktura personálu, neočekávaný nárůst objemu péče, akutní stav pacienta, nedostatečný počet podpůrných pracovníků, náročné příjmy a propuštění a napětí nebo porucha komunikace v týmu.

V kvantitativní studii autorů Maloney, Fenc a Hardin (16) byl použit standardizovaný nástroj MISSCARE Survey (3), kde v rámci medikace zaznamenali: nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm), podávání léčiv „podle

Tab. 1. Charakteristiky studií zahrnuté v analýze – pokračování

Autor (rok), stát	Metodika a soubor	Výskyt vynechané péče v oblasti medikace	Faktory ovlivňující výskyt vynechané ošetrovatelské péče
Palese et al. (2015) Itálie	longitudinální pozorování a průřezová studie, registrované sestry (n = 252) asistenti sester (n = 165), dotazník: MISSCARE	nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm) (2,7; 2,5–2,8), zhodnocení účinnosti podaných léčiv (2,2; 2,1–2,3), podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut (2,0; 1,9–2,2)	neočekávané zvýšení počtu nebo závažnosti stavu pacientů na oddělení, nedostatečný počet personálu, přílišné zatížení příjmem a propuštěním pacientů, nedostatečný počet podpůrných nebo administrativních pracovníků (např. zdravotničtí asistenti, techničtí pracovníci, sekretářky oddělení), naléhavé situace u pacienta (např. zhoršení stavu pacienta) Individuální a organizační faktory: pracovní pozice na plný a částečný úvazek, komunikativní napětí mezi sestrou a asistentem, zkušenosti dle odpracovaných let, zkušenosti v letech na oddělení, denní péče poskytovaná asistentem/na pacienta (v minutách), denní péče poskytovaná každému pacientovi (v minutách), počet pacientů na pracovníka na směnu, věk pracovníků
Verrall et al. (2015) Austrálie	průřezová studie, registrované sestry a porodní asistentky (n = 289) z různých zdravotnických zařízení, elektronická adaptovaná verze dotazníku: MISSCARE v kombinaci s kvalitativním průzkumem pomocí otevřených otázek	nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm) (n = 33), podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut (n = 25), zhodnocení účinnosti podaných léčiv (n = 16)	konkurenční požadavky, které zkracují čas péče o pacienty, neefektivní metody pro určování úrovně personálu, nedostatečná kombinace personálu na základě znalostí, dovedností a kompetencí, včetně nedostatečného počtu personálu
Winsett et al. (2016) USA	deskriptivní korelační studie, registrované sestry (n = 168) ze 4 nemocnic, dotazník: MISSCARE	často vynechaná péče (> 2 < 3): nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm) (31,6%) občas vynechaná péče (> 1 < 2): podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut (36,3%), zhodnocení účinnosti podaných léčiv (27,4%)	neočekávané zvýšení počtu nebo závažnosti stavu pacientů na oddělení (76,2%), těžké příjmy a propuštění (72,0%), nedostatečný počet pomocného personálu (59,5%), nedostatečný počet personálu (58,9%), nedostatek léčiv (56,5%), naléhavé stavy pacientů (53,0%)
Tubbs-Cooley et al. (2017) USA	průřezová studie, registrované sestry (n = 230) z novorozeneckých jednotek intenzivní péče v Magnet hospital® a non-Magnet hospital®, adaptovaný dotazník: MISSCARE	ověření vysoce rizikových léčiv podle protokolu OR = 2.48 (0.50–12.30); p = 0.27, dodržování „6 pravidel“ při každém podání léku OR = 1.44 (0.57–3.67); p = 0.44, nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm) OR = 0.71 (0.26–1.89); p = 0.49, podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut OR = 1.10 (0.41–2.98); p = 0.85	napětí nebo poruchy komunikace v týmu OR = 0.32 (0.18–0.59); p = 0.000, další účastníci nebyli k dispozici (např. rodiče při učení) OR = 0.42 (0.24–0.74); p = 0.002, nedostatek znalostí postupů, vybavení OR = 0.36 (0.17–0.75); p = 0.006, nedostatečná podpora členů týmu OR = 0.49 (0.28–0.86); p = 0.013, nepřítomnost rodiče nebo pečovatele OR = 0.50 (0.29–0.86); p = 0.013

potřeby" během 15 minut a zhodnocení účinnosti podaných léčiv jako časté vynechání péče. Pouze 4–12,1 % sester nikdy nevynechalo péči v oblasti medikace. Mezi nejvýznamnější důvody, které měly vliv na přidělovanou péči, podle sester patřily: neočekávané zvýšení počtu nebo závažnosti stavu pacientů na oddělení, nedostatečný počet personálu, podpůrných nebo administrativních pracovníků (např. zdravotničtí asistenti, techničtí pracovníci, sekretářky oddělení), přílišné zatížení příjmem a propuštěním pacientů a nedostupnost léků v případě potřeby.

V přehledové studii se Jones, Hamilton, Murry (17) snažili nalézt odpovědi na několik oblastí: porovnat konceptuální definice a rámce pro chybějící péči, porovnat použité nástroje, identifikovat výstupy a příčiny a zmírňující opatření. V celkem 54 zařazených článků bylo identifikováno 14 nástrojů pro hodnocení opomíjené péče (TU-5, TU-7, TU-9, TU-13, BERNCA, BERNCA-R, NEWRI, PIRNCA, šest adaptovaných nástrojů MISSCARE). Autoři zaznamenali prediktory nedokončené péče, mezi které patřily: týmová spolupráce, přiměřenost zdrojů, bezpečnostní klima a sestry. Nedokončená péče byla předpokladem ke snížení kvality ošetrovatelské péče a snížení spokojenosti pacienta i pracovní spokojenosti sester; vedla rovněž ke zvýšení výskytu nežádoucích událostí a častějšího záměru odchodu sester. I přes to, že spojitost mezi personální oblastí a nedokončenou péčí byla slabá, byly identifikovány nedostatečné pracovní zdroje jako nejdůležitější faktor přispívající k nedokončené péči. Mezi hodnocenými položkami, které nejvíce přispívaly k nedokončené péči, byly zkušenosti s neočekávaným nárůstem pacientů a/nebo jeho náhlé akutní zhoršení stavu spíše než počet zaměstnanců na jednu směnu. Nedostatečné materiálové zdroje a problémy s týmovou komunikací byly druhým a třetím nejvýznamnějším důvodem nedokončené péče. Nedostatečné zásoby léků byly vnímány jako významnější důvod k nedokončení péče než nefunkční přístroje. V rámci medikačního pochybení (OR = 2,5) našli autoři, tak jako u jiných oblastí nedokončené péče, slabý až mírný negativní účinek.

V longitudinální studii Palese et al. (5) měřili dva vyškolení výzkumníci po dobu tří měsíců v rámci denního přímého pozorování skutečnou ošetrovatelskou zátěž. Zaznamenávali: počet pacientů na jednu sestru; objem ošetrovatelské péče poskytované sestrou a asistentem sestry v minutách za den a podíl péče nabízené sestrou na celkové péči poskytované pacientům asistenty. Poměr sestry na počet pacientů se podle oddělení a pracovní doby pohyboval dopoledne od 1:5 do 1:13; odpoledne od 1:7,5 do 1:14 a v noci od 1:12,5 do 1:33. Nejvíce vnímána jako chybějící péče byla chůze s pacientem 3x denně nebo podle ordinace spolu s polohováním pacientů co 2 hodiny. Oblast medikace byla z celkových 24 položek uvedena jen třikrát: nedodržení času podání léčiv; zhodnocení účinnosti podaných léčiv a podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut. Přibližně 70% sester bylo spokojeno nebo velmi spokojeno se současnou rolí, více než 85% sester s danou profesí, méně spokojené byly s týmem (60%). Mezi oblastí, které ovlivnily konkrétně chybějící péči, byly např. nárůst objemu péče, nedostatek personálu, akutní stav pacienta aj. (5)

Ve smíšené studii (7) se autoři prostřednictvím adaptovaného dotazníku MISSCARE a otevřenými otázkami snažili zjistit vnímání důvodů sester a porodních asistentek k vynechání péči. Zjistili tři hlavní

faktory, které přispívaly k chybějící péči: konkurenční požadavky, které zkracovaly čas péče o pacienty; neefektivní metody pro určování úrovně personálu a nevhodná struktura personálu podle znalostí, dovedností a kompetencí. Mezi konkurenční požadavky řadili autoři narušení běžné pracovní rutiny např. náhlou změnou zdravotního stavu pacienta, neplánovanými příjmy, překlady a propuštěními, nedostupnosti zdrojů a vybavení pro léčbu a diagnostiku, zvýšenou administrativou. V rámci druhé oblasti neefektivní metody pro určování úrovně personálu naráželi respondenti na problém s elektronickým personálním systémem, který neuměl flexibilně reagovat na změny požadavků v rámci potřeb poskytované péče. V oblasti medikačního pochybení byly opět zařazeny všechny tři oblasti medikace, kdy se na základě četnosti umístily v pořadí: nedodržení času podání léčiv; podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut a zhodnocení účinnosti podaných léčiv.

Winsett et al. (8) ve své studii s využitím nástroje MISSCARE zjistili, že nedodržení času podání léčiv bylo sestrami zařazené jako nejčastěji vynechaná péče spolu s chůzí s pacientem 3x denně nebo podle ordinace a péčí o dutinu ústní. Další dvě položky podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut a zhodnocení účinnosti podaných léčiv zařadili respondenti mezi péči občas vynechanou. Signifikančními důvody pro vynechání péče bylo např. neočekávané zvýšení počtu nebo závažnosti stavu pacientů na oddělení, těžké příjmy a propuštění, nedostatečný počet personálu, nedostatek léčiv a naléhavé stavy pacientů.

Tubbs-Coolley et al. (18) se snažili nástrojem MISSCARE najít vztah mezi ošetrovatelskou péčí na neonatologických jednotkách intenzivní péče, konkrétně, jak jsou ovlivněny výsledky v poskytování ošetrovatelské péče v nemocnicích s označením Magnet hospital®, a v nemocnicích bez tohoto označení. Pomocí logistické regrese použili k modelování vztahů mezi oběma nemocnicemi a výsledcích o výskytu a důvodech vynechané péče charakteristiku sester a směnnost. I přes fakt, že se chybějící péče vyskytla v obou nemocnicích, sestry v Magnet hospital® uvedly jako méně pravděpodobnými důvody pro vynechání péče napětí a poruchy komunikace s ostatními zaměstnanci, nedostatek znalosti postupů, nedostatek podpory od členů týmu, nedostatek pomocného personálu. V oblasti aplikace léčiv, přesněji v položkách ověřování vysoce rizikových léčiv podle protokolu, dodržování „6 pravidel“ při každém podání léku, nedodržení času podání, podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut, nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi nemocnicemi obou typů.

Diskuze

V příspěvku jsme se snažili najít souvislost mezi medikačním pochybením a chybějící ošetrovatelskou péčí. Nenašli jsme však nikoho z autorů, kdo by se věnoval pouze vztahu chybějící ošetrovatelské péče s dopadem na medikační pochybení. Autoři (5, 7, 8, 16) pomocí nástroje MISSCARE Survey zaznamenali chybějící péči v rámci medikace ve všech třech předdefinovaných oblastech: nedodržení času podání léčiv (léky podávané během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm), zhodnocení účinnosti podaných léčiv a podávání léčiv „podle potřeby“ během 15 minut. Tubbs-Coolley et al. (18) navíc uváděli další preventivní opatření při aplikaci léčiv, která byla v rámci péče opomíjena a to ověření vysoce rizikových léčiv podle

protokolu a dodržování „6 pravidel“ při každém podání léku. Autoři neuvedli, o jaká pravidla se jednalo, ale např. Cook (19) uvádí „Šest práv všeobecných sester pro bezpečné podání léku“, a to právo na: 1) úplné a jasné písemné ordinace; 2) spolehnout se na lékárnu ve smyslu včasné distribuce léků pro pacienta; 3) informace a přístup k nim; 4) přístup ke standardu o podávání léčiv; 5) podílet se na bezpečné medikaci, navrhovat vhodnější řešení a identifikovat chyby a 6) zastavit se, přemýšlet a být ostražití při podávání léků. V České republice, kromě bezpečnostních opatření vycházející z legislativy Ministerstva zdravotnictví a Resortních bezpečnostních cílů, jako je např. Bezpečná identifikace pacienta, kde je nutná existence minimálně dvou nástrojů pro identifikaci (např. jméno a datum narození) (20), se stále používá obecný model pěti pravidel: správný lék, správný pacient, správný čas, správný způsob a správná dávka. MZ ČR se pro zvýšení bezpečnosti pacientů a zapojení pacienta i jako aktivního aktéra v procesu medikace, vydalo v roce 2019 aktualizovanou příručku „Rádce pacienta“, kde jednou z kapitol je kapitola „Léky v nemocnici“ (21).

Schubert et al. uvádějí, že bylo medikační pochybení pozorováno někdy, příp. často (12), v roce 2009 se již zaměřili na medikaci jako na jednu z pěti nejčastějších komplikací u pacientů. Na základě vytvořené modelové řady u medikace zjistili, že byla v první modelové řadě hodnota „1,00“ spojena se zvýšením faktoru od 2,50 do téměř 5 (v 30 % bylo medikační pochybení pozorováno někdy, příp. často); v druhé modelové řadě se u medikace jednalo již o hodnotu „1,5“, což v obou případech znamenalo již negativní účinky na pacienta. (13) Jones, Hamilton, Murry (17) uvádějí pouze medikační pochybení bez další specifikace, zatímco Winters, Neville (14) v kvalitativní studii již medikační pochybení specifikují respondenty na zmeškání nebo opomenutí podání léčiv. Papastavrou, Andreou, Efstathiou (15) v 17 vyhledaných studiích v rámci systematické review uváděli v rámci opomíjené péče zhodnocení účinnosti podaných léčiv, obecně uváděné chyby při medikaci a konkrétně např. chyby, kdy pacienti dostávali nesprávné léky nebo dávky.

Studie autorů Kalisch, Lansdtrom a Williams (22) vedla k závěru, že velká část ze všech hospitalizovaných pacientů je kvůli zmeškané ošetrovatelské péči ohrožena. Autoři často uváděli jako důvod nedostatek léků (8, 16, 17) a materiálu či přístrojů (14, 17) nutných pro péči o pacienty. Četnou položkou, která byla často uváděna, byl zvýšený objem péče, péče o pacienty s náhlým akutním zhoršením stavu, počet a závažnost příjmů a s tím spojené propouštění či překlady pacientů (5, 8, 15, 16, 17). V kvalitativní studii autorů Winters, Neville (14), bylo zmíněno vyrušování personálu telefonáty. Respondenti uváděli několikrát, že častým vyrušením, kromě hovorů v rámci návaznosti péče od jiného personálu různých oddělení, byly např. telefonáty rodin pacientů a nutnost podávání informací. Za vyrušení, respektive „konkurenční požadavky“, uváděli autoři Verrall et al. (7) nedokončenou či přerušovanou práci jinými situacemi, které museli zdravotníci vykonat přednostně.

Důležitou roli v chybějící péči sehrával tým, kdy nekooperace, špatná komunikace či napětí hrají významnou roli v zajištění nedostatečné péče (5, 12, 15, 17, 18). Ve studii Palese et al. (5) bylo komunikační napětí mezi registrovanými sestrami a asistenty sester identifikováno jako prediktivní faktor zvyšující přibližně o polovinu pravděpodobnost hlášení MNC.

Za signifikantní důvody pro nedostatečnou péči bylo nejčastěji uváděno autory nedostatečný počet personálu/sester/pomocného personálu (6, 7, 8, 12, 14, 15, 16) včetně pracovních pozic na plný a částečný úvazek, počtu pacientů na pracovníka na směnu, kdy Palese et al. (5) zjišťovali navíc i denní péči na pacienta v minutách. Účastníci pracující na plný úvazek byli ve 4násobném riziku hlášení MNC, dle autorů možná proto, že jejich pracovní expozice byla vyšší ve srovnání s těmi, kteří pracují na částečný úvazek. Mají také globálnější pohled na potřeby pacientů a vyšší vnímání opomíjené péče. Kalisch, Tschannen, Lee (4) uvádějí, že četné studie prokázaly vliv personálního zajištění nelékařského zdravotnického personálu na výsledcích léčby pacientů. Zvýšená úroveň personálního zajištění byla spojena se snížením počtu nežádoucích příhod během péče o pacienta. Dle Palese et al. (5) navíc existují důkazy, které dokládají, že poměr pěti pacientů k jedné sestře zabraňuje komplikacím a smrti. Ani v jedné studii nebyl uveden takto nízký počet pacientů na jednu sestru. Zajištění minimálního počtu sester je v České republice dáno vyhláškou č. 99/2012 Sb., *o požadavcích na minimální personální zabezpečení zdravotních služeb*. Personální zabezpečení péče je stanoveno podle jednotlivých odborností zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků, druhu a oboru poskytované péče (23). Zabezpečení pracovníky musí být stanoveno tak, aby byla zajištěna kvalita, bezpečí a dostupnost zdravotní péče. Bragadóttir, Kalisch, Tryggvadóttir (24) poukazují na již dříve uskutečněné studie, které potvrzují přispění k opomenutí ošetrovatelské péče charakteristikami nemocnic a jednotlivých oddělení, vnímání adekvátnosti personálního zajištění a ošetrovatelské týmové práce, které jsou uvedeny v modelu MNC. Chybou pro nemožnost splnit ošetrovatelskou péči standardně a dle potřeb pacientů byla některými autory (12, 14) přičítána právě managementu a s tím mohly souviset i další faktory, jako je struktura personálu na směně (5, 7, 15, 17, 18), což bylo vyjádřeno např. neefektivními metodami pro určování úrovně personálu, nedostatečnou kombinací personálu na základě znalostí, dovedností a kompetencí (5, 7). V článku *Spot and prevent instances of missed nursing care* (25) jsou uvedeny tři výzvy, které by měly zabránit chybám v ošetrovatelské péči v budoucnosti. První výzvou důležitou pro lokální systém kontroly zdravotní péče je identifikovat konkrétní příklady chybějící péče. Druhou výzvou je pomoc s vyplněním identifikovaných mezer v ošetrovatelské péči a třetí výzvou je využití takto získaných informací v praxi. Je doporučeno: 1) sledovat ošetrovatelskou a terapeutickou dokumentaci; 2) zúčastnit se vizit a týmové práce spolu se sestrami a lékaři; 3) věnovat čas pacientovi a jeho rodině (pozorovat pacienta a jeho rodinu). V naší studii se chyba přičítala také personálnímu systému, který neuměl reagovat na měnící se požadavky péče (7). AHSP (American Society of Health-System Pharmacists) doporučuje zavedení systémového přístupu v institucích, který by zabránil budoucím chybám; tento přístup usiluje o změnu pracovních podmínek a vytváří obranu, bariéry a bezpečnostní opatření, aby se zabránilo vzniku chyb nebo aby se snížila škoda, pokud dojde k chybám. Obviňování zdravotnických pracovníků, kteří se účastní chyb, nebo je pasivně povzbudí, aby byli opatrnější, nebrání chybám, protože nezmění základní podmínky, které k chybě přispěly. (26) Jak dokládá studie Tubbs-Cooley et al. (18) zaměřená na zavedení kvality ve zdravotnických zařízeních, hrál pod-

statnou roli ve snížení opomíjené péče a jejího dopadu na pacienta i personál. Autoři se snažili zjistit, jak jsou ovlivněny výsledky v poskytování ošetrovatelské péče v nemocnicích s označením Magnet hospital®, a v nemocnicích bez tohoto označení. Současně dané potvrzují také autoři Jones, Hamilton, Murry (17) a McMullen et al. (6). Klokočková (27) se ve své diplomové práci zabývala nemocnicemi označenými jako „magnetické“ a v souladu se zahraniční literaturou jsou chápány jako zdravotnická zařízení charakteristická nejen vysoce kvalitní ošetrovatelskou péčí, ale především jako organizace vytvářející takové pracovní prostředí, které je pro veškerý zdravotnický personál přitažlivý natolik, že jsou v něm lidé spokojeni. To ve svém důsledku vytváří atmosféru mající zásadní a doložený vliv na kvalitu a výsledky poskytované péče. To potvrzuje i organizace The Truth About Nursing, která uvádí, že se jedná o ocenění udělené ANCC (American Nurses Credentialing Center) nemocnicím, které splňují řadu kritérií kvality ošetrovatelství (28).

Rozhodnutí sester ohledně přidělování péče může být ovlivněno organizačními atributy nemocnice a pracovním prostředím sestry (12). Winsett et al. (8) upozorňují, že složitost pracovního zatížení a přerušení péče mají negativní dopad na spokojenost s prací, syndrom vyhoření, medikační pochybení a mortalitu pacientů. Cho et al. (29) kladou důraz zajištění přiměřené péče o sestry, aby došlo ke snížení neposkytnuté péče a aby se zlepšily výsledky u pacientů, jinými slovy, aby se snížil dopad jak na sestry, tak na pacienty.

BIBLIOGRAFICKÉ ZDROJE

- Bragadóttir H, Kalisch BJ. Comparison of reports of missed nursing care: Registered Nurses vs. practical nurses in hospitals. *Scand J Caring Sci.* 2018; 32(3): 1227–1236.
- Uchmanowicz, I. Missed nursing care-what went wrong. *CEJNM.* 2017; 8(2): 609.
- Kalisch BJ. Missed nursing care: a qualitative study. *J Nurs Care Qual.* 2006; 21(4): 306–313.
- Kalisch BJ, Tschannen D, Lee KH. Do staffing levels predict missed nursing care? *Int J Qual Health Care.* 2011; 23(3): 302–308.
- Palese A, Ambrosi E, Proserpi L, Guarnieri A, Barelli P, Zambiasi P, Allegrini E, Bazoli L, Casson P, Marin M, Padovan M, Picogna M, Taddia P, Salmasso D, Chiari P, Marognoli O, Canzan F, Gonella S, Saiani, L. Missed nursing care and predicting factors in the Italian medical care setting. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(6): 693–702.
- McMullen SL, Kozik CA, Myers G, Keenan K, Wheelock M, Melanie Kalman. Improving nursing care: Examining errors of omission. *Medsurg Nurs.* 2017; 26(1): 9–15.
- Verrall C, Abery E, Harvey C, Henderson J, Willis E, Hamilton, P, Toffolo L, Blackman I. Nurses and midwives perceptions of missed nursing care – a South Australian study. *Collegian.* 2015; 22(4): 413–420.
- Winsett RP, Rottet K, Schmitt A, Wathen E, Wilson D. Medical surgical nurses describe missed nursing care tasks – Evaluating our work environment. *Appl Nurs Res.* 2016; 32: 128–133.
- Pokorná A, Bůřilová P, Štrombachová V, Dolanová D. Centrální systém hlášení nežádoucích událostí. Nežádoucí událost MEDIKACE / IV ROZTOKY. Plná verze metodiky. Praha. ÚZIS, 2017. (cit. 2018-12-22). Dostupné z WWW: [http://shnu.uzis.cz/res/file/metodicke_dokumenty/medikace_iv_roztoky_plna_verze_metodiky\(1\).pdf](http://shnu.uzis.cz/res/file/metodicke_dokumenty/medikace_iv_roztoky_plna_verze_metodiky(1).pdf)
- Machazcek KK, Whitfield M. Doporučené postupy v oblasti prevence a identifikace nežádoucích událostí v nemocnicích v České republice. 2012, 69 s. (cit. 2018-12-25). Dostupné z WWW: http://www.projecthope.cz/uploads/nil_nocere/PARTS-1-7-pouze%20postupy-Aug15,2012.pdf
- Coleman JJ, Hodson J, Brooks HL, Rosser D. Missed medication doses in hospitalised patients: a descriptive account of quality improvement measures and time series analysis. *Int J Qual Health Care.* 2013; 25(5): 564–572.
- Schubert M, Glass TR, Clarke SP, Aiken LH, Schaffert-Witvliet B, Sloane DM, De Geest S. Rationing of nursing care and its relationship to patient outcomes: the Swiss extension of the International Hospital Outcomes Study. *Int J Qual Health Care.* 2008; 20(4): 227–237.
- Schubert M, Clarke SP, Glass TR, Schaffert-Witvliet B, De Geest S. Identifying thresholds for relationships between impacts of rationing of nursing care and nurse- and patient-reported outcomes in Swiss hospitals: a correlational study. *Int J Nurs Stud.* 2009; 46(7): 884–893.
- Winters R, Neville S. Registered nurse perspectives on delayed or missed nursing care in a New Zealand hospital. *Nurs Pract N Z.* 2012; 28(1): 19–28.
- Papastavrou E, Andreou P, Efstathiou G. Rationing of nursing care and nurse-patient outcomes: a systematic review of quantitative studies. *Int J Health Plann Manage.* 2014; 29(1): 3–25.
- Maloney S, Fencil JL, Hardin SR. Is nursing care missed? A comparative study of three North Carolina hospitals. *Medsurg Nurs.* 2015; 24(4): 229–235.
- Jones TL, Hamilton P, Murry N. Unfinished nursing care, missed care, and implicitly rationed care: State of the science review. *Int J Nurs Stud.* 2015; 52(6): 1121–1137.
- Tubbs-Coolley HL, Pickler RH, Mara CA, Othman M, Kovacs A, Mark BA. Hospital Magnet® designation and missed nursing care in neonatal intensive care units. *J Pediatr Nurs.* 2017; 34: 5–9.
- Cook MC. Nurses' six rights for safe medication administration. 1999 (cit. 2018-27-12). MNA © 2017. Dostupné z WWW: <http://www.massnurses.org/nursing-resources/nursing-practice/articles/six-rights>
- MZ ČR. Resortní bezpečnostní cíle. MZČR © 2010. (cit. 2018-29-12). Dostupné z WWW: http://www.mzcr.cz/KvalitaABezpecni/obsah/resortni-bezpecnostni-cile-_2922_29.html
- Rádce pacienta. MZČR. (cit. 2020-10-21). Dostupné z WWW: <https://www.mzcr.cz/vychazi-ctvrte-vydani-brozury-radce-pacienta/>
- Kalisch BJ, Landstrom G, Williams RA. Missed nursing care: errors of omission. *Nurs Outlook.* 2009; 57(1): 3–9.
- Vyhlaška č. 99/2012 Sb., o požadavcích na minimální personální zabezpečení zdravotních služeb.
- Bragadóttir H, Kalisch BJ, Tryggvadóttir GB. Correlates and predictors of missed nursing care in hospitals. *J Clin Nurs.* 2017; 26(11–12): 1524–1534.
- Spot and prevent instances of missed nursing care. *Case Management Monthly.* 2015; 12(10): 6–8.
- Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2018; 75(19): 1493–1517.
- Klokočková Š. Magnetické nemocnice. Diplomová práce. Vedoucí práce: doc. PhDr. Zuzana Havrdová, CSc. Praha; 2016.
- Magnet status: What it is, what it is not, and what it could be. The Truth About Nursing. (cit. 2019-01-02). Dostupné z WWW: <https://www.truthaboutnursing.org/faq/magnet.html>
- Cho S-H, Kim Y-S, Yeon KN, You S-J, Lee ID. Effects of increasing nurse staffing on missed nursing care. *Int Nurs Rev.* 2015; 62(2): 267–274.

Limitace příspěvku

Hlavní limitací vyhledávací strategie byla dostupnost plných textů a zvolení anglického jazyka jako jediného možného. Další limitací studie bylo zaměření se úzce na medikační pochybení v kontextu opomíjené péče, přičemž studie vyhledaných autorů se takto úzce danému tématu nevěnovaly.

Závěr

Zahraniční výzkumy přinášejí důkazy o tom, jaký dopad může mít neposkytnutí péče jak pro pacienty, tak pro sestry samotné. Hledání faktorů, které jsou důvody pro neposkytnutí či opomenutí péče, je jednou z povinností poskytovatelů péče. V naší přehledové studii jsme se v rámci přidělované/chybějící ošetrovatelské péče zaměřili na medikační pochybení, a i přesto, že se žádný z autorů nevěnoval této problematice detailněji, je medikační pochybení autory řazeno mezi závažné oblasti s vážným dopadem na pacienty.

Poděkování

Podpořeno z programového projektu MZ ČR s reg. č. NV18-09-00420. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NV18-09-00420. All rights reserved.

Small bowel adenocarcinoma diagnosed by video capsule endoscopy in a patient with celiac disease: a case report and review of literature

Barbora Pačková¹, Lumír Kunovský^{1,2}, Michal Eid³, Radek Kroupa¹, Milan Dastych¹, Michal Šenkyřík¹, Tomáš Grolich², Jakub Hustý⁴, Petr Jabandžiev⁵, Václav Kubeš⁶, Vladimír Procházka², Jiří Dolina¹

¹Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵Department of Pediatrics, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁶Department of Pathology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Celiac disease is an immune mediated enteropathy triggered by gluten in genetically predisposed individuals. Patients with celiac disease are at a higher risk of gastrointestinal malignancies. Diagnosis at an advance stage is one of the factors of an unfavorable prognosis of these complications. Our patient is a woman who was diagnosed with celiac disease at 53 years of age. After two years on a gluten-free diet she developed sideropenic anemia. No source of bleeding was found on the esophago-gastroduodenoscopy or colonoscopy. Video capsule endoscopy revealed exulcerated bleeding stenosis in the jejunum, in front of which the capsule lodged. There were no signs of infiltration on simultaneous CT enterography. The patient was operated on and the infiltration of the jejunum was resected. The specimen was evaluated by a histopathologist as a moderately differentiated adenocarcinoma. Due to the risk factors, the patient received adjuvant chemotherapy. The knowledge of the malignant complications of celiac disease, their risk factors and the possibilities of modern enteroscopic methods could help in the early diagnosis and improvement of the prognosis of these diseases. Due to a lack of data and an absence of guidelines, treatment of a small bowel adenocarcinoma is based on an expert agreement and guidelines for colon cancer. Surgical treatment is the only potentially curative option. For stage II with risk factors and stage III adjuvant chemotherapy should be considered.

Key words: adenocarcinoma, video capsule endoscopy, celiac disease, small bowel, surgery.

Adenokarcinom tenkého střeva diagnostikovaný pomocí video kapslové endoskopie u pacientky s celiakií: kazuistika a přehled literatury

Celiakie je imunitně zprostředkovaná enteropatie, rozvíjející se při požití lepku u geneticky predisponovaných osob. Je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje malignit trávicího traktu. Tyto komplikace jsou většinou diagnostikovány v pozdním stádiu, což je jedním z faktorů jejich nepříznivé prognózy. Naše kazuistika se týká ženy, jíž byla celiakie diagnostikována v 53 letech. Po 2 letech se u ní náhle rozvinula sideropenická anémie. Esofagogastroduodenoskopie ani kolonoskopie neprokázala krvácení do gastrointestinálního traktu. Video kapslová endoskopie odhalila exulcerovanou stenózu v jejunu se známkami krvácení, před kterou kapsle retinovala. Na simultánně provedené CT enterografii nebyla infiltrace patrná. Byla provedena operační revize s resekcí infiltrace jejunu. Histologicky byl prokázán adenokarcinom tenkého střeva, vzhledem k rizikovým

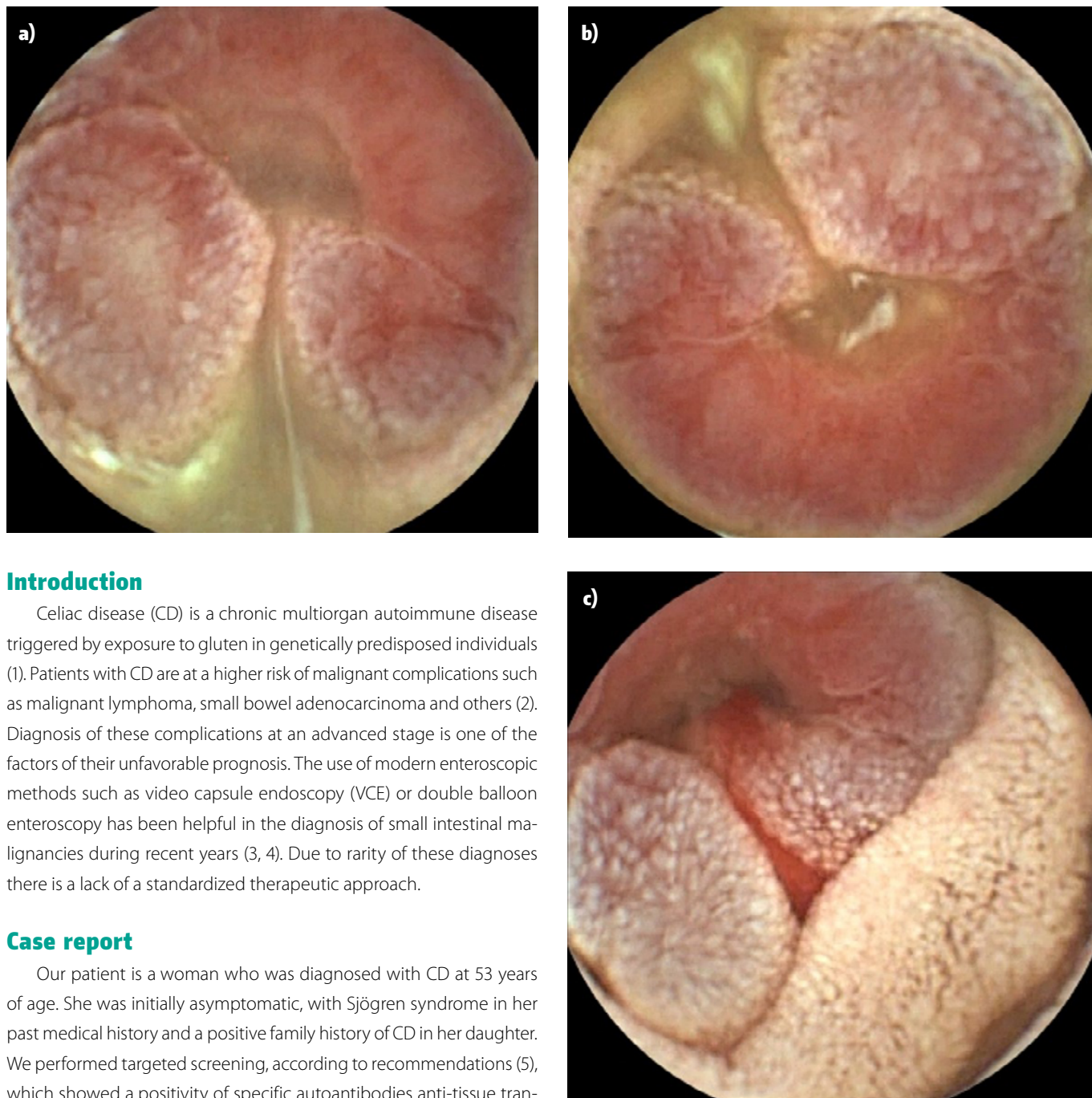
CORRESPONDING AUTHOR: Lumír Kunovský, M.D., Ph.D., lumir.kunovsky@gmail.com
Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno,
Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20 625 00 Brno, Czech Republic

Citation: Vnitř Lék 2020; 66(7): e39–e42
Received: 17. 7. 2019
Accepted: 17. 2. 2019

faktorům byla zahájena adjuvantní chemoterapie. Znalost maligních komplikací celiakie, jejich rizikových faktorů a možnosti využití moderních enteroskopických metod může přispět k časné diagnostice a zlepšení prognózy těchto onemocnění. Vzhledem k nedostatku dat a absenci doporučených postupů se léčba adenokarcinomu tenkého střeva řídí názory expertů a doporučenými postupy léčby kolorektálního karcinomu. Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurativní léčba. U stádia II s rizikovými faktory a stádia III by měla být zvážena adjuvantní chemoterapie.

Klíčová slova: adenokarcinom, celiakie, chirurgie, video kapslová endoskopie, tenké střevo.

Fig. 1. VCE showing malignant tumor of the small bowel (a, b), with apparent bleeding (c)



Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic multiorgan autoimmune disease triggered by exposure to gluten in genetically predisposed individuals (1). Patients with CD are at a higher risk of malignant complications such as malignant lymphoma, small bowel adenocarcinoma and others (2). Diagnosis of these complications at an advanced stage is one of the factors of their unfavorable prognosis. The use of modern enteroscopic methods such as video capsule endoscopy (VCE) or double balloon enteroscopy has been helpful in the diagnosis of small intestinal malignancies during recent years (3, 4). Due to rarity of these diagnoses there is a lack of a standardized therapeutic approach.

Case report

Our patient is a woman who was diagnosed with CD at 53 years of age. She was initially asymptomatic, with Sjögren syndrome in her past medical history and a positive family history of CD in her daughter. We performed targeted screening, according to recommendations (5), which showed a positivity of specific autoantibodies anti-tissue transglutaminase (anti-TTG) in IgA and anti-deaminated gliadin peptides (anti-DGP) in IgA and IgG. A biopsy of the distal duodenum showed villous atrophy Marsh 3b according to the Marsh-Oberhuber classification. No anemia was detected at the time of the diagnosis of CD (hemoglobin 125 g/L, MCV 88 fL, ferritin 41.4 µg/L). The patient started a strict gluten-free diet and was in stable condition, without any signs of malnutrition during the follow-up visits. Anti-TTG IgA and anti-DGP

IgA decreased to normal levels in seven months with a slight persistent positivity of anti-DGP IgG.

After two years on a gluten-free diet the patient started to suffer from arthralgias, for which prednisolone, hydroxychloroquine and non-steroid-anti-inflammatory drugs were prescribed. She experienced slight intermittent epigastric pain and one episode of black stool.

Moderate anemia (hemoglobin 97 g/L, MCV 84 fL, ferritin 22.1 µg/L) was detected on a follow-up visit to rheumatology. We performed an esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in search of bleeding with physiological findings. In accordance with ESGE guidelines (6) VCE was scheduled, an additional push enteroscopy (as required before VCE by the insurance company in our region) with biopsy showed stable findings without villous atrophy (Marsh 1, CD3⁺ CD8⁺ as shown by immunohistochemistry). The VCE revealed exulcerated, stenotized infiltration of the small bowel, with signs of bleeding (Fig. 1a, 1b), in front of which the capsule lodged. The capsule was visualized on an abdominal x-ray (Fig. 2). No infiltration was evident on a simultaneously performed CT enterography, only the position of the lodged capsule indicated the site of stenosis (Fig. 3). The patient was operated upon with a finding of infiltration of the jejunum at the mesenteric site, with bilateral lymphadenopathy. A resection of 60 cm of the jejunum (Fig. 4) with side-to-side anastomosis was performed. The patient was discharged 7 days after surgery without any postoperative complications. The specimen was evaluated by a histopathologist as moderately differentiated adenocarcinoma (Grade 2), with angioinvasion and a positive lymph node (1/13), R0 resection, pT3N1M0 (Fig. 5). The patient received adjuvant chemotherapy XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) due to risk factors (positive lymph node and angioinvasion).

Discussion

Malignant tumors of the small bowel represent only 1–3% of gastrointestinal malignancies. Adenocarcinomas are the most frequent finding (35–50%) followed by carcinoid tumors (30%), lymphomas (15%) and gastrointestinal stromal tumors other than sarcomas (10%) (7–9). Nevertheless, patients with CD are at an increased risk of some of these malignancies. Studies investigating the risk of development of carcinoma in patients with CD bring very different results, ranging from a 10-fold increased risk (2) to an 82.6-fold increased risk (7). Although the relative risk of lymphoma dramatically decreases after one year of gluten-free diet (RR 157.6 to 12.7), the decrease in cases of carcinoma is not so expressed (RR 38.0 to 6.4) and the p-value for the trend doesn't reach statistical significance (10).

Diagnosis of CD at an advanced age, untreated CD and possibly also persisting villous atrophy and male gender were described as risk factors of malignant complication development in celiac patients (11–14), but the number of patients in studies is usually small and the results aren't uniform. Our patient was diagnosed with CD at the age of 53 years. Due to the lack of symptoms it is possible that CD was undiagnosed and untreated for a long time in our patient, highlighting the importance of family screening in such cases. A high turnover of the inflammatory population with mucosal lymphocyte infiltration, an increased permeability to oncogenic factors, a malabsorption of protective substances such as vitamins A and E, or an impaired immune surveillance are considered as pathogenetic mechanisms of cancerogenesis in these settings (14). Another question is the course of development of the carcinoma. A majority of opinions lean toward adenoma-carcinoma evolution sequence (15, 16), but there are some studies which question this approach, providing cases suggestive of dysplasia development in the flat mucosa

Fig. 2. A visible capsule on the abdominal x-ray



Fig. 3. CT enterography (coronal scan) – VCE lodged in the jejunum with no evident CT signs of tumor infiltration



(3). In contrast to small bowel adenocarcinoma in general, where the duodenum is affected most frequently, carcinomas tend to develop in the jejunum in most cases of CD patients, which corresponds with our case. Vomiting, anemia, weight loss, intestinal bleeding, abdominal mass, and perforation are the most frequent symptoms (17). Unfortunately, a diagnosis is usually made in the advanced stages of the disease (74% in stage III-IV) (14). In most cases the carcinoma isn't accessible to esophagogastroduodenoscopy. CT or MR enterography and PET/CT are used

Fig. 4. Peroperative view of infiltration of jejunum (red arrow) with the lodged capsule which was extracted by enterotomy (green arrow)

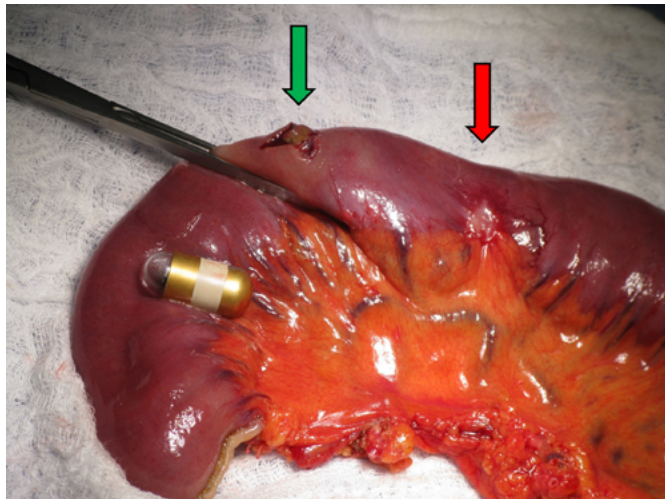
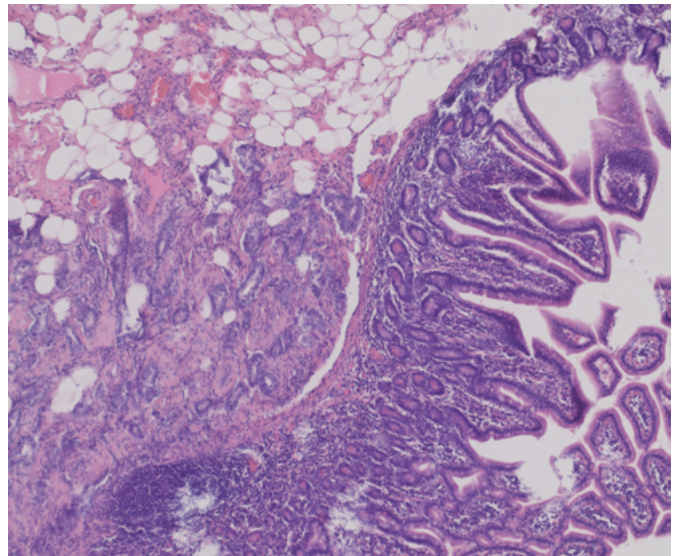


Fig. 5. Histological section: invasive adenocarcinoma infiltrating submucosal tissue, spreading under small intestine epithelium, HE staining, 100x



in the diagnostic approach. The availability of VCE and device assisted enteroscopy could help in early diagnosis. In our case VCE was the only examination which revealed the infiltration of the jejunum, when even the CT enterography was negative. However, a recent study showed that the diagnostic implementation of new techniques did not yield a significant advantage in terms of an early diagnosis and better outcome, but there is a need for further investigation (18). Due to a lack of data and an absence of guidelines, treatment of a small bowel adenocarcinoma is based on expert agreement and guidelines for colon cancer. A prospective phase III clinical trial PRODIGE 33-BALLAD comparing adjuvant chemotherapy vs observation among patients with small bowel adenocarcinoma with stage I-III is still ongoing. Surgical treatment is the only potentially curative option. However, 40% of patients have a relapse after primary tumor resection. The main prognostic factors are lymph node invasion and localization, with duodenal tumors having a worse prognosis. Five-year survival in cases of lymph node invasion is poor (28–32%) (19–21). For

stage II with risk factors (pT4) and stage III (N+) adjuvant chemotherapy should be considered. Regimens are based on fluoropyrimidine in combination with oxaliplatin (22).

Conclusion

We presented the case of a woman who was diagnosed with atypical CD at the age of 53 years. The disease was complicated by small bowel adenocarcinoma, which was detected by VCE. The patient underwent surgical resection and received adjuvant chemotherapy. The knowledge of the risk factors of CD, malignant complications and the use of modern enteroscopic methods could improve the outcomes of these patients in the future.

Grants or financial support

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705, Sup 16/19).

REFERENCES

- Bureš J. Celiakie v roce 2018. *Vnitř Lék* 2018; 64: 602–610.
- Asklung J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428–1435.
- Caio G, Volta U, Ursini F, et al. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 45–53.
- Tachecí I. Kapslová endoskopie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2008.
- Cílený screening celiakie (metodický pokyn MZ ČR 2011) *Věstník MZ ČR, částka 3*, 2011.
- Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352–376.
- Bilimoria KY, Bentrem JD, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249: 63–71.
- Yi PS, Howard M. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3: 33–42.
- Kunovský L, Dastych M, Robek O, et al. Multiple neuroendocrine tumor of the small bowel: a case report and a review of literature. *Vnitř Lék* 2018; 64: 966–969.
- Van Gils T, Nijeboer P, Overbeek LH, et al. Risks for lymphoma and gastrointestinal carcinoma in patients with newly diagnosed adult-onset celiac disease: Consequences for follow-up. *United Eur Gastroent* 2018; 6: 1485–1495.
- Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastro* 2015; 29: 451–458.
- Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J* 2006; 82: 705–712.
- Sieniawski MK, Lennard AL. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: epidemiology, clinical features, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6: 231–240.
- El Zouhairi M, Venner A, Charabaty, et al. Small bowel adenocarcinoma. *Curr Treat Option On* 2008; 9: 388–399.
- Rampertab SD, Forde KA, Green PHR. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1211–1214.
- Brousse N, Meijer WR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 401–412.
- Benhamane H, El M'rabet FZ, Serhouchni KI. Small Bowel Adenocarcinoma Complicating Coeliac Disease: A Report of Three Cases and the Literature Review. *Case Reports in Oncological Medicine* 2012; doi:10.1155/2012/935183.
- Legué LM, Bernards N, Gerritse SL, et al. Trends in incidence, treatment and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in the Netherlands. *Acta Oncol* 2016; 55: 1183–1189.
- Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, et al. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002; 137: 564–570.
- Dabaja BS, Suki D, Pro B, et al. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004; 101: 518–526.
- Zar N, Holmberg L, Wilander E, et al. Survival in small intestinal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2114–2119.
- Locher Ch, Batumona B, Afchain P, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SN-FGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease* 2018; 50: 15–19.

Raritní koincidence chylothoraxu a hydrothoraxu při adenokarcinomu žaludku – kazuistika

Nela Šťastná^{1,2}, Kristián Brat^{1,2}

¹Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Prezentujeme kazuistiku 74letého pacienta s nálezem bilaterálního pleurálního výpotku stranově odlišného složení tekutiny, zapříčiněného adenokarcinomem žaludku. Nález oboustranného výpotku, kdy tekutina výpotku je jiného chemického složení je vzácným jevem. Zatímco pravostranný výpotek byl charakteru hydrothoraxu, levostranný výpotek byl charakteru chylothoraxu. Prvotní suspekce na tumor plic se neprokázala, dalším vyšetřením byl překvapivě zjištěn adenokarcinom žaludku. Z cílené onkologické léčby pacient dlouho neprofitoval a chemoterapie byla ukončena po 3 cyklech. Příčinu pravostranného hydrothoraxu tedy přisuzujeme hypalbuminemii a sekundární pneumonii, levostranný chylothorax pak znamenal primomanifestaci adenokarcinomu žaludku. V literatuře najdeme pouze malý počet podobných kazuistik pacientů s tumorem žaludku a chylothoraxem. Většinou se jednalo o pacienty asijských etnik; průběh jejich nemoci včetně délky přežití byl až nápadně podobný (nepříznivý).

Klíčová slova: adenokarcinom žaludku, chylothorax, pleurální výpotek.

A rare coincidence of a chylothorax and a hydrothorax caused by gastric adenocarcinoma – a case report

We present a case report of a 74-years old patient with a finding of bilateral pleural effusion due to a different fluid composition caused by gastric adenocarcinoma. The finding of a bilateral effusion, where the exudate fluid is of a different chemical composition, is a rare phenomenon. While the right-sided exudate had the characteristics of hydrothorax, the left-sided exudate had those of chylothorax. The initial suspicion of a lung tumor was not confirmed, and further examination surprisingly revealed gastric adenocarcinoma. The patient did not benefit from targeted oncological treatment for a long time and the chemotherapy was terminated after 3 cycles. The cause of right-sided hydrothorax is therefore attributed to hypalbuminemia and secondary pneumonia, left-sided chylothorax was a primo-manifestation of gastric adenocarcinoma. There is only a small number of similar case reports of patients with gastric tumor and chylothorax in the literature. While the recorded cases were mostly Asian ethnic patients, the course of their illness – including survival – was almost strikingly similar (and unfavorable).

Key words: gastric adenocarcinoma, chylothorax, bilateral pleural effusion.

Popis kazuistiky

Prezentujeme případ 74letého muže, celoživotního nekuřáka, s pozitivní onkologickou rodinnou anamnézou, bez závažných interních komorbidit v osobní anamnéze. V únoru 2019 absolvoval gastrokopii a kolonoskopii pro mírné bolesti břicha, vyšetření neprokázala žádnou patologii. Na naše pracoviště byl pacient poprvé referován v srpnu 2019. V tom období pacient pro dyspepsii absolvoval CT břicha a byl mu zjištěn ascites a pravostranný fluidothorax, bez lymfadenopatie.

Provedli jsme pleurální punkci 200ml žlutého, lehce zkaleného výpotku, kulturačně sterilní tekutiny, bez nálezu onkologicky suspektních buněk, dle Lightových kritérií exsudát. Nemocný byl postupně přeléčen amoxicilin-klavulanátem, moxifloxacinem a ceftriaxonem. Pro časnou progresi pleurálního výpotku bylo pacientovi provedeno CT hrudníku s nálezem atelektázy dolního laloku pravé plic a progresi fluidothoraxu. Společně s pleurálním výpotkem ale došlo i k progresi ascitu, otoků dolních končetin až ke vzniku anasarky. Kardiogenní příčina

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Nela Šťastná, stastna.nela@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): e43–e45

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 7. 2020

obtíží byla nepravděpodobná normálním echokardiografickým nálezem i nízkým NTproBNP (504 ng/l). Laboratorně byla u pacienta přítomna hypoproteinemie, hypalbuminemie (celková bílkovina 65 g/l, albumin 28 g/l). Pro dušnost při progresi pravostranného výpotku byl zaveden hrudní drén, vyšetření punktátu prokázalo stejný charakter výpotku jako jeho předchozí rozbor. Bronchoskopický nálezn byl v mezích normy, cytologie bronchoalveolární tekutiny byla bez známek malignity. Za hospitalizace se následně manifestoval i levostranný výpotek (de novo), který se rozvinul až do objemu vyžadujícího druhostrannou hrudní drenáž. Levostranný pleurální výpotek byl překvapivě biochemicky a makroskopicky charakteru chylothoraxu, cytologicky maligní buňky nebyly přítomny, dle Lightových kritérií transudát, triacylglycerol (TG) 10,8 mmol/l, pH 7,5. Lymfografie nebyla dostupná na našem pracovišti a jednoznačná příčina chylothoraxu v tuto chvíli nebyla vysvětlena. Pacienta jsme převedli na plnou parenterální výživu s nízkou hladinou triglyceridů. Na kontrolním CT hrudníku trvala atelektáza dolního laloku pravé plic, objevila se reaktivní mediastinální a hilová lymfadenopatie vpravo. Z tumor markerů byly zvýšené CA 72-4 (225 kU/l; 0–6,9 kU/l), CA 19-9 (410 kU/l; 0–27 kU/l). Proto byla provedena kolonoskopie, jež byla makroskopicky bez pozoruhodností, a gastrofibroskopie, kde byla z drobné vkleslé léze těla žaludku provedena biopsie, která prokázala adenokarcinom žaludku difuzního typu. Hrudní drény byly postupně extrahovány a parenterální výživa ukončena. Pravostranný fluidothorax jsme uzavřeli jako kombinované parapneumonické a hypoalbuminémické etiologie, levostranný chylothorax jako paramaligní. Nemocný byl předán na onkologické pracoviště. Klinický stav byl i nadále velmi dobrý, výkonnostní stav (PS) 1, nebyla prokázána mutace HER2. Počátkem října 2019 mohla být zahájena systémová chemoterapie v kombinaci oxaliplatinu v dávce 85 mg/m², leukovorinu v dávce 200 mg/m² a fluorouracilu v dávce 400 mg/m² D1, s pokračováním v dávce 1 200 mg/m² na 48 hodin (režim FOLFOX). Po druhém cyklu chemoterapie progre-

dovaly jak otoky dolních končetin, tak ascites a levostranný fluidothorax s nutností thorakocentézy a punkce ascitu. Ascitický punktát byl taktéž chylózního složení. I přes nutriční intervenci hypoproteinemie dosáhla hodnot 19 g/l albuminu v séru. Po 3 cyklech chemoterapie (v listopadu 2019) se celkový klinický stav zhoršil na PS 3, objevily se paraneoplastické febrilie, prohlubovala se kachexie. Onkologická léčba byla ukončena a pacient byl předán do péče ambulance paliativní medicíny, kde po dvou měsících umírá na terminální progresi onemocnění.

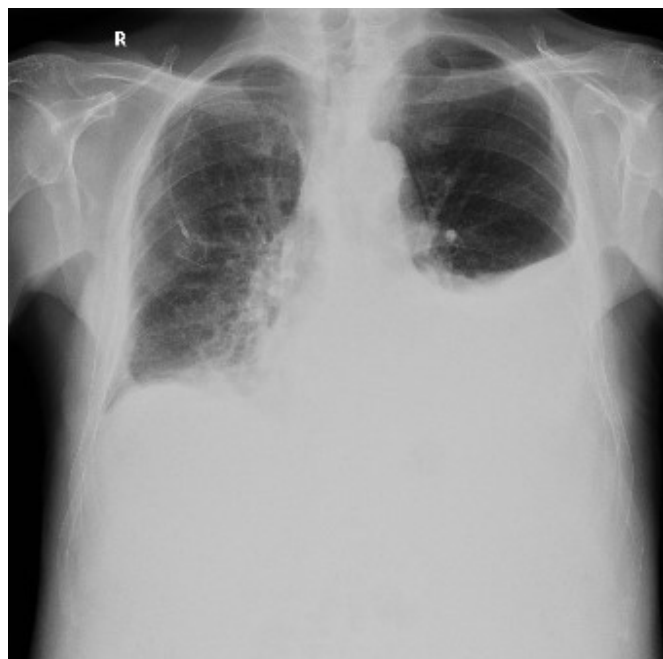
Diskuze

Chylothorax znamená přítomnost chylózní tekutiny v pohrudniční dutině. Vyskytuje se relativně vzácně. Mízní cévy jsou v těle anatomicky lokalizovány stranově nesouměrně. Zatímco podél abdominální aorty vede silný ductus thoracicus po pravé straně, ve výši 4. hrudního obrátle podbíhá aortu a směrem kranialním již probíhá po její levé straně. Ductus thoracicus ústí do angulus venosus sinister. Pouze z pravé horní poloviny těla nesbírá lymfu zmíněný ductus thoracicus, ale drobnější mízní kmen krční, podklíčkový a bronchomediastinální. Ty společně ústí do angulus venosus dexter (1). Chylothorax je vzhledem k anatomii mízních kmenů pětkrát častěji levostranný než pravostranný. Nejčastější příčiny vzniku chylothoraxu jsou porušení celistvosti ductus thoracicus nádorem (lymfomy) nebo traumatem (úrazy, iatrogenní, zejm. po operacích srdce a jícnu, silným kašlem nebo zvracením). Mezi vzácné příčiny vzniku chylothoraxu patří nemoci lymfatických cév (lymfangioleiomyomatóza, syndrom žlutých nehtů), vrozené anomálie lymfatických cest, stavy se zvýšeným centrálním žilním tlakem (trombóza horní duté žíly), struma nebo sarkoidóza (2). Chylothorax je nápadný již makroskopicky při pleurální punkci typicky mléčně zkalenou barvou. Barvou může chylothorax imitovat zejména empyém. Makroskopicky chylothorax od empyému odlišíme centrifugací – u chylothoraxu zůstává nezměněna, u empyému vzniká sedlina. Empyém taky většinou,

Obr. 1. Skiagram hrudníku s pleurálním výpotkem na pravé straně hrudníku, před provedením hrudní drenáže



Obr. 2. Skiagram hrudníku s obrazem rozvinutého levostranného výpotku, na pravé straně patrný hrudní drén



na rozdíl od chylothoraxu, putridně páchne. Jiná než mléčná barva však diagnózu chylothoraxu nevyklučuje. Diagnózu totiž potvrzujeme laboratorním vyšetřením hladiny TG ve výpotku (TG > 1,24 mmol/l, event. hladina chylomikronů). Chylothorax může také imitovat velmi vzácný pseudochylothorax, u kterého je při normálních hodnotách TG zvýšen pouze cholesterol nad hodnotu 5,2 mmol/l nebo lecitin-globulinové komplexy. V diagnostice může pomoci CT scan, lymfografie, biopsie, flowcytometrie aj.

Terapie chylothoraxu je odvislá od základní příčiny. Dle aktuálního klinického stavu volíme cestu pleurálními punkcemi nebo hrudní drenáží, v určitých případech pomůže video-asistovaná thorakoskopie (VATS) či otevřená thorakotomie s ligací ductus thoracicus. Velice podstatná je však restrikce příjmu tuků ve stravě ve snaze o snížení množství produkce mízy, nižšímu průtoku lymfy v ductus thoracicus a tím i samovolné uzavření defektu v cévní stěně. Proto léčbou první linie je restrikce stravy a parenterální výživa s nízkým obsahem triacylglycerolů.

Zmínky o koincenci karcinomu žaludku a chylothoraxu jsou v literatuře raritní (3, 4). Přehledová práce kolektivu Wu z roku 2015 vychází z celkového počtu 20 případů, nicméně pouze u 14 z nich byla dostupná podrobnější data. Z těchto pacientů jich 11 mělo výpotek bilaterální. Histologicky se v 9 případech jednalo o karcinom žaludku z prstenčitých buněk, ve 3 případech o nízkce diferencovaný adenokarcinom žaludku, u dvou pacientů nebyl tumor histologicky specifikován. V 10 ze 14 případů byl chylothorax doprovázen lymfedémem (3). Je pozoruhodné, jak obdobný průběh měla většina popsaných kazuistik, včetně námi popsaného pacienta. Např. v japonské kazuistice z roku 2019 kolektivu Nagano a spol. (5) autoři popisují případ nemocné ženy v předchorobí léčené pro lymfedém,

následně se zjištěným bilaterálním chylothoraxem, PET/CT i CT bez nálezu primárního origa, až biopsií lymfatické uzliny axily prokázaným karcinomem žaludku z prstenčitých buněk. Nemocné byly podány celkem 4 cykly chemoterapie kombinace kapecitabin/oxaliplatinu, přičemž progredoval chylózní ascites a pacientka zemřela v době 6 měsíců od zjištění diagnózy. Tato recentní studie popisuje pouze 14 zdokumentovaných současných výskytů chylothoraxu a nádoru žaludku. Zajímavé je, že společně pro všechny popisované pacienty bylo, že trpěli častěji klinickými potížemi respiračního původu, nikoliv gastrointestinálního. Průměrná doba přežití se dle různých autorů příliš neliší a pohybuje se v intervalu 4,3–4,5 měsíce (3, 5).

Patofyziologie vzniku chylothoraxu při karcinomu žaludku není objasněna. Jako možné vysvětlení se nabízí zvětšení lymfatických uzlin, které komprimují ductus thoracicus (4) nebo přítomnost metastatické lymfatické uzliny, která přímo invaduje do mízního kmene (6). Jiní autoři považují za příčinu přímou infiltraci tumorózních buněk do cirkulačního systému lymfy (7).

Závěr

Chylothorax je poměrně vzácná diagnóza jak v pneumologii, tak v interní medicíně. Objasnění jeho příčiny není snadné, obzvláště při koincenci s adenokarcinomem žaludku, kde je diagnóza stanovena spíše per exclusionem. Druhostranný hydrothorax u námi popisovaného případu byl následkem souběžných příznaků onkologického onemocnění. Z doposud popsaných případů je zřejmé, že objeví-li se u pacienta chylothorax, neměli bychom z diferenciální diagnostiky vylučovat tumor žaludku ani v případě, že pacient netrpí gastrointestinálními potížemi, zejména pokud je přítomen i lymfedém.

LITERATURA

1. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, et al. Gray's anatomy for students. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone 2005. ISBN 9780323611046.
2. Kašák V, Koblížek V, et al. Naléhavé stavy v pneumologii. 2. rozš. vyd. Praha: Maxdorf; 2009. ISBN 9788073451851.
3. Wu J, Lv L, Zhou K, et al. Chylothorax and lymphedema as the initial manifestations of gastric carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016; 11(4): 2835–2838.
4. Devaraj U, Ramachandran P, Correa M, et al. Chylothorax in gastric adenocarcinoma: A case report and systemic review of the English literature. *Lung India* 2014; 31(1): 47–53.
5. Nagano N, Suzuki M, Tamura, et al. Refractory chylothorax and lymphedema caused by advanced gastric cancer. *Intern Med* 2019; 58: 3143–3148.
6. Yoshizawa K, Sasaki Y, Abe Y, et al. Chylothorax in a patient with advanced gastric cancer and mediastinal lymph node metastasis causing thoracic duct obstruction. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2013; 110(11): 1943–1949.
7. Majoor CJ, Aliredjo RP, Dekhuijzen PN, et al. A rare cause of chylothorax and lymphedema. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 247–248.

Muž s dysthymií (převážně negativním hodnocením všeho prožitého) indukoval depresi u senzitivní blízké osoby

Jeronym Klimeš¹, Zdeněk Adam²

¹Soukromá psychologická ambulance, Praha 9 – Újezd nad Lesy

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Dlouhotrvající stavy s přítomnou mírnou depresí, pro které předchozí klasifikace používaly více termínů, byly mezinárodní klasifikací nemocí sloučeny do termínu „dysthymie“ či dysthymické poruchy. Tato kategorie duševních poruch zahrnuje značně pestré spektrum projevů. Nicméně používání této diagnostické jednotky umožní nasměřovat dysthymií trpící osoby, ale i jejich blízké, k cílené léčbě včetně psychoterapie. V textu popisujeme případ, kdy jsme pozorovali zhoršení zdravotního stavu našich pacientů, a nezjistili jsme jiný důvod než kontakt s blízkou osobou s velmi negativním viděním světa. Pokud je dysthymická osoba dominantní se sklonem k extrapunitivě, může u blízkých osob indukovat podobné dysthymické prožívání a dokonce chronický stres a psychická nepohoda, kterou dysthymik u svých blízkých vyvolává, může u senzitivní osoby způsobit nejen psychické problémy, ale i somatické nemoci.

Klíčová slova: dysthymie, anhedonie.

A man with dysthymia (with negative evaluation of almost all through his live) induced depression in his sensitive spouse

Long lasting, low intensity depressive episodes have been diversely integrated according to the classifications types or the psychodynamic points of view. The concept of anxious persistent lasting depression, neurotic depressive states, neurotic depression have been unified into the dysthymic disorder category of the DSM classification. This concept unification have been a topic of dispute considering that dysthymic disorder was a restrictive, heterogeneous and extensively comorbid diagnosis. Nevertheless the definition of this category offers the opportunity to place the notions of temperament, personality, adjustment disorder. Including dysthymic disorders as a category inside of the mood disorders classification suggests the interest of using an antidepressive medication in presence of chronic depressive states not included in the major depressive disorder category. But the most important treatment is psychotherapy, because dysthymie is connected with pathologic cognition and interpretation of reality. This paper describes that dysthymia induced similar problems in the family members of dysthymic persons, and even induced somatic disorders in sensitive persons, as described in this paper.

Key words: dysthymia, anhedonia.

Úvod

Já, Zdeněk Adam, již několik desetiletí pracuji jako lékař v oboru maligních krevních nemocí. V hematoonkologické ambulanci se s pacienty setkáváme opakovaně, při stanovení diagnózy zhoubné krevní nemoci, pak po celou dobu léčby a často i dlouho po ní v jedno- až tříměsíčních intervalech kontrol po mnoho let. Za tu dobu se

ve většině případů seznámíme důvěrně s životem nejen nemocného, ale i jeho rodiny. Lékař specializovaný na hematologické nemoci musí vnímat nejen laboratorní hodnoty, ale i psychické problémy, které generuje nemoc sama i její léčba.

Maligní onemocnění je těžkým zásahem do psychiky nemocného a lékař, který jej léčí, musí vnímat a reagovat i na psychické problémy

pacienta. Je dobré, když lékař (hematoonkolog) může probrat problémy nemocných s psychologem a s jeho pomocí reagovat, nebo nemocné nasměřovat k odborníkovi na nemoci duše. Z této naší spolupráce s psychologem Jeronýmem Klimešem vznikla kniha „*Maligní onemocnění, psychika a stres*“ (1), v níž jsme se snažili shrnout vše, co by lékař měl vědět o psychických pochodech, které maligní nemoc vyvolá. Dalším výsledkem naší spolupráce je tento článek na téma dystymie. V posledním půlroce jsem se setkal s přinejmenším půl tuctem pacientů, kdy jsme detekovali zdravotní problémy – tělesné i duševní a kdy se mi jevilo, že jsou způsobené blízkou osobou s prožíváním typu: „*vše je špatné*“. Všechny tyto příběhy měly jedno společné. Popisovaná stresující osoba viděla a hodnotila většinu prožitého negativně a měla černou vizi budoucnosti. Popis těchto šesti případů jsem poslal psychologovi PhDr. Mgr. Jeronýmovi Klimešovi s prosbou o pojmenování příčiny. Ten tyto případy shrnul pod diagnostické pojmenování „dystymie“. Pro účely tohoto článku uvedu jen jeden z těchto případů, aby zbylo dost prostoru pro komentář psychologa. Popisy dalších případů budou uvedené v naší připravované společné knize o dystymii. Všechny šest příběhů mělo jedno společné: osoba s výrazným chronickým negativním viděním světa s rysy extrapunitivity způsobila zdravotní problémy jak somatického, tak psychického charakteru. Ve dvou případech dovedla tyto nemocné do péče psychiatra, který tuto příčinu potvrdil. Ve dvou případech jsme pozorovali ústup somatických zdravotních potíží i zlepšení psychického stavu pacientů poté, co stresující osoba zemřela a zmizela tak z jejich života. Čili zcela opačná reakce, než když člověk přijde o pozitivně laděného životního partnera. Domníváme se, že o této ne zcela známé psychiatrické diagnóze – dystymii – by měli vědět i internisté.

2 Popis případu a komentář psychologa

2.1 Popis případu hematoonkologem

V tomto případně byly následky soužití s osobou s negativním viděním světa nejzávažnější a tento případ byl i hlavním motivem k sepsání tohoto textu. Osobou s negativním viděním světa byl náš pacient narozený 1959. V anamnéze byla hypertenze a diabetes mellitus na perorálních diabetických od roku 2010 při obezitě. Jinak žádné další choroby, operace nebo hospitalizace. V roce 2014 měl diagnostikovaný mnohočetný myelom. Byl léčen klasickou léčbou, která byla v roce 2014 zakončena vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krevetvorných buněk. Při kontrole se však zjistila progresse, a tak následovala další léčba (Lenalidomid a Prednison), kombinovaná s radioterapií. Léčba byla ukončena v roce 2016, kdy přestala být nemoc v těle detekovatelná (kompletní remise). Od roku 2016 chodí pacient jen na kontroly. Podle laboratorních i zobrazovacích vyšetření (FDG-PET/CT) je nemoc v remisi. Pacient vždy dělal dojem mrzouta, kterého ale doprovázela pozitivně laděná manželka, která jako by byla hlavním motorem rodiny. Pomáhala nemocnému manželovi překonávat problémy s léčbou a vším, co s nemocí souvisí. Denně dávala manželovi léky, takže i evidovala, které léky mu došly a které mu musím znovu předepsat.

Pacient nikdy nepřišel bez jejího doprovodu. Až v dubnu 2019 přijel s pacientem poprvé jeho syn. Popis situace zde podáme doslovně dle

líčení syna, protože je považujeme za ilustrativní pro pochopení, co se ukrývá pod pojmem dystymie s extrapunitivními rysy. Syn nám řekl, že táta převážně sedí doma, jen se dívá z okna a „*počítá vrabce na dvorku*“ a vůbec se nepohybuje. Často nadává na špatné pořady v televizi či špatné počasí, ale to není nic nového, nadával na vše celý život. Dále syn říkal, že maminka ochořela, jen leží a je tak strašně unavená, že nemůže nic dělat, sotva vstane z postele. Musejí nyní se sestrou pečovat o oba rodiče. Požádali jsme syna, aby matku zavezl na interní oddělení spádové nemocnice. Když pak pacient přijel po více než dvou měsících, v červnu 2019 na kontrolu, opět s ním byla jeho manželka. Pacient byl dle laboratorních výsledků stále zcela v pořádku. A tak jsem se zeptal, co bylo manželce. Dozvěděl jsem se, že paní prodělala vyšetření na interním oddělení, kde nic špatného nenašli, a tak poslali paní na lůžkové psychiatrické oddělení. Tam asi měsíc ležela a byla léčena pro diagnózu „*těžká deprese*“. Paní nám řekla, že nyní už dochází na ambulantní léčbu a má od psychiatru naordinované lázně. Když ale dořekla, že má jet do lázní, vpadl jí do řeči manžel, že si jej ale musí vzít sebou, že jej nesmí nechat samotného doma!

Zeptali jsme se paní, z čeho se její manžel dříve radoval? Odpověděla, že byl negativní, co si pamatuje, tedy i před vznikem mnohočetného myelomu, že nebylo nic, na co by se těšil a co by mu dělalo radost. Říkala, že celý život na vše nadával, na všem nacházel něco špatného, co bylo třeba kritizovat. A nemoc tuto jeho vlastnost ještě umocnila. Paní dříve toto vše zvládala. Byla hlavní hybnou silou celé rodiny, i když ji negativismus manžela trápil. Mrzoutské rozpoložení manžela lehce přecházelo do výbuchu negativních emocí. Stačilo, když se svými dospělými dětmi řešila nějaký problém a manžel tento problém zaslechl. Ihned zasáhl do diskuze svým negativismem. Proto se o problémech, které byly k řešení, bavila s dětmi bez přítomnosti manžela. Když manžel přišel domů, a manželka s dětmi něco řešila, obvykle někdo z nich tří vydal pokyn: „*Konec zakázaného shromažďování!*“ a všichni se rozešli po své práci. V přítomnosti dystymického otce pečlivě volili nekonfliktní a neosobní témata hovoru, například o výsledku televizní soutěže. V přítomnosti otce-dystymika se nebyli schopni bavit o pro ně důležitých osobních problémech či o svých životech.

Děti (dcera a syn) dospěly a odstěhovaly se od svých rodičů mimo jiné i proto, že v blízkosti negativního otce jim nebylo dobře. Negativně laděný manžel, který je zároveň i závažně nemocný (mimo myelom má cukrovku, hypertenzi a váží 130 kg, což limituje jeho hybnost), zcela vyčerpal svou manželku. Když zůstala bez kompenzační pomoci svých dětí, upadla do těžké deprese vyžadující lůžkovou péči. Při popisování chování tohoto muže manželkou a jejím synem se mi vybavily scény a postava pana Krause, kterou v českém filmu *Pelíšky* zahrál Jiří Kodet. Typ osobnosti pana Krause v tomto filmu připomíná jednání člověka s poruchou osobnosti typu „*emočně nestabilní, impulzivní*“ s projevy dystymie, který svým chováním utrápí manželku, která nakonec umře na důsledek hypertenze – cévní mozkovou příhodu.

2.2 Komentář psychologa

Tento popsáný případ, podobně jako zaslané popisy dalších podobných pěti případů, odpovídá chování osoby s psychiatrickou diagnózou dystymie. A protože tato diagnóza není odbornou veřejností tak dobře

známá jako depresivní či úzkostná porucha, připojujeme podrobnější popis a vysvětlení.

2.2.1 Definice a epidemiologie

Termín dysthymie je odvozen od starořeckého slova θυμός (thymós) nálada. Název **dysthymie** je odvozen od starořeckého slova *dysthymós*, což znamenalo mrzutý, rozmrzelý, nevrlý. Termínem dysthymie se označuje *afektivní porucha, která má podobné kognitivní a psychické projevy jako deprese, ale tyto symptomy jsou méně závažné než u klasické deprese, ale trvají déle, dle současné definice nejméně dva roky. Termín dysthymie byl do psychiatrie zaveden s cílem nahradit popisné termíny, jako byly: depresivní osobnost, neurotická deprese, dysthymická porucha či chronická deprese (2–6).*

Zde se pokusíme popsat možné obrazy dysthymie, její základní charakteristické znaky, i když klinický obraz pak u jednotlivých osob může nabývat různé hloubky a osobité manifestace díky rozdílné míře deficitu psychické anergie při trvalé anhedonii (neschopnosti prožívat radost), což vede k velmi odlišným a pestrým kompenzačním reakcím (3–7). Dysthymii je v české i slovenské literatuře věnováno podstatně méně publikací než tématu deprese. Což je svým způsobem paradox. Těžká deprese je poměrně vzácná, ale lehce se diagnostikuje. Dysthymii naopak trpí velmi velké procento lidí a obtížně se diagnostikuje. Údaje o jejím výskytu kolísají od 4 % do 14 %, ale přesto je její diagnóza těžká a velmi málo používaná. Důvod je ten, že lidé posuzují svůj psychický stav ne podle toho, jak se cítí, ale podle toho, zda zvládají svůj život. Pokud ob stojí ve svém zaměstnání, odmítají tyto diagnózy tzv. malé psychiatrie, aby nebyli sociálně stigmatizováni a aby si před sebou udrželi své sebepejetí. Tím jejich diagnóza zůstává nerozpoznána, potažmo neléčená. Život jednoho takového nediodagnostikovaného dysthymika barvitě popsal Michal Viewegh v knize „Báječná léta pod psa“ na postavě Kvidova dědečka. (8).

Pojem dysthymie v současném diagnostickém pohledu popisuje chronickou, nejméně dva roky trvající depresivní poruchu mírného stupně, která se projevuje sníženou až velmi sníženou schopností prožívat radost a potěšení (anhedonií), problémy se soustředěním, chronifikovaným depresivním prožíváním bez přítomnosti vyhraněných příznaků, které by je mohly zařadit do okruhu klinické depresivní epizody a někdy, ale ne vždy, nízkým sebevědomím. U těchto pacientů se objevují trvalé prožitky osamělosti, prázdnoty, chronické nudy a pocity, že ti druzí jim nerozumí a nedokáží naplnit jejich emocionální nároky. Nebývají ale přítomny vegetativní depresivní příznaky, nebývá deficit libida, nebývá ani porucha příjmu jídla jako u depresivní poruchy. I ztráta energie a poruchy spánku jsou mírnější než u klinické deprese. Výkonné funkce těchto osob, pracovní schopnosti, obvykle nejsou porušeny. Většinou se však cítí unavení a depresivní. Jakákoliv činnost vyžaduje úsilí. Hlavně ale z ničeho nemají radost! Často si stěžují, že špatně spí a cítí se nepřiměřeně. Dysthymie neznescopňuje jako depresivní porucha, její vliv je však dlouhý. Lidé s dysthymii se však mohou dostat i do depresivní poruchy a tento stav psychiatrii nazývají dvojí deprese, i když je to jen otázka míry. Dysthymie, jako všechny psychické poruchy, má svá kritéria dle Mezinárodní klasifikace nemocí – MKN-10 z roku 1992, viz Tab. 1.

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro dysthymii dle MKN-10

A. Alespoň 2 roky trvalá depresivní nálada, nebo vracející se depresivní nálady, normální nálada trvá zřídka déle než několik týdnů	
B. Epizody deprese nedosahují nebo jen málokdy dosahují závažnosti mírné depresivní poruchy	
C. V průběhu alespoň některého období deprese by měly být přítomny alespoň tři z následujících příznaků	
1	Pokles energie nebo aktivity
2	Insomnie
3	Ztráta sebedůvěry či pocity nepřiměřenosti
4	Obtíže s koncentrací a tedy dokončováním započaté práce
5	Plačtivost
6	Ztráta zájmu o příjemné aktivity (včetně sexuálních) nebo ztráta potěšení z těchto aktivit
7	Pocit bezraděje nebo zoufalství
8	Pocit neschopnosti vyrovnat se s odpovědností běžného života
9	Pesimistický výhled do budoucna nebo pesimistické dumání o minulosti
10	Menší hovornost

2.2.2 Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnóze se vždy zmiňuje depresivní porucha. Zdroje snížené nálady mohou být kauzálně stejné, ale liší se jednak intenzitou a dále dobou trvání. Oproti depresivní poruše u dysthymie je porucha nálady nehluboká, ale trvalá, neradostná, trudnomyslná nálada trvá léta. Za tu dobu deformuje nejen city, ale i kognici (rozpoznávání a hodnocení myšlenek, postojů a světa kolem nás, deformuje charakter a způsobuje pesimistické a negativní vnímání světa kolem. Dysthymie se zřejmě častěji než jako izolovaná porucha vyskytuje společně s některou poruchou osobnosti (emočně nestabilní, narcistická, paranoidní, disociální, závislá porucha osobnosti). Asi u třetiny osob, trpících hyperaktivitou a poruchou pozornosti (ADHD), je přítomna dysthymie (2–9)! Takže chronicky temná nálada je zde příznakem, symptomem, podobně jako horečka, která také může mít příčinu v četných chorobách. Popřípadě můžeme uvažovat o komorbiditě ADHD s dysthymii, pokud depresivní příznaky zřetelně přesahují běžnou hyperaktivitu.

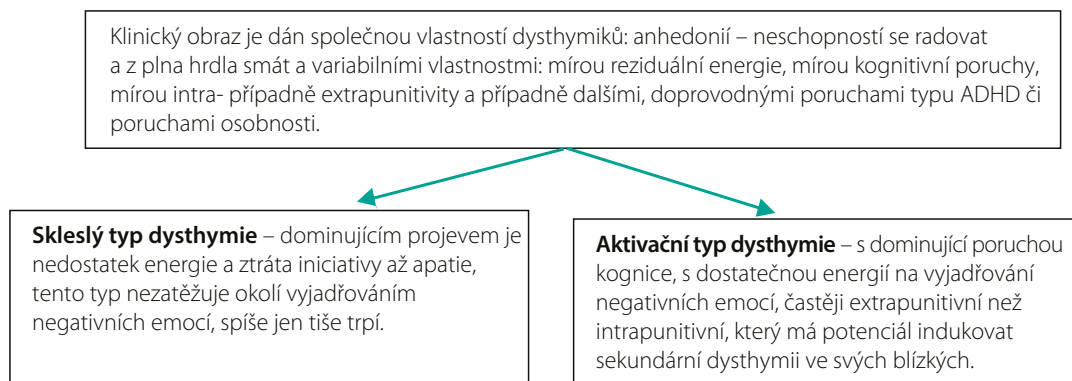
2.2.3 Vlastní zkušenosti psychologa

Pro dysthymii neexistuje další subklasifikace. Logické se nám jeví dělení podle toho, co přináší úlevu (klasifikace ex iuvantibus). Lidi s temným prožíváním tedy orientačně dělíme do dvou podskupin podle toho, jaký druh úlevného chování či manévru jim dělá dobře, na **aktivační (dominantní) typ** dysthymie a **skleslý (submisivní či apatický) typ dysthymie**. Mezi nimi je kontinuální přechod.

Podobné dělení lze najít i v německé psychiatrické literatuře. A také o neurastenii někteří autoři uváděli, že jsou formy hyperstenické a hypostenické. A něco podobného uvádí Weitbrecht u „endoreaktivní dysthymie“. Jeho pojem však není zařazený do oficiálních klasifikací. Takže výše uvedené dělení na aktivační a skleslý typ odpovídá i odborné literatuře.

Aktivační typ dysthymie

Osoby s aktivačním typem dysthymie si vyzkoušely, že si od svých stavů uleví autostimulací (lidově „samonasírání“). To se následně projeví kverulantstvím nebo útočením na blízké členy rodiny, uleví si expresí

Obr. 1. Dva hraniční typy dystymického chování

svých negativních emocí. Náš příklad je z této kategorie. Tento druh dystymiků charakterizuje, (podobně jako u hysterie) nesnášení klidu. To se projeví buď workoholismem nebo vyvoláváním malicherných hádek či scén. Například každý den po návratu z práce unavený otec seřve celou rodinu, takže za pět minut pláče celá rodina. Za půl hodiny se otec zklidní, pustí si televizi a je zase klid. Osoby s aktivačním typem dystymie obvykle nesou v sobě i sklony k extrapunitivě (za vše může někdo jiný než oni) a mají tendenci k dominantnímu chování.

Někteří lidé s aktivačním typem dystymie však nemají sklon k extrapunitivě, a tak si na nich všimneme, že jsou v neustálé činnosti, kterou kompenzují absenci prožitku radosti a nesnášení klidu, ale svojí neschopností radovat se nezatěžují jiné. Neexprimují navenek svoje negativní emoce, nekritizují, nenadávají, jako osoby se sklonem k extrapunitivě, ale často se honí za adrenalinovými zážitky.

Skleslý typ dystymie

Skleslým typem dystymie označujeme těžší dystymie, kde postiženým již nefunguje popsané zlepšení nálady pomocí autostimulace a exprese negativních emocí. Tyto osoby mívají již více depresivní obraz – mají sklony k pasivnímu trávení času ve stavu ubitosti. Ztráta životní energie se projevuje tím, že mimo zaměstnání tráví čas tím, že leží před televizi či jinak pasivně tráví čas. Pokud osoby s výše uvedenou formou označíme jako dominantní dystymiky, tak zde můžeme použít termínu submisivní, apatický, skleslý dystymik. Tito lidé na rozdíl od prvního typu neobtěžují své blízké svoji negativitou, ale spíše tiše trpí a ostatním připadají nepochopitelně smutní a unavení, ale nikoliv negativní jako typ první. Nemají sklon k extrapunitivě a nejsou dominantní.

Osoby s aktivačním typem dystymie, dominantním, extrapunitivním a přitom negativním chováním, značně zatěžují své okolí, jak je uvedeno v popsaných případech, zatímco osoby se skleslým typem dystymie (submisivním typem) na sebe moc neupozorňují.

Proč jsme popsali právě tyto typy? Je to podobně jako při reakci na informování o maligní diagnóze. Osoby s extrapunitivním typem chování (hledající vinu vždy mimo sebe) mají svoji agresivní fázi chování po seznámení s maligní diagnózou, jak ji popsala Elizabeth Kübler-Ross. Osoby s intrapunitivním typem chování (hledající vinu v sobě) nemají agresivní chování, a tak uniknou pozornosti, a proto je Elizabeth Kübler-Ross ve svém popisu reakcí vůbec nezmiňovala! Na rozdílnost reakcí

nemocných na sdělení maligní diagnózy a odlišnosti od klasického popisu Elizabeth Kübler-Ross upozorňujeme v naší knize (1).

Pestrost projevů dystymie znázorňuje Obr. 1, jímž chceme říci, že na jedné straně spektra klinických projevů jsou dystymici s dostatečnou reziduální energií, ale s negativní kognicí případně se sklonem k extrapunitivě, s patologickými jádrovými přesvědčeními, kteří mají destruktivní vliv na psychiku svých blízkých neustálým vyjadřováním negativních emocí, zatímco na druhé straně spektra je skleslý typ dystymie s minimální energií, kteří nezatěžují okolí vyjadřováním negativních emocí. Obraz dystymie dále modifikují další přítomné poruchy a liší se dle typu kompenzačního chování, které pomáhá těmto osobám vymanit se z negativních emocí a z bolestně pocítované absence radosti.

2.2.4 Příznaky a projevy dystymie

Popsaný případ ilustruje primární dystymii u dominantního muže, protože ta bývá nápadnější u dominantních figur. Pohádky obvykle odrážejí pozitivní i negativní jevy ze života, a tedy i v pohádkách se odrazilo chování extrapunitivních dystymiků, například v postavě macechy ve filmové pohádce Tři oříšky pro Popelku a pak v pohádce O rybáři a jeho ženě bratří Grimmů. Pohádka O rybáři a jeho ženě krásně ilustruje, že jakýkoliv nový a nákladný podnik uspokojí dystymickou osobu na velmi krátký čas a ta se po chvíli opět propadá do své nespokojenosti a negativní nálady.

Pokud jsou dystymici submisivní, tak spíše jen tiše trpí, popřípadě okolí jim vyčítá, proč vypadají pořád jako „hromádka neštěstí“ či jako „utopené neštěstí“.

Ne každý čtenář zná někoho, kdo odpovídá popisu skleslého typu dystymie, ale jistě každý čtenář zná někoho, kdo odpovídá charakteristice dominantního dystymika, kdo je po většinu času převážně nespokojený, pesimistický, vše vidící černě, mrzutý, trvale naštvaný, podrážděný. Táci lidé někdy bývají i agresivní, ale vždy mívají převážně negativní emoce, mluví o negativních věcech a jevech, které zhusta kritizují, jsou převážně vnitřně nespokojeni, otráveni s „chronickou blbou náladou“. Vyzáfuje z nich pocit: „Všichni mě štvou, život mě nebaví.“ Tito lidé drtí své okolí negativními slovními projevy. Obvykle nemají schopnost líčit pozitivní emoce, prožitky, společně plánovat a společně prožívat těšení se na pozitivní aktivity a neumí se z plna hrdla smát. Proto jsou často neoblíbení a pro jejich okolí je obtížné s nimi vyjít (2–7).

2.2.5 Primární nebo indukovaná dysthymie?

V tomto článku chceme poukázat především na fakt, že pro ostatní lidi představuje život v blízkosti osoby s aktivačním typem dysthymie chronický stres a také frustraci z absence normální komunikace, a to může u citlivých osob vyvolat duševní i somatické zdravotní potíže (9–17). Přesněji řečeno člověk s primární dysthymii může indukovat stejnou poruchu svým blízkým. Tyto sekundární, indukované dysthymie se pak diagnostikují stejně jako všechny indukované poruchy (indukovaná schizofrenie). Oddělíme ty dva jedince fyzicky od sebe a zpravidla jeden z nich rozkvetne a jeho depresivní prožívání zmizí. U toho pak konstatujeme, že projevy dysthymie byly indukované, sekundární. Fakt, že u někoho je dysthymie sekundární, neznamená, že trpí méně než ten, kdo jí má primární. To záleží spíše na citlivosti toho kterého než na otázce primárnosti (11–16). Pokud je dysthymická žena, muž řešíva tuto situaci emigrací z rodiny – buď fyzickou, nebo psychickou (hospoda, dílna, milenka, pracovna, počítač, kamarádi). Ženinu dysthymii pak odnesou děti. Proto se v psychologii říká, že psychopatologie či přímo psychopatie matky se projeví až na synech, protože ti nemají, kam zmizet, a dostanou plnou dávku matčina negativismu, viz příklad sériového vraha Eda Kempera (18).

Co je příčinou negativního vnímání světa, vysvětluje teorie představitelů kognitivní terapie A. T. Becka a A. Ellise. Dle této teorie pacienti trpící poruchami osobnosti si během dětství vytvořili relativně pevný, globální negativní pohled na druhé lidi, na svět kolem a případně i na sebe sama. Tento pohled je ovlivněn jednak genetickými faktory a jednak časnými životními zkušenostmi. Tato **jádrová přesvědčení** jsou zabudována v individuálních **kognitivních schématech**, ve strukturách mysli. Tato schémata fungují jako vzory pro odhadování a hodnocení situací. Jedinec zpracovává informace způsobem, který souhlasí s jeho jádrovým přesvědčením. Vybírá, filtruje ze situace informace, které souhlasí s jeho jádrovým přesvědčením, potvrzují je. Znehodnocuje, ignoruje nebo podceňuje informace, které svědčí o opaku. Předpokládá se, že každému typu poruchy osobnosti odpovídá určité „jádrové schéma“ a negativní jádrové schéma může být příčinou negativního vidění světa, své minulosti i budoucnosti. A tak zdůrazňování a komentování převážně negativních jevů kolem nás lze vysvětlit dle uvedené teorie negativním jádrovým schématem. Z uvedeného je zjevné, že termín dysthymie zahrnuje poměrně různorodou směs poruch.

2.2.6 Jak se cítí člověk s dysthymii?

V úvodu jsme popsali, jak jsou lidé s dysthymii vnímání svým okolím, což ale velmi výrazně kontrastuje s tím, jak se cítí oni. Lidé s dysthymii neradi otevírají své nitro. Nicméně od dvou osob se zjevnou dysthymii jsme slyšeli konstatování: „Víš, já to, co je pěkné či funkční, ani moc nevidím či nevnímám anebo vnímám, ale hodnotím to jako normální bez nutnosti komentáře či všímání, ale zřetelně vnímám to, co je špatně a co nefunguje, co není pěkné, a to musím zmínit komentovat.“

Lidé s dysthymii se liší mírou depresivního prožívání, ale společná je anhedonie (neschopnost se radovat, a proto je život je nebaví). Lidé s dysthymii se převážnou dobu pohybují v oblasti negativních emocí, jen vzácně se jim podaří dostat do oblasti pozitivních emocí, zatímco

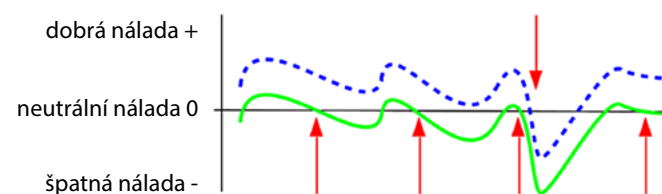
osoby bez dysthymie se v běžném životě převážně nacházejí v oblasti mírně pozitivního ladění a jen občas se dostanou do oblasti negativní nálady, jak schematicky znázorňuje Obr. 2. Dysthymici mohou mít pocity nejistoty a vnitřní pochyby o sobě. Mnozí z nich jsou často nervózní, vnitřně neklidní a napjatí a toto napětí vede rychleji k vyčerpání, pocitům nedostatku energie a síly, popř. podrážděnosti. Ale při těchto pocitech nemusí mít problémy zvládat pracovní úkoly a mohou se dopracovat i vyššího postavení či nejvyšších akademických titulů či ředitelských křesel. Jejich myšlenky často krouží kolem nich samých a jejich blízkých, kolem minulosti či budoucnosti a vidí v nich vše a každého převážně negativně. Tento egocentrický aspekt je nespécifický, protože jej najdeme u mnoha neurotických poruch. Při hovoru s dvojicí, v níž manželka trpěla dysthymii, byl velký rozdíl v tom, jak vnímali svůj život. Manželka jej charakterizovala slovem: „šedý“, zatímco manžel slovem „dobrý, s pozitivními prožitky“.

Toto negativní vidění světa je dělá nespokojenými a špatně naladěnými. Dominantní dysthymici jsou pro své okolí obtížně snesitelní, protože neustále vytvářejí negativní atmosféru, do které vtahují okolní osoby. To vede k tomu, že se blízké osoby od nich odtáhnou a dysthymici často žijí izolovaně a osaměle (samota coby sekundární následek primární poruchy nálady). Odmítavé chování blízkých osoby pak dysthymici interpretují jako: „svět a lidé jsou špatní“. To ovšem neplatí pro dysthymiky s převažující skleslou náladou, ti nemívají negativní vliv na své blízké, jen v nich vzbuzují pocit, že tyto skleslé blízké měli nějak stimulovat k aktivitě.

Většina dysthymiků nemá na svou poruchu náhled. Své rozlady berou jako normu, své vidění světa za pravdivé. Někdy si uvědomují deficit v interpersonálních vztazích, ale stejně nevědí, co by s tím měli dělat. Vzhledem k časté průvodní sebestenávisti a pocitům méněcennosti reagují na kritiku přecitlivěle, například pokud dysthymie provází emočně nestabilní poruchu osobnosti.

Pokud jsou dominantní, chová se k nim jejich nejbližší okolí opatrně jako k odjištěnému granátu. Nehovoří o tématech, které by mohly vést k explozi dysthymicky laděné osoby, vyhýbají se hovoru o problémech, někdy i o důležitých otázkách jejich vzájemného soužití. Dysthymické

Obr. 2. Prožitková křivka normálního a subdepresivního člověka



Znárodnění prožívání člověka s dysthymii (zeleně, plná křivka): Po většinu dne je v negativní, špatné náladě. Normální rozveselitelný člověk je po většinu dne v mírně pozitivní náladě. Normální člověk (modrá čárkovaná čára) začne ráno v 9:00 kávou, dá se do práce a tím se dostane do plynutí (flow). To je ukončeno cca v 10:30 potřebou protáhnout se, dojíti si na záchod, popovídat si. Po uspokojení této potřeby se dostává do druhé vlny cirkadiálního plynutí.

Člověk s posunutým prožíváním (např. dysthymik) vypadáva z plynutí co 20 minut, či se do něho vůbec nedostává. Nepříjemné propady zkouší eliminovat různými úlevnými manévry, které ale často bývají spíše sebe-destruktivní, než aby mu pomohly (drogy, závislosti, zlozvyky)

osoby to vnímají jako vyloučení ze společnosti, odmítají připustit, že velká část problému je v nich samých (9–17). To, že tyto extrapunitivní osoby s negativním viděním světa velmi zatěžují své okolí, je vidět z velkého počtu záznamů, které lze nalézt na internetu po zadání hesla „negativní člověk“ případně „Der negative Mensch“ do vyhledávacího typu YouTube nebo google.com

2.2.7 Osoby s dystymii často nesnáší klidový stav

Pozitivně ladění lidé (bez dystymie) dobře snášejí klidové stavy a vydrží sami se sebou v létě na zahradě sedět spokojeně na lavičce sledovat rorýsy a poslouchat jejich křik. Tento luxus je dystymickým osobám odepřen. Pokud se chtějí cítit dobře, nad nulou, musí pořád udržovat svůj mozek v mírném „poklusu“ mají problém zapnout úsporné relaxační citění. V klidovém stavu se cítí proto nepříjemně, a proto nemohou další dobu sedět sami ve své zahradě na lavičce. Základním a nejnápadnějším klinickým symptomem u subdepresivních a dystymických lidí je, že **cítí se mírně nepříjemně, pokud jsou v klidovém stavu**. Proto je pro ně problémem většina aktivit, která vyžaduje zklidnění, například pro některé je to čtení, učení a podobně. Prostě klid je zúzkostňuje. Může se to projevit u ohně, kde najdeme jednoho takového chronicky nespokojeného, který neustále do ohně píchá, pořád odbíhá, vrtí se a neví, jestli má zůstat, nebo naopak zmizet. Ale je to jedno, protože všude na světě mu bude stejně neveselo. „Kdo doma pokoje nemá, marně ho v cizině hledá,“ říká přísloví. Nesnášenlivost klidu není specifická pouze pro dystymii, ale najdeme je také u s akcentovanými rysy emoční nestability, jako je ADHD, úzkostná porucha, ale také histriónské poruchy osobnosti.

Vedlejším příznakem této chronické nepohody je často motorický neklid (klepe nohou, s něčím si rukama hraje, kouše si nehet apod.) To je výrazem pocitu dystymika, že se nemůže zklidnit. To vše jen za předpokladu, že motorický neklid přináší úlevu (úlevný manévr). To je případ jen lehčích typů dystymie. Těžší, které se již blíží lehké fázi klinické deprese, se projevují ubitostí a ztrátou energie, každopádně i ti se ve svém klidovém stavu cítí špatně (9–17).

2.2.8 Omezená možnost rozveselení dystymiků

Pozitivně laděné lidi můžeme připodobnit k uzavřené PET lahvi, ve které je převážně vzduch, jen trochu vody, když je životní rány sraží pod hladinu do deprese, tak z ní poměrně rychle vyskočí a už je za pár měsíců zase vidíte se smát. To jsou rozveselitelní lidé.

Mezi hlavní, charakteristické vlastnosti dystymiků patří jejich nerozveselitelnost či omezená rozveselitelnost jen na krátký čas. Typické je, že je téměř nikdo nevidí se od plic zasmát, nanejvýš ironicky uchechtnout.

Nejhorší ale je, že mnozí dystymičtí do mrzuté nálady strhávají všechny okolo sebe podle pravidla: „Když mám den blbec já, mají den blbec všichni.“ Tuto potřebu vyrovnat náladu skupiny tak, aby všichni měli stejnou (ať dobrou nebo špatnou) náladu vysvětluje tzv. **princip sdílené frustrace**. Ten je podrobně popsán v knize Partneři a rozchody (19).

Pokud tyto osoby nikdo nedokáže rozveselit, musí všechny kolem sebe strhávat do svých temných stavů, které všechny deptají. Vypadají chronicky naštvaní, vůči lidem jsou nepříjemní až hostilní (9–15).

2.2.9 Projevy dystymie v denním chování se liší dle kompenzačních způsobů chování a tíže dystymie

Metodou pokusu a omylu nacházejí dystymici situace a úlevné manévry, které jim přinesou alespoň částečnou úlevu. Problém je, že velmi často jsou sebedestruktivní. Nejrůznější drogy, alkohol a závislostní či impulzivní chování. Nicméně i pokud jsou konstruktivní, tak dystymici mají sklon je dělat v nezdravé míře. Například zjistí, že jediná oblast, která je trochu baví, je práce, pak se z nich stávají workoholici. Podobně večerní klímbání u televize představuje malý ostrůvek, kde se necítí tak strašně, jak by se cítili v kině, divadle, na koncertě, párty. Život dystymiků proto bývá poměrně prožitkově chudý, ač v některých směrech mohou jít do velkých extrémů (kvantita nahrazuje kvalitu).

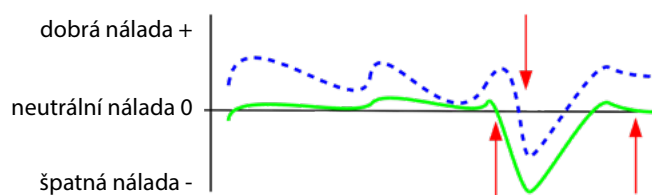
Lidé s dystymickou poruchou se cítí nepříjemně, a tak je přirozené, že hledají, jak se dostat do oblasti dobré nálady, neboli používají kompenzační mechanismy, obranné mechanismy či úlevné manévry (vcelku synonyma), které jim pomohou dostat se do oblasti dobré nálady. To, jaké kompenzační chování převládne a jakou kompenzační činnost si vyberou, závisí jednak na tíži dystymie a dále pak na dalších vlastnostech člověka, na jeho temperamentu, charakteru a jeho inteligenci.

Potřeba dostat se z klidového stavu a z oblasti špatné nálady může vést k nadměrnému sledování televize nebo sociálních sítí či počítačových her. Prostě přemíra času strávená před nějakou obrazovkou. Velmi často jsou to právě počítačové hry, které představují silnější podnět než cokoliv jiného a vypínají negativní denní snění, které je pro dystymické osoby typické. Díky tomu se prožívání dostává nad nulu do pozitivní oblasti. V počítačové hantýrce se pro míru zaujetí hrou používá termínu „chytlavost hry“, odborně, v etologii se používá termín **supernormální podnět**. Neustále sledování televize po návratu domů z práce může mít podobný efekt jako počítačové hry – vypíná či brzdí negativní denní snění, viz níže. Obr. 3. ilustruje efekt počítačové hry či jiného autostimulačního chování na prožívání dystymika.

Někteří si od nepříjemných stavů ulevují tím, že je přelévají na druhé podle principu sdílené frustrace „když mám blbou náladu já, tak ji budou mít všichni“: Šéf bezdůvodně vynadá sekretářce, otec po návratu domů zdeptá celou rodinu, manželka si uleví tím, že zaryje jedovou výtčinkou do svého manžela.

Mezi škodlivé zpracování subdepresivity spadá i tzv. autostimulační chování, kterému se lidově říká „samonásírání“. Lidé si ověřili, že se jim lepší nálada, když se rozčílí a na někoho spustí agresí, a to pravidelně

Obr. 3. Upravení prožitkové křivky dystymika pomocí autostimulace



Mnohý dystymik si empiricky ověřil, že počítačová hra, popř. workoholismus, dokáže narovnat jeho temnější prožívání tak, že se nedostává do červených čísel co dvacet minut. Sice není nijak šťastný, ale do plynutí se dostává – u hry dokáže zabít celý den. Za to ale se též drazé platí. V lepším případě zprimitivněním života, v horších případech i partnerskými vztahy či nedodělanými školami

činí v době propadu své nálady. V těžších případech tento mechanismus přestává fungovat jako úlevný manévr.

Subdepresivní dysthymické lidi charakterizuje úporné a většinou marné hledání aktivit, které by jim *samotným* udělaly radost. Těch je z definice dysthymie pramálo. Někteří subdepresivní lidé mají proto převážně sklony k egocentrismu a manipulacím. Tento přirozený sklon k manipulacím zakládají občasně triumfální nálady – citová oslava vítězství nad druhým, ale ty trvají jen krátce, takže v důsledku nepředstavují efektivní úlevu od chronických nepříjemných stavů (19).

Netolerance klidového stavu, kdy se nic neděje a člověk je sám se svými myšlenkami, lze také přetransformovat do aktivity tvůrčí, učení se, zlepšování kvalifikací, služební postup, získávání akademických titulů docenta či profesora či ředitelských křesel. Emoční dysthymie a s ní spojená frustrace je v těchto případech vykompenzována ambiciózností, kdy úspěch, střety, bojovné naladění umožňuje „zapomenout“ na stavy ubitosti a anhedonie. Tato kompenzační strategie se projevuje zvýšenou závislostí na slávě a sociálním ocenění. Problém bývá ve stáří, kdy sociálního uznání zákonitě ubývá, tito lidé morousovatí, zapšknou a dědkovatí. Pochopitelně, přišli o „životabudič“. Typické pro herce a s tím související vrchol sebevražednosti v krizi středního věku (50–60 let) (19).

Některé osoby s mírnější dysthymii či subdepresí vytrhne z jejich negativního prožívání nadšení pro nějakou aktivitu. S velkým úsilím se do ní vrhnou, aktivita je vytrhne z chronické nespokojenosti, ale nadšení vyhasne před dokončením a dosažením cíle a tito lidé již nejsou schopni dotáhnout práci do konce, protože je nadšení opustilo a oni by museli danou věc dotáhnout bez citové podpory, silou vůle a smyslem pro povinnost. A to jim nejde. Tento krátkodobé nadšení pro nějakou aktivitu s předčasným vyhasnutím je však typické i pro ADHD, která se s dysthymii bohužel nevyklučuje. Dysthymii provází řada doprovodných jevů, například sebehenávisť, takže jsou „zajatci“ svého negativního sebeobrazu. Mají pocit, že je nikdo nemá rád, a to může být spojeno se sociofobií. Každá vzpomínka na blízké je kontaminovaná představou, že dotyčný proti nim něco má (19).

2.2.10 Jak pomoci lidem postiženým dysthymii

Podmínkou pomoci je, aby člověk – dysthymik nahlédl svou poruchu, pak může vyhledat literaturu, nebo požádat o odbornou pomoc. Nerozpoznání a nedagnostikování poruchy bývá hlavní překážkou účinné pomoci. Druhým nejčastějším důvodem beznadějnosti dysthymiků je popření či vytěsnění poruchy a odmítání změny životního stylu a léčby. Z tohoto popření je často vytrhne až partnerský rozchod, ale i tak mnoho z nich se jen uzavře a zapšknou vůči celému světu (jezevec Burdych).

Čistá medikamentózní léčba nemívá zázračné účinky, protože dysthymie mezi tím narušila i myšlení – hodnoty, charakter, a projevuje se mnohými zlozvyky (ironie, naschvály, výčitky). Tyto kognitivní a behaviorální nešvary prášky samy o sobě neodstraní a musí se na nich pracovat v rámci psychoterapie či koučinku.

Psychoterapie může dysthymikům zpravidla nabídnout stabilizaci prožívání na hranici příjemného života, ale za cenu přísné životní kázně. Zatímco pozitivně ladění optimisté mohou dělat mnoho chyb a porušo-

vat zásady zdravého životního stylu, dysthymikům stačí, když jednu noc špatně spí, a druhý den se nacházejí ve stavech, které jim nikdo nezavídí.

Deficit prožívání běžných příjemností života se mohou pokusit vykompenzovat získáváním pozitivní emoce z toho, že něco udělají správně, někomu pomohou a budou mít z toho dobrý pocit (alocentrická motivace). Pochopitelně, i když udělají něco správně, nemají z toho skoro žádnou radost, ani prožitek. Moderní fráze: „Tak si to užíváš, ne?“ vnímají jako výsměch vlastnímu prožívání. Psychoterapeut musí dysthymikovi vysvětlit, že aby se cítil lépe, musí své sklony k závislosti paradoxně překonávat pozitivní přejícností. Když například kolem sebe vidí lidi, kteří jsou šťastnější a úspěšnější než on, musí si říci: „To je hezké, že na tomto světě jsou lidé, kteří mají veselejší prožívání než já. Kéž by se jim dařilo. Udělám za sebe vše, abych jim nekalil jejich náladu – nebudu brblat, kritizovat, vyčítat a hádat se. Budu kolem sebe šířit pokoj, když ho sám, pravda, nemám.“ Odměnou za tuto námahu je, že následně pocítují ne radost, ale uspokojení z toho, že kolem nich jsou lidé, kteří se cítí lépe než oni. Radost druhých lidí se tak stává i jejich radostí, neboť mají pocit, že na ní tvrdě makali. Jinými slovy pomocí zdravé identity mohou sanovat své nezdravé citové prožívání (5–15). Ale faktem je, že jen malé procento subdepresivních lidí nachází úlevu v alocentrickém chování – tedy chování, ze kterého má prospěch především druhý (pomoc sousedovi pokácet strom, opravit počítač, pracovat jak dobrovolník v ochraně přírody ap.). Subdepresivní lidé sice mají touhu po *vlastním* požitku, ale paradoxně jim udělá dobře, když udělají něco *pro druhé*.

Večer bývá jediné období dne, kdy se člověk s dysthymii cítí tak trochu nad nulou. Proto si tohoto období má sklon užít. Odkládáním spánku se ale prohlubuje spánková karence, která pak může mít za následek, že zítra jeho prožívání bude ještě horší. Problém je, že lidé si nechťejí připustit, že by propady nálady mohly souviset s nedostatkem spánku. Zdravá životospráva s dostatkem spánku je důležitá nejen pro léčbu deprese, ale i pro léčbu dysthymie.

Jako další alternativu psychoterapie popisuje Ján Praško snahu o změnu kognitivního vnímání dění kolem sebe, změnu hodnocení z převážně černého na hodnocení směrem do pozitivního vnímání. Například paritním způsobem: „Napadla mě negativní myšlenka. Vymyslím k ní jednu pozitivní.“ Nebo generováním přání: Vidím něco negativního. Vyřknu přání. Slyším projíždět houkající sanitku. Vyslovím pozitivní přání: „Kéž by to s těmi lidmi v ní dobře dopadlo, ať už to znamená cokoli.“

Pokud dysthymii akceptujeme jako nosologickou jednotku, a pokud ji připojíme mezi afektivní poruchy spjaté s osobnostními dispozicemi, pak je třeba při terapii brát v úvahu i osobnostně vývojový kontext. V terapii je třeba se také soustředit i na prožívání (uvědomění a regulace afektu) a rozvoj mechanismů kompenzujících vývojové deficity, z nichž osobnostní dispozice pramení. A k tomu jsou vhodné i terapie psychodynamické, nebo na emoce/prožívání zaměřené přístupy (například *Gestalt Therapie, emotion focused therapy*) (20–23). V případě, že je v popředí partnerský nesoulad a dopad projevů dysthymie u jednoho z partnerů na kvalitu života a zdraví partnera druhého, pak by byla na místě párová terapie. Poruchy spánku jsou velmi citlivým indikátorem hloubky dysthymie či depresivity (24).

Psychiatři mohou ještě předepsat antidepresiva, jak popisuje psychiatr prof. Ján Praško, a doktorka Eva Libigerová, kteří se léčbě dystymie věnovali ve své praxi i svých četných publikacích (7–14). V metaanalýze studií, které testovaly efekt antidepresiv u dystymie, vyšlo najevo, že podávání antidepresiv vedlo k 52,4% léčebných odpovědích, zatímco ve skupině s placebem byl počet léčebných odpovědích jen 29,9% (25, 26). Citlivost třetiny lidí na placebo efekt je velké číslo, které nám říká, že vhodně vedená psychoterapie by měla vést minimálně u této třetiny pacientů k citelné úlevě od dystymie, kdy psychologickými nástroji vyvolá zlepšení stavu i bez placebové lži.

2.2.11 Jak pomoci lidem postiženým negativní náladou dystymika

Postiženým lidem mírně pomůže vysvětlení a náhled, že negativní nálada dystymické osoby je projevem psychické nemoci, genetického dědictví či rané citové deprivace. Že nemají odpovědnost za to, že dystymik je negativní, nadává a je povětšinou nespokojen. Je třeba jim vysvětlit, že před negativismem dystymika musí chránit hlavně sami sebe.

Pokud je blízká osoba v dlouhodobém kontaktu s depresivní osobou, tak více či méně tuto depresivitu do sebe „nasákné“ (indukovaná dystymie). Ján Praško doporučuje současnou psychoterapii jak dystymika, tak postižených blízkých osob. Dystymie (primární u jedné osoby a indukovaná u dalších osoby) se tak může stát nemocí celé rodiny, podobně jako alkoholismus jednoho člena rodiny destruuje celou rodinu.

Další možností je upravení životního režimu osoby v blízkosti dystymika tak, aby v něm bylo dostatek pozitivních emocí, které pomohou vykompenzovat negativitu blízké osoby. Mohou pomoci třeba lázně, kam jezdí osoba postižená negativně dystymika, ale ne dystymik, anebo dovolená bez dystymika, dobrý kolektiv v práci. Prostě alespoň dočasné zvětšení vzdálenosti mezi dystymikem a postiženou blízkou osobou, které umožní regeneraci duševních sil osoby žijící v blízkosti dystymika. Spisovatel Jan Werich v pohádce Princezna koloběžka vložil úst moudré tety mladého krále: „*Nejlepší žena je taková, které umí být pořád veselá, protože smích je nejlepší recept na každou starost*“. Podobně to ale lze říci i o mužích.

Diskuze

Nejméně od dob Thomayerovy učebnice vnitřního lékařství (27). (Josef Thomayer 1853–1927, jeden ze zakladatelů naší moderní interny) mohl český posluchač medicíny či lékař u některých nemocí kromě příslušných příznaků tělesných číst i poukazy na doprovodné duševní projevy. Ty byly lehké i těžké. Na příklad asi již dnes zapomenutá kniha „Léčení chorob krevního oběhu“ z r. 1933 poděbradského lékaře L. Filipa (28). Ten zajímavě popisuje „funkcionální a neurotické syndromy cirkulační“.

K lehčím neurotickým syndromům popisovaným u somatických nemocných patří syndrom neurastenický, neurastenie. Nese-li tento syndrom i mírnou depresivní složku, psychiatři hovoří o depresivní neurastenii. Jsou známy v tomto směru na příklad poinfekční neurastenie (přesněji poinfekční pseudoneurastenie). V Mezinárodní

klasifikaci nemocí SZO (MKN-10) má neurastenie (spolu s chronickým únavovým syndromem) svůj kód (F48.0). Z psychiatrického hlediska lze u nemocného v oblasti hematologické (i jinde) očekávat v lehčím případě neurastenické příznaky (neurastenie). Klasifikace duševních onemocnění Americké psychiatrické asociace (APA) ve svém vydání z r. 1980 (DSM-III), ev. r. 1987 (DSM-III-R) přinesla určité změny v klasifikaci proti předchozím vydáním a proti tehdy platné MKN-9, vydané SZO. Jde o to, že v oblasti neurotických poruch byla mimo jiné vypuštěna neurotická deprese, v oblasti poruch osobnosti byla vypuštěna depresivní porucha osobnosti (současně termín psychopatie byl tehdy nahrazen termínem porucha osobnosti). U poruch afektivních se kromě lehkých, středních a těžkých depresí objevily diagnostické pojmy dystymie a cyklothymie. Od pojmu „endogenní“ bylo v psychiatrii touto klasifikací upuštěno. Dystymie zahrnovala předchozí depresivní poruchy jak z oblasti neurotické, tak osobnostní a kryla se i s kliniky užívaným pojmem depresivní neurastenie. Pojem neurastenie byl vlastně v americké klasifikaci nahrazen pojmem chronický únavový syndrom. Tento stav udržuje i současná klasifikace DSM-V.

V roce 1989 se objevuje klasifikace chorob SZO (MKN-10), která zahrnuje podstatné změny převzaté z klasifikace americké. Vývoj v mezinárodní klasifikaci chorob SZO pokračuje. Je připravena (zatím k datu 29. 08. 2020 do češtiny nepeložená) anglická verze klasifikace MKN-11, která by měla platit od r. 2021. Ta přináší další změny, které ale snad zde referovanou problematiku neovlivní. Blíže P. Mohr (29). Jisté změny v oblasti poruch osobnosti připravované klasifikace MKN-11 zachycuje kniha „Poruchy osobnosti v 21. století“ autorů Riegel K. D., Kalina K. a Pěč O. (30).

Indukování neurotických příznaků některým z blízkých a přenos neurotických potíží na blízkého, dosud duševně zdravého jedince je výsledkem mezilidských komunikací. Jde zde o problematiku z oblasti psychologie sociální komunikace. V této souvislosti je obvykle citován psycholog P. Watzlawick (1921 Villach – 2014 Palo Alto v Kalifornii). Jde o Watzlawickovy „věty“ obecné teorie sociální komunikace. Třetí z těchto vět např. říká, že všude tam, kde se člověk setkává s člověkem „jako člověk“ dochází k vzájemnému ovlivňování. Watzlawick říká: „nemůžeme neovlivňovat“ (31). S touto problematikou u nás seznamoval ve svých knihách např. prof. Dr. Jaro Křivohlavý (1925–2014) (32). Z uvedeného aspektu je tedy pozorování autora v souladu s učením Watzlawickovy školy z Palo Alto.

Seznámení s popsanou problematikou indukce či přenosu psychických poruch z primárně psychicky nemocného na osobu doposud psychicky zdravou je aktuální z hlediska současné koronavirové pandemie. Omezení sociálních kontaktů omezí kompenzační mechanismy, které jsou nutné pro zvládání soužití s člověkem s poruchou osobnosti či dystymií. Omezení osobních kontaktů v rámci sociální sítě člověka spolu se strachem z neznámého (z infekce koronavirem) vede přirozeně ke zvýšenému výskytu psychických poruch, které mohou mít i somatické projevy. A tak při setkání s pacientem s psychickou poruchou je třeba i podrobnější rodinné anamnézy k rozlišení, zda je primární či indukovaná. Vlivem koronavirové pandemie se začíná popisovat vyšší výskyt psychických onemocnění a stoupají nároky na zdravotnická zařízení a hlavně na psychiatry a psychology. Ale i lékaři specializovaní

na somatické nemoci by měli brát v úvahu, že psychická porucha může být nejen primární, ale i indukovaná.

Doporučení pro praxi

Chronicky negativní pohled na svět, špatná nálada a neschopnost prožívat radost jsou projevy psychiatrické diagnózy dystymie dle mezinárodní klasifikace (1–4).

Dystymie je psychické onemocnění, které v případě, že má pacient zájem, je léčitelné odborníky na psychiatrii a psychoterapii. Léčba samotná se obvykle zakládá na psychoterapii a medikamentózní léčbě (antidepresiva) (5–16).

Osoby s dystymií mají potenciál indukovat dystymií u blízkých osob, neboli v nich vyvolávají psychické i somatické zdravotní potíže, které mohou být větší než u vyvolávající osoby, viz náš příklad. Tedy přenosné jsou nejen infekční nemoci, ale i psychické poruchy, i když zde se používá spíše termín indukované psychické poruchy.

Pokud internista na toto onemocnění pojme podezření, měl by pacienta bez bagatelizování informovat o tomto možném zdroji jeho potíží a zaměřit jeho pozornost na sledování jeho prožívání, viz Obr. 2: „Sledujte na časovém grafu, jak vám kolísá nálada během. Jakou část dne trávíte s náladou pod nulou? Pokud se náhle propadne, запиšte si, na co jste myslel předchozích pět minut (monitoring denního snění).“

LITERATURA

- Adam Z, Klimeš J, Pour L, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha, Grada Publishing 2019: 208 s.
- Identification of dysthymia in neurological disorders: report on the meeting of principal investigators involved in the field trial „Classification of dysthymia and related conditions in neurological disorders“ Geneva: World Health Organization, 1998: 14 s, 30 cm. Programme on mental health.
- Patel RK, Rose GM. Persistent Depressive Disorder (Dysthymia). 2019 May 4. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541052/>.
- Gureje O. Dysthymia in a cross-cultural perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(1): 67–71.
- Tamburrino MB, Lynch DJ, Nagel RW, et al. Primary care evaluation of mental disorders (PRIME-MD) screening for minor depressive disorder in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11(6): 339–343.
- Höschl C. Dystymie – cíl specifické terapeutické intervence? Nový přístup v léčbě dystymie. (Praha) : (Sanofi-Synthelabo s. r. o.), 2002: s 6–7.
- Anders M. Dystymie Practicus (Praha). 2005; 4(2): 46–48.
- Michal Viewegh: Báječná léta pod psa. Petrov, Brno 2002.
- Libigerová E. Dystymie – trvalá afektivní porucha na pomezí poruch osobnosti a poruch nálady. *Psychiatrie (Praha, Print)*. 2006; 10(1): 27–34.
- Libigerová E. Dystymie – diagnostika a léčba *Psychiatrie pro praxi*. 2006; 7(2): 90–93.
- Praško J. Dystymie: příručka pro klinickou praxi. Praha : Maxdorf, 2003: 86 s.
- Praško J, Herman E, Hovorka J. Dystymie a její léčba, *Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii*. 1. vyd. Praha, Galén, 2002: s 195–198.
- Praško J, Herman E, Hovorka J. Dystymie a její léčba: *Psychiatrie (Praha, Print)*. 2003; 7(Suppl. 2): 92–93.
- Praško J, Sigmundová Z, Demlová B. Dystymie *Klinická psychiatrie*. 1. vyd. Praha: Tigris, 2011: s. 298–309.
- Praško J, Herman E, Hovorka J. Dystymie a její léčba – 1. díl *Psychiatrie pro praxi*. 2002; 3(6): 265–270.
- Praško J, Herman E, Hovorka J. Dystymie a její léčba – 2. díl *Psychiatrie pro praxi*. 2003; 4(1): 23–28.
- Forgáčová L. „Double“ depresia „ klinické charakteristiky a liečba. *Psychiatrie pro praxi*. 2003; 4(2): 60–61.
- Douglas J, Olshaker M. Lovec duší. Překlad Josef Orel. Vyd. 1. Frýdek-Místek: Alpress, 1997: 415, (8) s. il. Klokán. ISBN 80-7218-009-6. Online ukázka: <http://klimes.mysteria.cz/clanky/psychologie/douglas/douglas.htm>
- Klimeš Jeroným: Partneři a rozchody. Portál, Praha, 2005: 240, ISBN 978-80-262-0575-3.
- Schönknecht P, Hegerl U. Dysthymia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80(10): 602–608.
- Brieger P. Subaffective disorders: dysthymia and cyclothymia. *MMW Fortschr Med* 2010; 152(3): 31–33.
- Schmauss M, Messer T. Dysthymia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005; 73(7): 415–424; quiz 425–426.
- Klein DN, Santiago NJ. Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors, and course. *J Clin Psychol* 2003; 59(8): 807–816.
- Benca RM, Peterson MJ. Insomnia and depression. *Sleep Med* 2008; 9(Suppl. 1): S3–9.
- Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(4): 509–514.
- von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013; 144(1–2): 7–15.
- Thomayer J. *Patologie a terapie nemocí vnitřních*. Nakladatelství Bursík a Kohout, Praha 1893, 1921.
- Filip L. Léčení chorob krevního oběhu. Vlastním nákladem, Poděbrady 1933: 166 s.
- Mohr P. Nová diagnostická klasifikace duševních poruch v 11. Revizi Mezinárodní klasifikace nemocí. *Psychiatrie (Praha)* 2020; 24(1): 32–38.
- Riegel KD, Kalina K, Pěč O. Poruchy osobnosti v 21. století. Portál, Praha 2020: 238 s.
- Gastpar M, Kielholz P. *Problems of psychiatry in general practice*. Hogrefe & Huber, Toronto, Bern, Göttingen 1991: 168 s.
- Křivohlavý J. Jak si navzájem lépe porozumíme. Svoboda, Praha 1988: 240 s.
- Mahali SCh, Seshai S, Feeney JR, et al. Association of negative cognitions, emotional regulation, and depression symptoms across four continents: International support for the cognitive model of depression. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 18 <https://doi.org/10.1186/s12888-01-2432-x>.

S tímto výstupem ho pak poslat k psychoterapeutovi či psychiatrovi. Problém somatických lékářů je bagatelizování psychických poruch. Ty odbývají mávnutím ruky „to je jen psychika“. Bohužel „jen psychika“ mívá na pohodu našich pacientů větší dopad než chronické nebezpečí relapsu a jeho léčba může trvat déle než léčba relapsu rakoviny.

Pokud dystymie není zmírnitelná léčbou, tak jedinou ochranou před negativním působením těchto osob jsou techniky kontroly stimulu, tzn. vysvětlení blízkým osobám dystymika, že se jedná o psychické onemocnění, povahové rysy dané osoby, za které oni sami nenesou odpovědnost, není to jejich vina, jak se jim někdy snaží dystymik namluvit. Naučit se mu vyhýbat, když je nesnesitelný.

Chronický stres, který způsobuje blízkost osob s výraznou manifestací dystymie, zvyšuje riziko nejen infekčních a autoimunitních chorob, ale také riziko vzniku maligních chorob, případně jejich časně progresu, jak uvádíme v přehledné publikaci (1).

Etiologie dystymie je jistě multifaktoriální, jak genetická, tak i daná vlivy prostředí, a jistě se na ní podílí takzvaná „negativní kognice“ – negativní myšlenky o sobě samém, o světě, o prožití minulosti a negativní očekávání do budoucnosti. Tato negativní kognice má svůj podíl jak na vzniku dystymie, tak na vzniku deprese (33). A proto zde přínos medikamentózní léčby je omezený a důležitější je odborná psychoterapie.

Dovolujeme si Vás pozvat ke sledování on-line projektu

INTERNA TV

odborný garant:
prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
předseda ČIS ČLS JEP



Sonografie v interně

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA a MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.



Léčba srdečního selhání - pár poznámek

doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.



Antitrombotická léčba ICHS 2020 update

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Moderní léčba diabetu 2. typu

MUDr. Jan Škrha, Ph.D.



Prediabetes a metabolický syndrom v prevenci ASKVO

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.



Pacient po akutním koronárním syndromu (AKS)

doc. MUDr. Petr Ošťádal, CSc., Ph.D., FESC



Léčba hypertenze v roce 2020

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Kompliance, adherence, inercie. Jak ovlivní výsledky léčby?

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

8 video-přednášek naleznete na stránkách České internistické společnosti ČLS JEP

<https://www.cisweb.cz/cis-tv#interna-tv>

Vzdělávací akce je pořádaná dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je hodnocena 2 kreditními body.

Registrace pro získání kreditních bodů:

www.internaTV.cz

Generální partner



Zlatí partneři



Partneři

BAYER s.r.o.

Novartis s.r.o.

MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o.

Vnitřní lékařství Ročník 66, 2020, číslo E-7**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 Šarapatková, 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 otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

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

Předplatné v SR:

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

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
 Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
 Infolinka: 0800 188 826,
 e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.**Časopis je indexován v:**

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



Zvolte účinný přípravek
v lékopisné čistotě^{1,2},
zvolte Diozen[®]



ZENTIVA

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz